



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

# Hallazgos Electrocardiográficos y Ecocardiográficos en la enfermedad de Fabry

sanofi



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
COPAC  
sanofi

*Conferencista:*

**Dr. Gustavo Cabrera**

- Información Doctor CV
- Estudios
- Trabajos de importancia

**sanofi**

# Conflictos de Interés

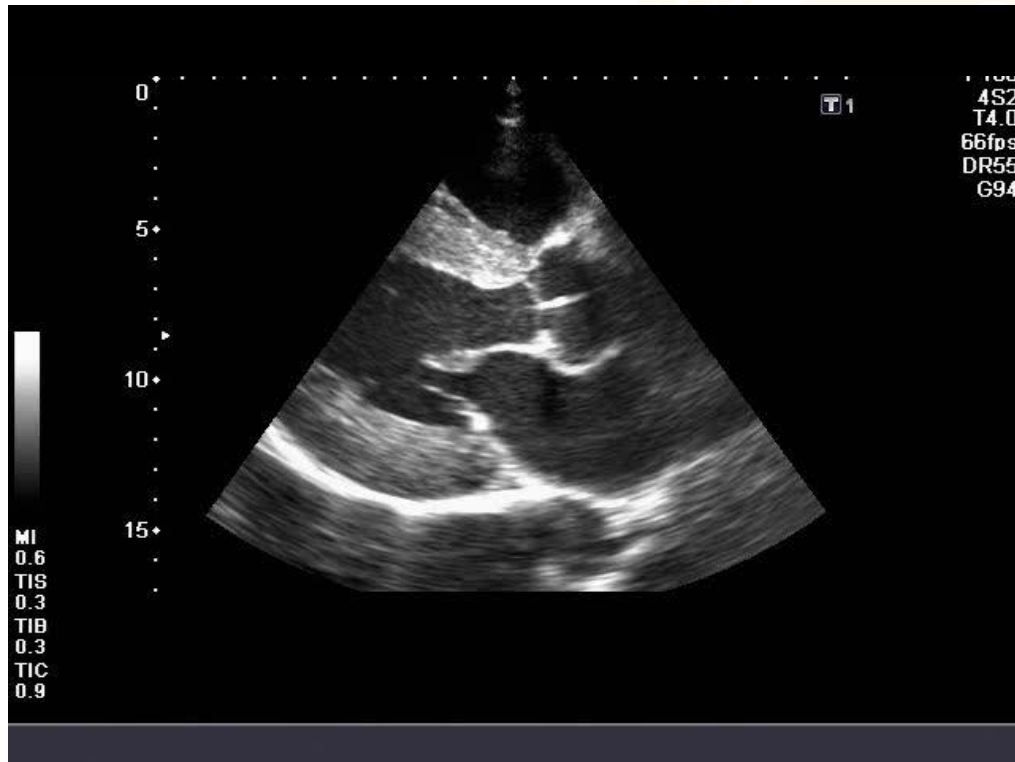
- Recibe honorarios y costos de viajes por parte de Sanofi/Genzyme, Pint Pharma, Biomarin, Shire/Takeda por disertaciones relacionadas con enfermedades lisosomales
- No presenta otras afiliaciones o compromisos financieros con otra organización o entidad con interés o conflicto financiero con el material de esta presentación
- No recibió asistencia en la producción de esta presentación

## FRASE DE SALVAMENTO

La información contenida en esta presentación está dirigida al profesional de la salud con la intención de brindar información científica de interés y refleja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia.

CODIGO PROMOMAT: **MAT-CO-2202961**

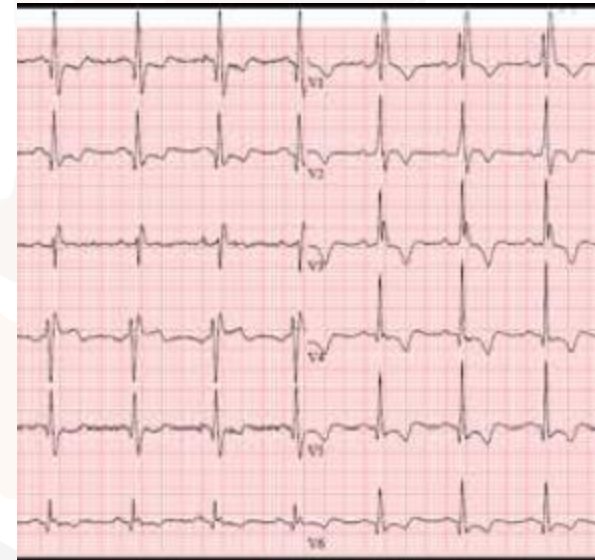
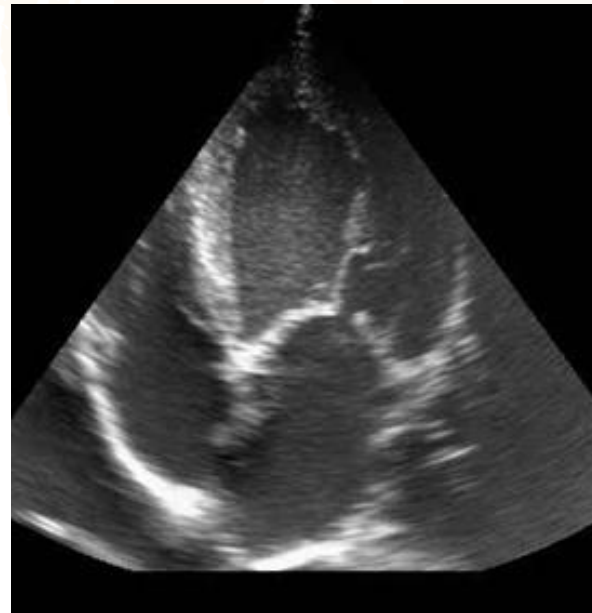
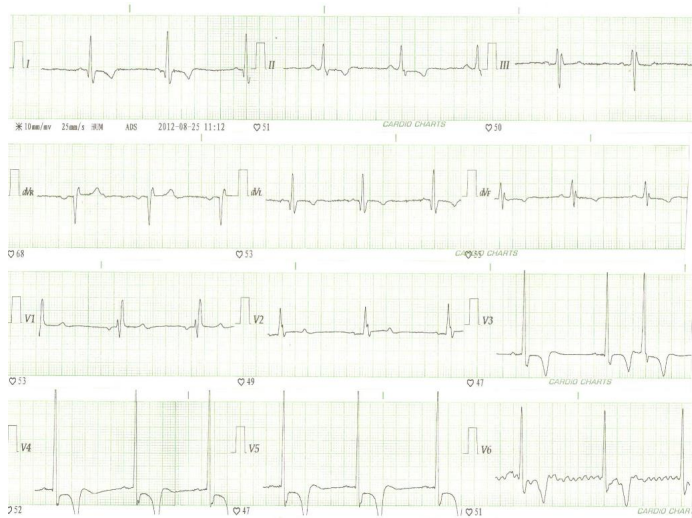
# Cardiopatía Fabry



