



"Mutaciones del gen CFTR en fibrosis quística: análisis de una cohorte en un centro de alta complejidad en Medellín"

Olga Morales Múnera 1, Martha Cuellar Santaella 1, Jessica García Martínez 2, Leidy Soto Osorio 2, Juan Gaviria 3
1 neumóloga pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación, Clínica Noel
2 Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia
3 Médico epidemiológico

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva. En Colombia, la mutación c.1521_1523delCTT p.(Phe508del) se ha encontrado en alrededor del 41% de los pacientes y en estudios recientes hasta en un 80.2% en tres centros del país. En este estudio, analizamos las mutaciones en pacientes con diagnóstico confirmado de FQ atendidos en un hospital de cuarto nivel en Medellín.



Población de estudio

De una base inicial de **426 pacientes** registrados desde 2012, se incluyeron **136 (31,9%)** con diagnóstico confirmado y seguimiento institucional. El **58% (n=79)** de la cohorte final contaba con caracterización genética completa.

Distribución de Cigocidad

Se identificaron mutaciones en **homocigosis en 51 pacientes**, lo que representa el **64,5%** de los sujetos con estudio genético.

Perfil de Mutaciones Identificadas (n=79)

La variante más prevalente fue la deleción del residuo fenilalanina en la posición 508, seguida por variantes de sustitución y de sitio de corte (*splicing*). Distribuidas así:

c.1521_1523delCTT p.(Phe508del) en 44 pacientes (55,6%)
c.3196C>T p.(Arg1066Cys) en 5 (6,3%)
c.1675G>A p.(Ala559Thr) y c.3368-2A>G en 1 paciente cada una (1,26%).

Tabla 1. Prevalencia de variantes del gen CFTR en la cohorte de estudio.

Variante Genética	Nº Pacientes	Frecuencia Relativa (%)
PHE508DEL	61	46.9
ARG1066CYS (R1066C)	8	6.2
3120+1G>A, P.?, C.2988+1G>A	4	3.1
621+1G>T, P.?, C.489+1G>T	3	2.3
ASN1303LYS	2	1.5
(NM_000492.3) C.3368-A2 > G Ó 3500-2A>G	2	1.5
1716+1G>A, P.?, C.1584+1G>A	2	1.5
3500-2A>G, P.?, C.3368-2A>G	2	1.5
A559T, PALA559THR, C.1675G>A	2	1.5
A559T, PALA559THR, C.1675G>A, OR 1807G>A	2	1.5
(NM_000492.3) C.3368-A2 > G, 3500-2A>G	1	0.8
C.3368-2A>G (P?)	1	0.8
C.3808G>A (PASP1270ASN)	1	0.8
E831X, P.GLU831X, C.2491G>T	1	0.8
G542X, G542X, P.GLY542X, C.1624G>T, Ó 1756G>T	1	0.8
Q220X, P.GLN220X, C.658C>T, OR 790C>T	1	0.8
R334W, P.ARG334TRP, C.1000C>T, OR 1132C>T	1	0.8
S466X, P.SER466X, C.1397C>A/C.1397C>G	1	0.8
S549R, P.SER549ARG, C.1645A>C/C.1647T>G/C.1647T>A,	1	0.8
V562I, P.VAL562ILE, C.1684G>A, OR 1816G>A	1	0.8
NO REALIZADO	57	43.8

Nota: Datos obtenidos mediante panel de mutaciones CFTR. Phe508del: variante más prevalente.

