

## **Stellungnahme der MFSH zur Neueinstufung von *GLA*-Varianten als "gutartig" oder "neutral" (Stand: April 2023)**

Dies ist eine Stellungnahme der Morbus Fabry Selbsthilfegruppe (MFSH) e.V. zu *GLA*-Varianten unklarer Signifikanz wie D313Y und A143T.

Eine Reihe von *GLA*-Varianten, darunter die beiden oben genannten, wurden von einigen auf dem Gebiet des M. Fabry Forschenden in wissenschaftlichen Publikationen als "gutartig" oder "neutral" bezeichnet. Mehrere Fabry-Patienten betreuende Ärzte haben diese Auffassung übernommen, und Labore haben die Meldung dieser Varianten eingestellt.

Unsere Erfahrung mit Patienten zeigt, dass diese Varianten zumindest bei einigen Personen anscheinend krankheitsverursachend sind. Bei den am stärksten betroffenen Patienten sind die Symptome weder mild noch treten sie erst spät auf. Beschreibungen einzelner Patienten, die in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, bestätigen, dass diese *GLA*-Varianten zumindest bei einigen Patienten M. Fabry verursachen.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> Darüber hinaus sprechen die nachweislich veränderten physikalisch-chemischen Eigenschaften des mutierten Enzyms, d.h. die verminderte enzymatische Aktivität, die beeinträchtigte pH-Stabilität und die verzögerte Verarbeitung des Vorläuferproteins, für einen pathogenen Einfluss.<sup>8,9,10</sup> Die Erfahrung zeigt, dass die Chaperon-Therapie für die Behandlung dieser Patienten gut geeignet ist.

Wir raten davon ab, die von Van der Tol et al.<sup>11</sup> vorgeschlagenen engen Diagnosekriterien zu verwenden. Stattdessen schlagen wir vor, das breitere Spektrum an Symptomen zu berücksichtigen, die von Lenders und Brand<sup>12</sup> als "klassische Manifestationen bei M. Fabry" beschrieben wurden und die teilweise bei Patienten mit den oben genannten *GLA*-Varianten zu finden sind. Einige *GLA*-Varianten könnten zu einem Kontinuum klinischer Symptome führen, wie es für die D313Y-Variante vorgeschlagen wurde.<sup>13</sup> Palaiodimou et al.<sup>14</sup> zeigen, dass die von Van der Tol et al.<sup>11</sup> definierten spezifischen Kriterien bei diesen Patienten weit weniger häufig auftreten als neurologische Manifestationen.

Die Betrachtung bestimmter Varianten als gutartig durch Labore führt dazu, dass Ärzte, die eine genetische Ursache für die Symptome eines Patienten vermuten, nicht erfahren, dass tatsächlich eine *GLA*-Variante gefunden wurde. Unserer Meinung nach sollte die Diagnose bei diesen Patienten von Ärzten mit Kontakt zu diesen gestellt werden. Daher schlagen wir vor, dass die Anbieter von Gentests eine Klassifizierung dieser Varianten als "wahrscheinlich pathogen" auf der Grundlage der ACMG-Kriterien PS3, PP2 und PP3 vornehmen. Alternativ ist eine Einstufung als "etabliertes Risiko-Allel" oder "prädisponierend"<sup>15</sup> für M. Fabry und Schlaganfall möglich.

## Literatur

1. Lenders M, Duning T, Schelleckes M, Schmitz B, Stander S, Rolfs A, Brand SM, Brand E. Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the alpha-galactosidase A gene. *PLoS One*. 2013;8(2):e55565. doi: 10.1371/journal.pone.0055565.
2. Koulousios K, Stylianou K, Pateinakis P, Zamanakou M, Loules G, Manou E, Kyriklidou P, Katsinas C, Ouzouni A, Kyriazis J, Speletas M, Germeis AE. Fabry disease due to D313Y and novel GLA mutations. *BMJ Open*. 2017 Oct 6;7(10):e017098. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017098.
3. du Moulin M, Koehn AF, Golsari A, Dulz S, Atiskova Y, Patten M, Münch J, Avanesov M, Ullrich K, Muschol N. The mutation p.D313Y is associated with organ manifestation in Fabry disease. *Clin Genet*. 2017 Nov;92(5):528-533. doi: 10.1111/cge.13007.
4. Godel T, Bäumer P, Stumpfe K, Muschol N, Kronlage M, Brunnée M, Kollmer J, Heiland S, Bendszus M, Mautner VF. Dorsal root ganglia volume is increased in patients with the Fabry-related GLA variant p.D313Y. *J Neurol*. 2019 Jun;266(6):1332-1339. doi: 10.1007/s00415-019-09262-8.
5. Valtola K, Nino-Quintero J, Hedman M, Lottonen-Raikaslehto L, Laitinen T, Maria M, Kantola I, Naukkarinen A, Laakso M, Kuusisto J. Cardiomyopathy associated with the Ala143Thr variant of the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Heart*. 2020 Apr;106(8):609-615. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315933.
6. Müntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, Hu K, Lorenz K, Frantz S, Wanner C, Nordbeck P. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 May;105(5):1224-1233. doi: 10.1002/cpt.1321.
7. Godel T, V Cossel K, Friedrich RE, Glatzel M, Canaan-Kühl S, Duning T, Kronlage M, Heiland S, Bendszus M, Muschol N, Mautner VF. Assessment of Peripheral Nervous System Alterations in Patients with the Fabry Related GLA-Variant p.A143T. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 30;10(12):1027. doi: 10.3390/diagnostics10121027.
8. Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat*. 2003 Dec;22(6):486-92. doi: 10.1002/humu.10275.
9. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab*. 2003 Nov;80(3):307-14. doi: 10.1016/S1096-7192(03)00136-7.
10. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31-40. doi: 10.1086/504601.
11. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, Hollak CE. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2014 Jan;51(1):1-9. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101857.
12. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):635-645. doi: 10.1007/s40265-021-01486-1.
13. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2013;7:99-102. doi: 10.1007/8904\_2012\_154.
14. Palaiodimou L, Stefanou MI, Bakola E, Papadopoulou M, Kokotis P, Vrettou AR, Kapsia E, Petras D, Anastasakis A, Xifaras N, Karachaliou E, Touloumi G, Vlachopoulos C, Boletis IN, Giannopoulos S, Tsvigoulis G, Zompola C. D313Y Variant in Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2022 Nov 8;99(19):e2188-e2200. doi: 10.1212/WNL.0000000000201102.
15. Masson E, Zou WB, Génin E, Cooper DN, Le Gac G, Fichou Y, Pu N, Rebours V, Férec C, Liao Z, Chen JM. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework. *Hum Genomics*. 2022 Aug 16;16(1):31. doi: 10.1186/s40246-022-00407-x.