- Síntomas
- Hipertrofia ventricular
- Insuficiencia Cardíaca
- Infarto de miocardio
- Arritmias
- Muerte prematura

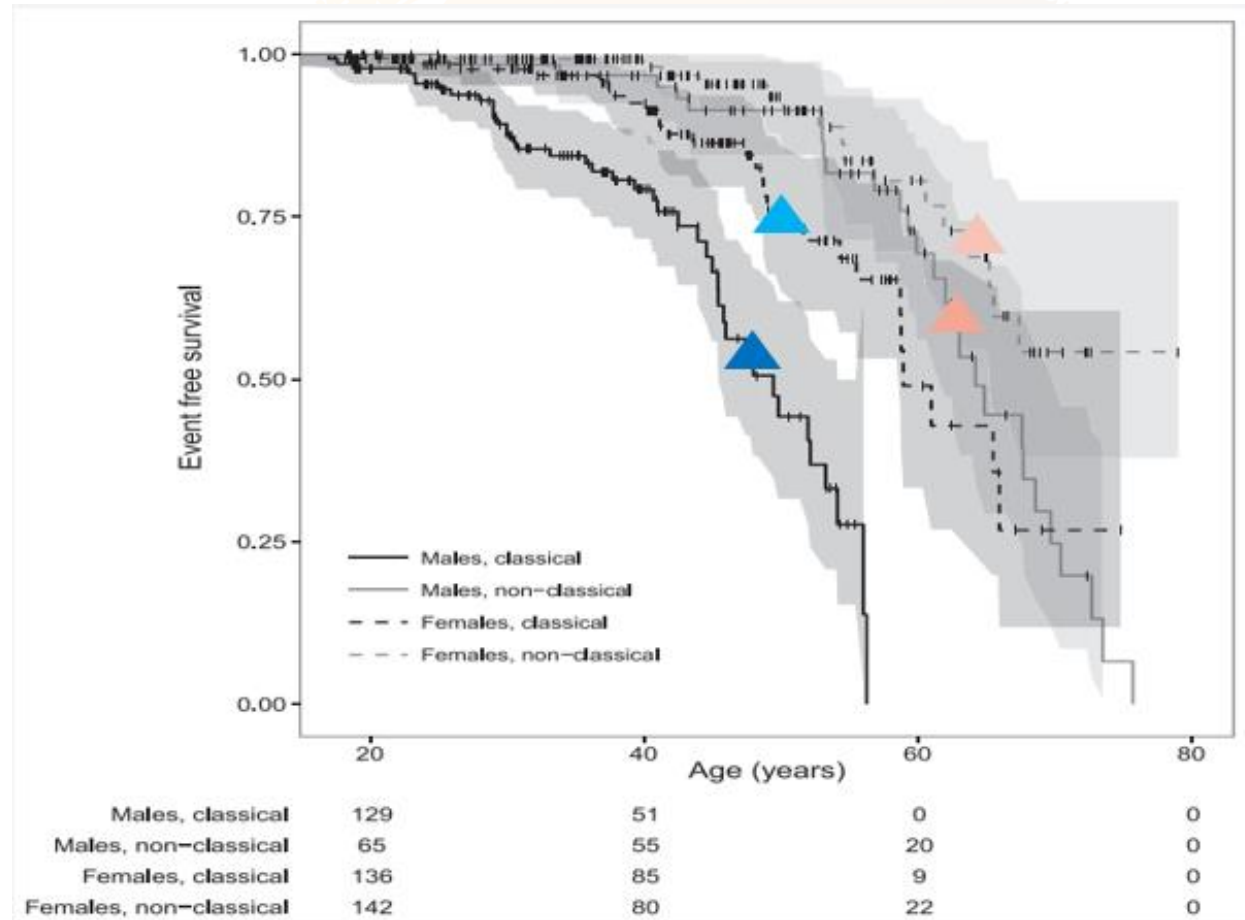
Imágen propiedad del Dr. Cabrera con autorización de pacientes