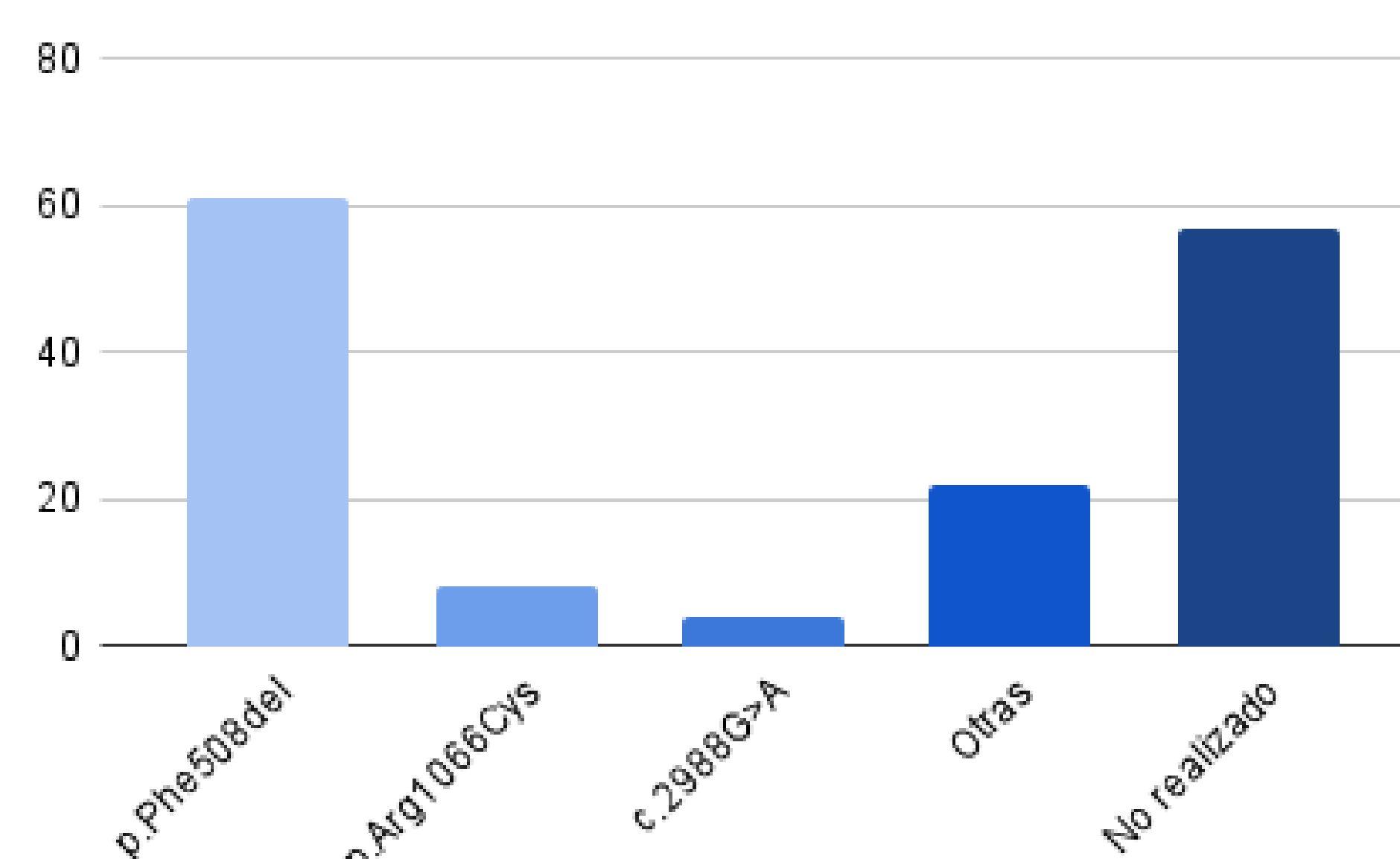


Figura 1. Diversidad alélica CFTR. Distribución de genotipos identificados.

Caracterización Genética

Patrones de Heterocigosis: Se observó una alta variabilidad genotípica. La combinación más prevalente consistió en la variante c.1521_1523delCTT p.(Phe508del) asociada a un segundo alelo no identificado (n=4).

Variantes Secundarias: Otras combinaciones recurrentes incluyeron:

- c.2988+1G>A (3120+1G>A) en 3 pacientes.
- Variantes presentes en 2 pacientes cada una: c.3368-2A>G, c.1675G>A p.(Ala559Thr), c.3196C>T p.(Arg1066Cys) y alteraciones en sitios de splicing (c.1584+1G>A o c.1716+1G>A).

Variantes Únicas: El resto de los genotipos identificados, lo que subraya la diversidad alélica de la muestra.

Resultados

- La mutación c.1521_1523delCTT (p.Phe508del) se consolida como la más frecuente en estado de homocigosis y heterocigosis.
- Se identificó la variante c.3196C>T (p.Arg1066Cys) como la segunda más común en homocigosis. Este hallazgo contrasta con los datos globales de CFTR2 (solo 28 casos reportados), donde predomina en heterocigosis compuesta.
- En casos de heterocigosis con una segunda variante no identificada, el diagnóstico de patogenicidad se confirmó mediante clínica compatible y pruebas de iontoforesis positivas.



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3