# ¿Existe algún diferencia en el compromiso cardiaco entre las formas clásica y las cardíacas?

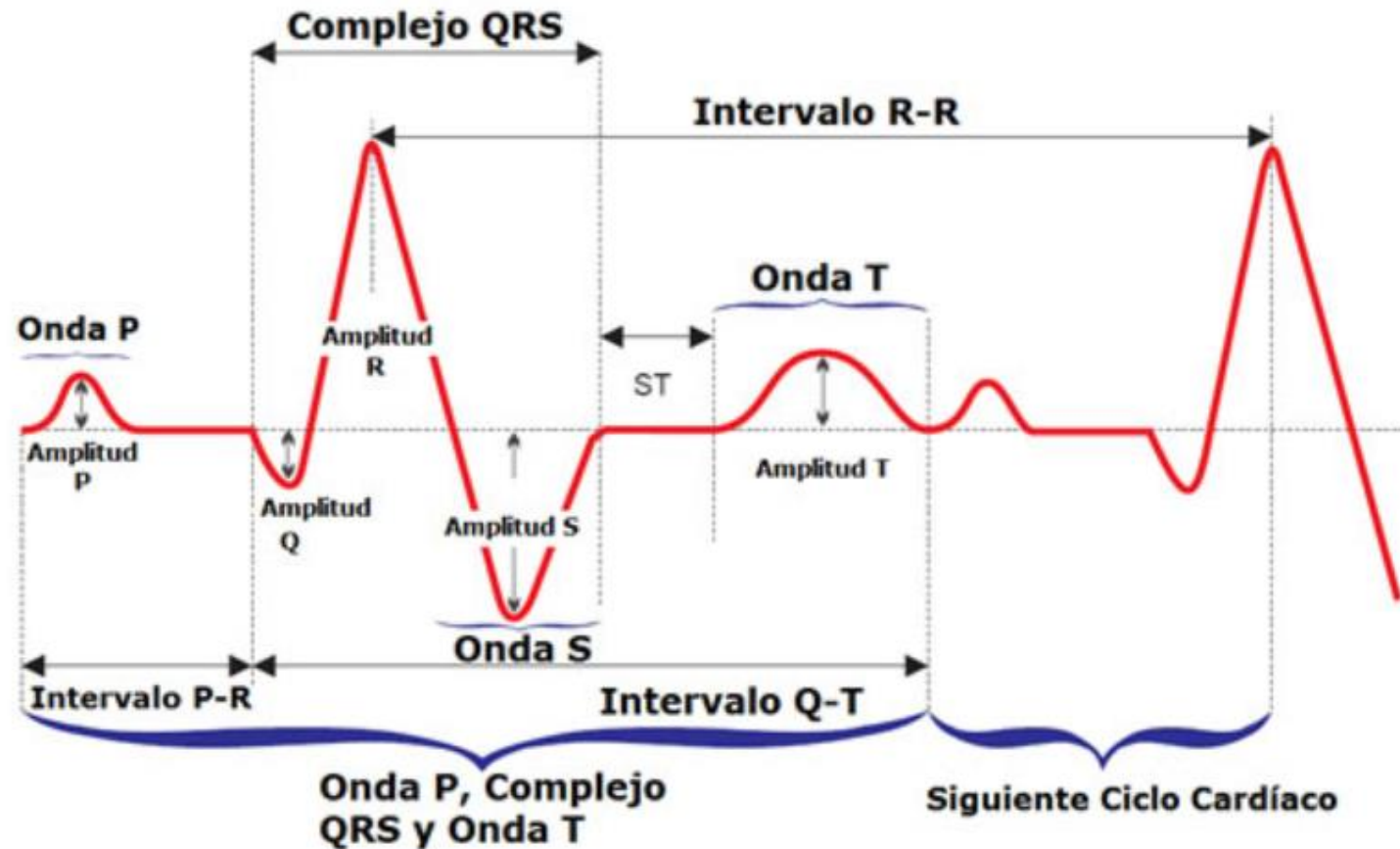




# Pronóstico de la Variante Cardíaca N215S



# Electrocardiograma



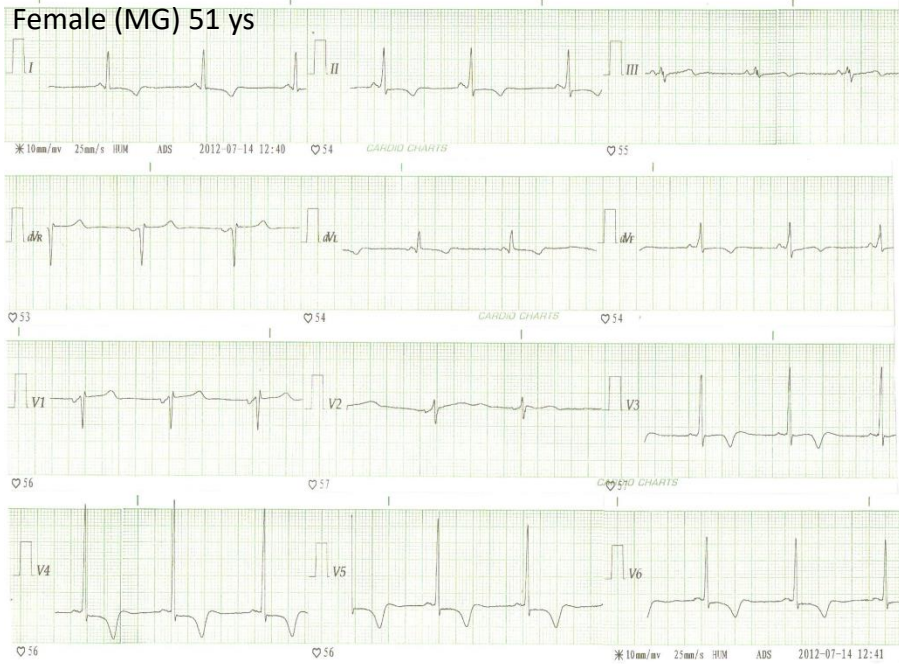
Male (OM) 53 ys



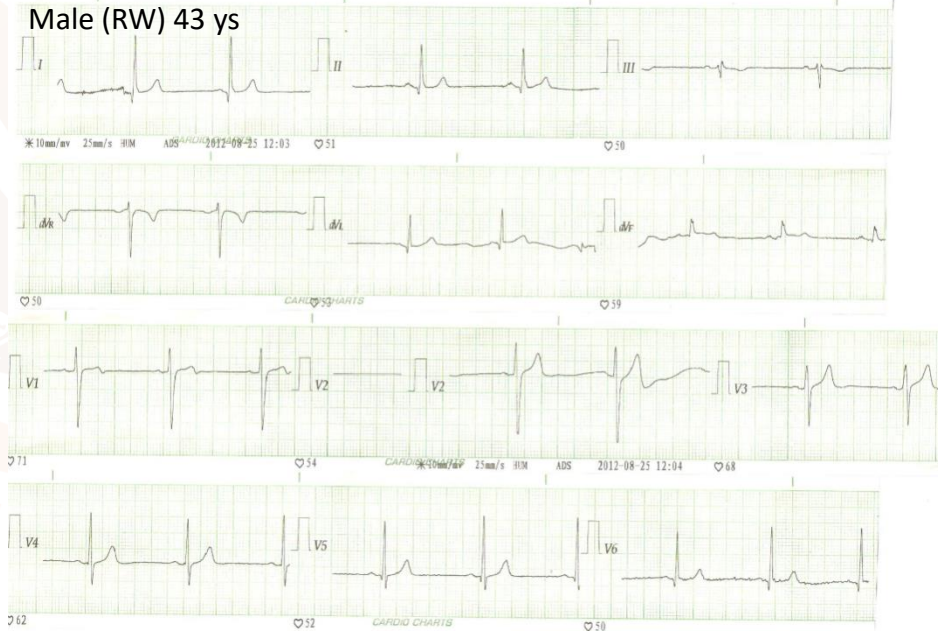
Female (MG) 45 ys



Female (MG) 51 ys



Male (RW) 43 ys





# Características del ECG en la cardiopatía Fabry

- n=207 → **PR corto: 14%** <sup>1</sup>  
El PQ corto → marcado acortamiento de la duración de la onda P (n=30) <sup>2</sup>
- n= 114 → **PR corto:17%**, Bradicardia:46%, Alteraciones del ST-T: 30% <sup>3</sup>
- n:17 → QTc<440mseg + (Intervalo PQ-duración de la onda P en DII) <40mseg →  
Sens.: 100% y Especif.: 99% <sup>4</sup>
- N: 150 → Los parámetros electrocardiográficos no son adecuados para estratificar la cardiopatía Fabry. La falta de alteración del ST-T parece excluir la presencia de realce tardío en la RM cardiaca <sup>5</sup>
- N=95 (50 mujeres) → el reemplazo fibroso es responsable de las anomalías en la repolarización ventricular y la presencia de arritmias ventriculares

1. Namdar M, et al. Am J Cardiol. 2010 Mar 1;105(5):753-6

2. Namdar M, et al. Heart 2011 Mar;97(6):485-90

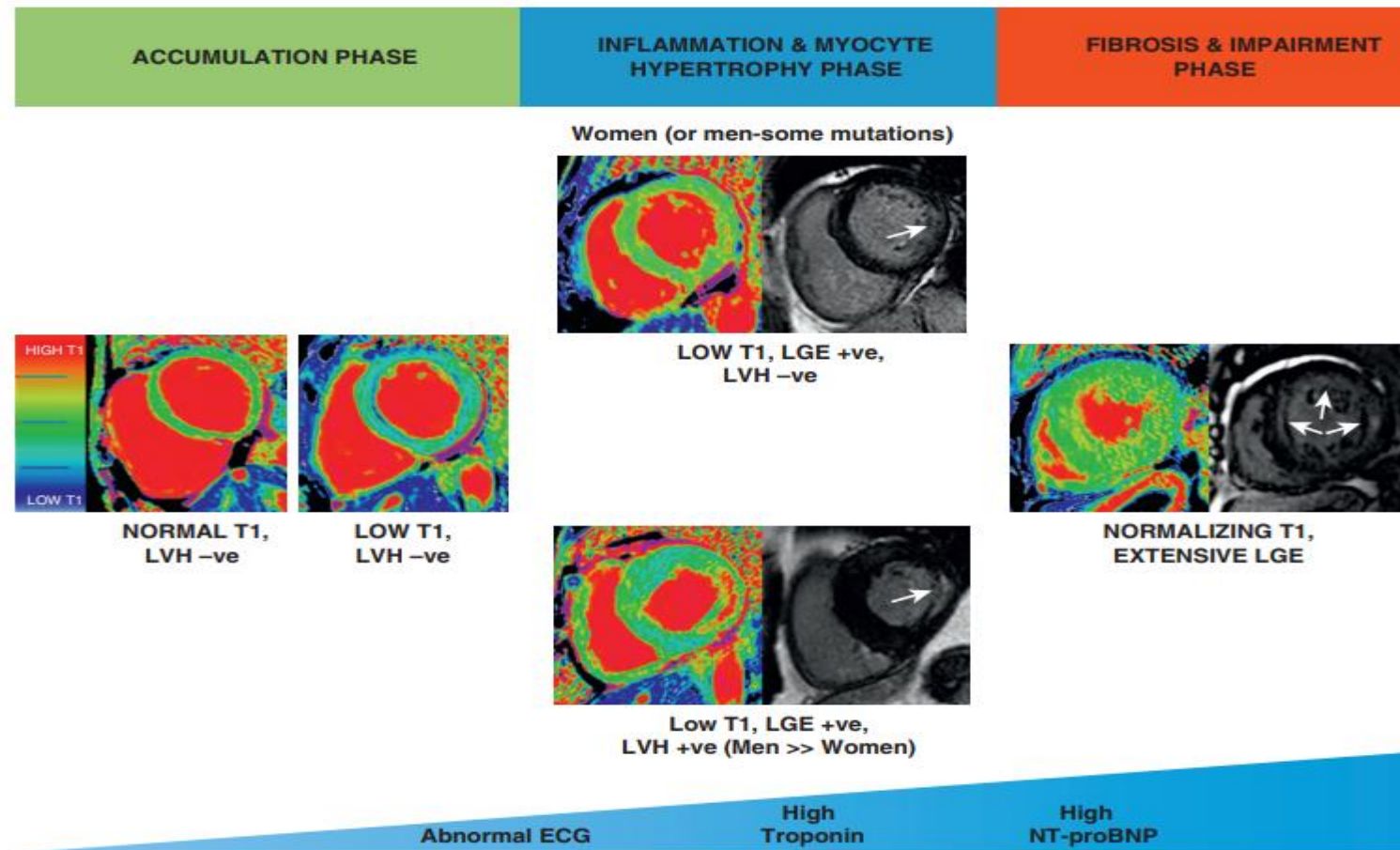
3. Cabrera G, et al. Unpublished data

4. Namdar M, et al. Am J Cardio 2012 Feb 15;109(4):587-93

5. Niemann M, et al. J Inherit Metab Dis 2013 Sep;36(5):873-9

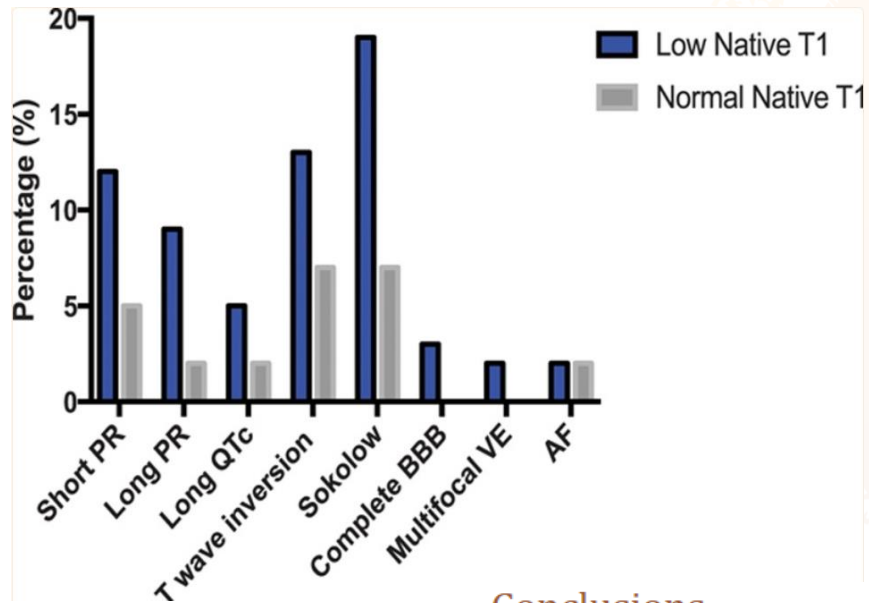
6. Krämer J, et al. JIMD Reports 2015 pp 19-28

# Modelo de Evolución Fenotípica de la Cardiopatía Fabry



# Cardiac Phenotype of Prehypertrophic Fabry Disease

n:100 39±15 años 19% hombres



	Low native T1	Normal native T1	p value
ECG (n = 100)			
Abnormal	31	10	0.005
Normal	28	31	
LGE (n = 88)			
Positive	14	2	0.01
Negative	38	34	
Troponin (n = 73)			
Raised	5	2	0.45
Normal	35	31	
NT-proBNP (n = 76)			
Raised	7	5	0.89
Normal	36	28	
Structure and function (n = 100)			
MWT, mm	9 ± 1.5	8 ± 1.4	< 0.005
LVMi, g/m <sup>2</sup>	63 ± 10	58 ± 9	< 0.05
LVEF, %	73 ± 8	69 ± 7	< 0.01

## Conclusions

Storage in LVH-negative FD is more common than previously described because early native T1 lowering may be patchy. There is a measurable early phenotype in prehypertrophic FD, including low native T1, ECG abnormalities, LGE, LVM, wall thickness, and ejection fraction elevation. Increased trabeculation and elongation of the anterior leaflet of the mitral valve are also seen.

# Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease

N= 44 HVI(-)  
 Edad: 35.7±14.5 años  
 Mujeres: 68.2%

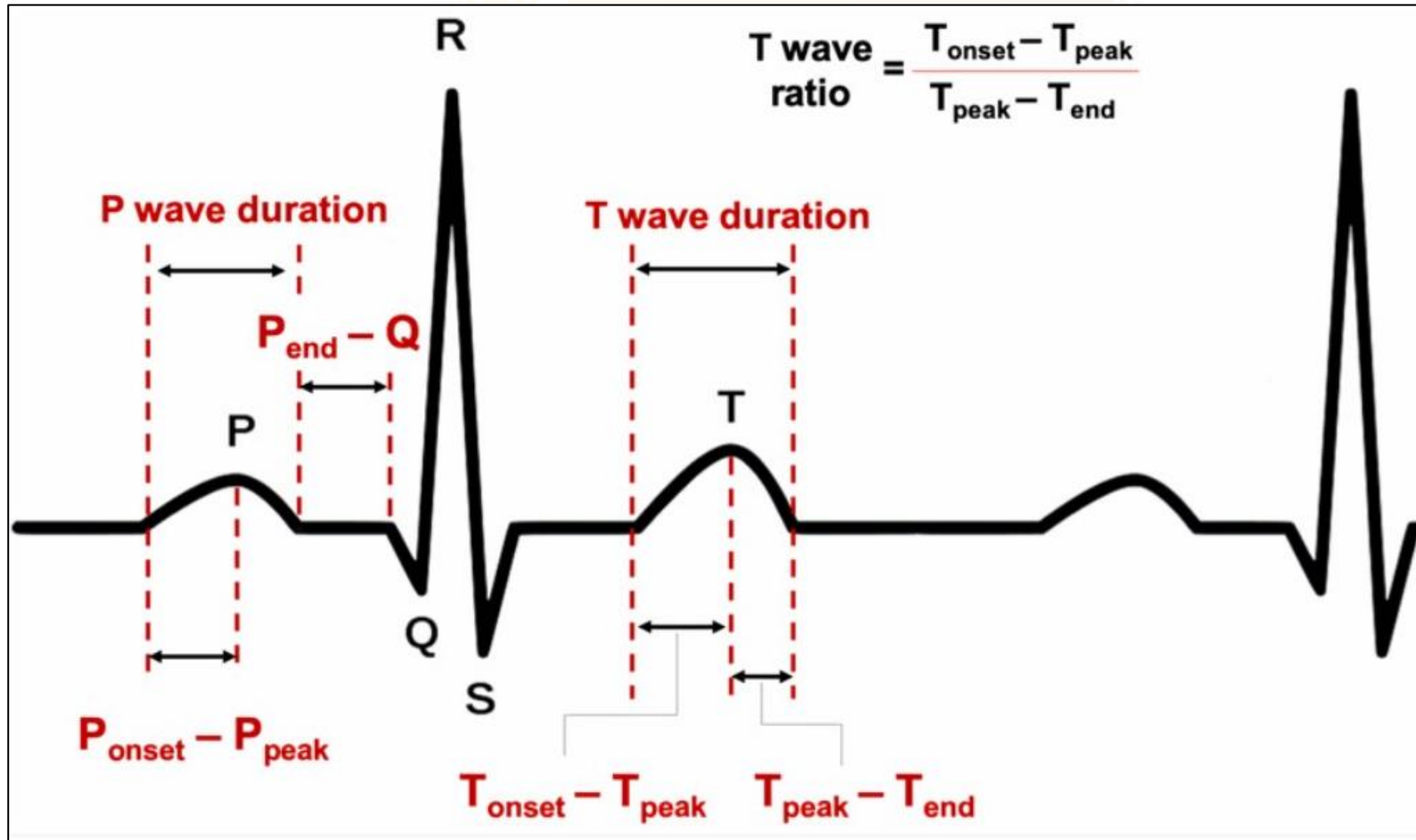
Parameters <sup>a</sup>	Fabry disease global cohort (n = 44)	Normal T1 (n = 18)	Low T1 (n = 26)	Normal T1 vs Low T1 p value
Left ventricular mass, g/m <sup>2</sup>	75.5 ± 16.5 (75.5, 60.0–89.0)	63.2 ± 12.9 (59.0, 55.0–73.0)	84.8 ± 12.8 (87.0, 75.0–95.0)	< 0.0001
Maximum LWMT, mm	9.2 ± 2.0 (9.0, 7.0–11.0)	7.6 ± 1.7 (7.0, 7.0–8.0)	10.3 ± 1.3 (11.0, 9.0–11.0)	< 0.0001
Native septal T1, ms	906 ± 68 (922, 842–967)	970 ± 22 (972, 948–986)	857 ± 48 (852, 821–892)	< 0.0001
Septal T2, ms	40 ± 3 (41.0, 38.0–43.0)	40.8 ± 3.4 (41.0, 39.0–43.0)	39.7 ± 3.2 (40.0, 37.0–43.0)	0.30
Late gadolinium enhancement, n (%)	4 (9.1)	0 (0)	4 (15.4)	0.12
Mainz Severity Score Index	15.0 ± 8.7 (12.0, 9.0–21.5)	11.6 ± 7.1 (10.0, 8.0–13.0)	17.5 ± 9.0 (19.0, 9.0–25.0)	0.01
ERT, n (%)	18 (40.9)	5 (27.8)	13 (50.0)	0.15
Classic mutation, n (%)	30 (68.2)	9 (50.0)	21 (80.8)	0.03
PR interval, ms	144.8 ± 23.1 (141.0, 131.0–157.0)	140.5 ± 15.9 (140.5, 131.0–147.0)	147.9 ± 27.0 (141.0, 131.0–161.0)	0.57
QRS interval, ms	96.2 ± 11.2 (95.0, 89.0–100.0)	95.2 ± 10.0 (96.5, 88.0–100.0)	96.2 ± 11.8 (94.0, 92.0–100.0)	0.71
Sokolow–Lyon Index	29.1 ± 8.2 (28.0, 21.0–36.0)	24.9 ± 7.7 (23.5, 21.0–26.0)	32.1 ± 7.2 (33.0, 27.0–38.0)	0.0001
Repolarization abnormalities, n (%)	17 (38.6)	2 (11.1)	15 (57.7)	0.0001

Conclusions: in prehypertrophic FD, low T1 values correlate with early electrocardiographic and morphological cardiac changes and worsening of systemic disease clinical manifestations.

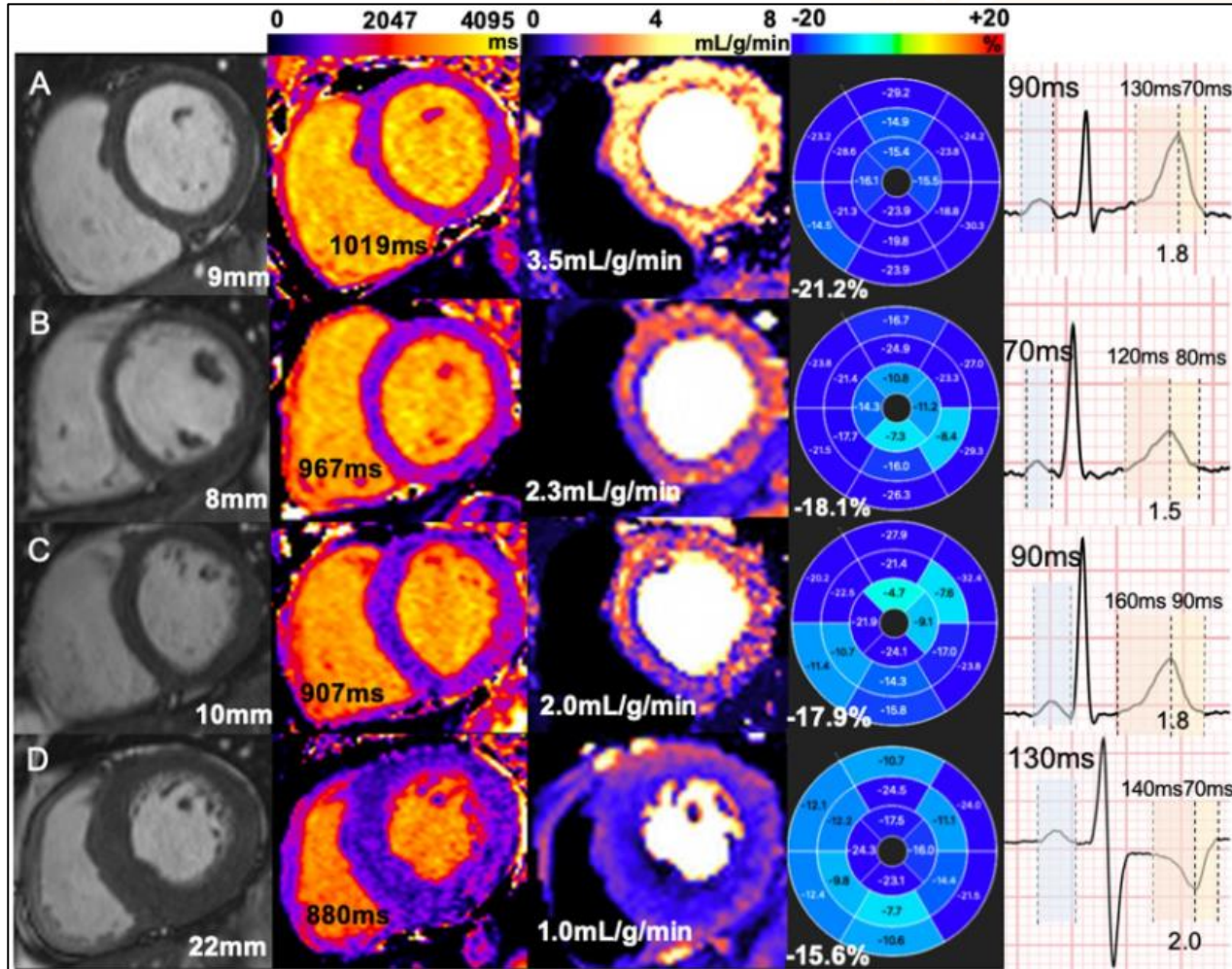
The presence of low T1 values is a risk factor for disease worsening at 12-month follow-up, thus representing a potential new marker in prognostic stratification and therapeutic approach.



# Parámetro Electrocardiográficos



# Alteraciones pre-HVI

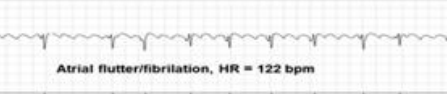
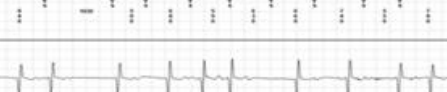
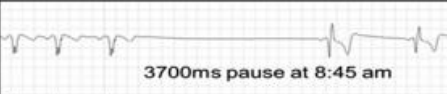
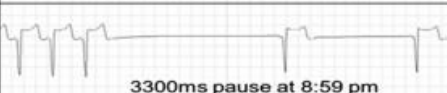
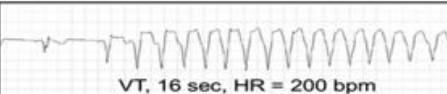
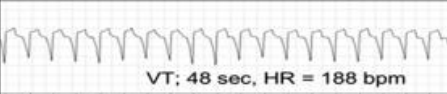


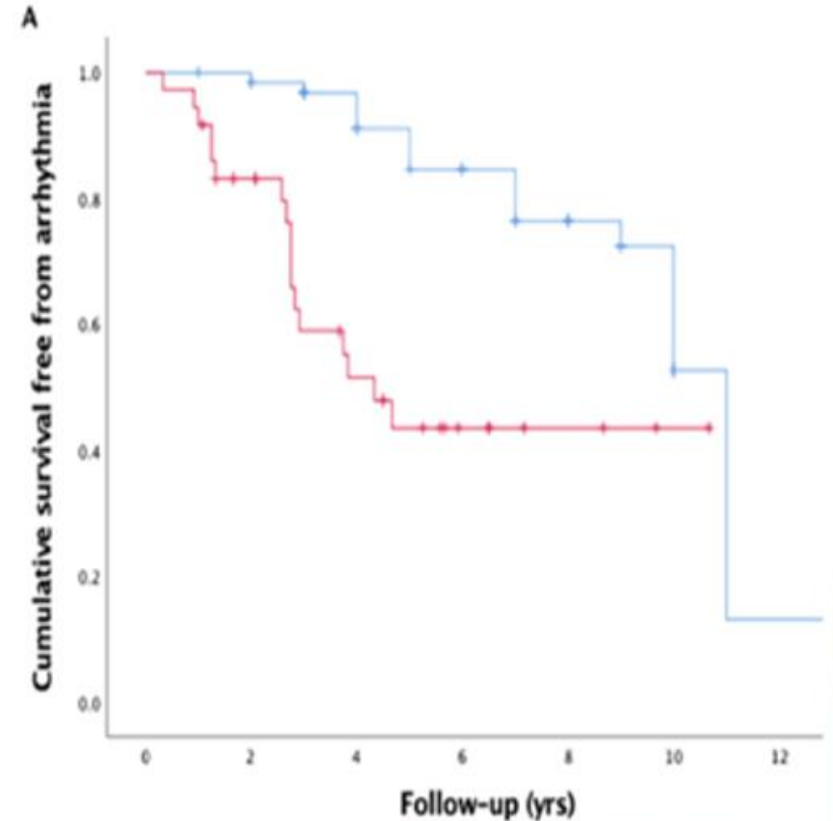
- A) Healthy control, no LVH, normal T1, MBF, GLS, P-wave time, and T-wave ratio.
- B) FD with normal T1 and without LVH; MBF and GLS are mildly reduced, P wave is short and T-wave ratio reduced.
- C) FD with low T1 and without LVH, low MBF and GLS, P-wave duration, and T-wave ratio are no different from control.
- D) FD with LVH; T1 is low, MBF and GLS are significantly impaired, P wave is long and T-wave ratio increased.

# Arritmia Ventricular y Muerte Súbita en la enfermedad de Fabry

- Revisión sistemática (Cochrane) hasta agosto 2016
- 13/1189 artículos (n = 4185 pacientes) con un seguimiento de 1.2–10 años
- Edad promedio 37.6 años (50% hombres)
- Muerte de cualquier causa: 8.3%
- Cardiovascular: 75% (62% MS)
- Prevalencia de TV: 15.3% (reportada en 7 estudios)
- Factores de riesgo de MS:
  - Edad, masculino, HVI, LGE, TSVN

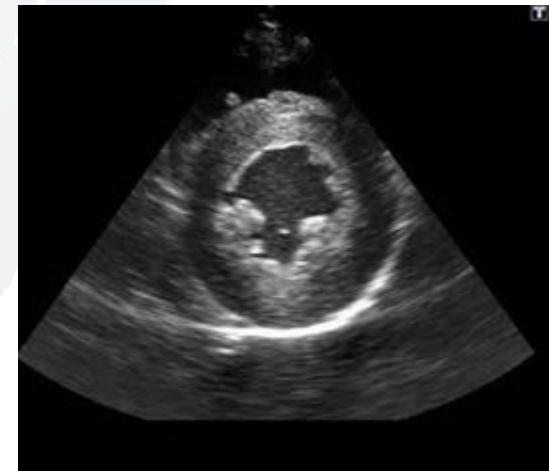
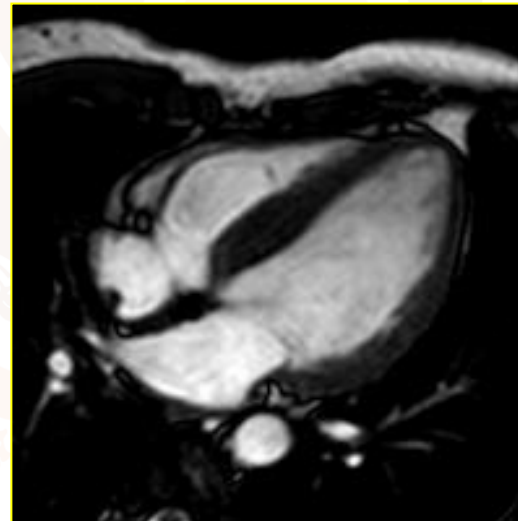
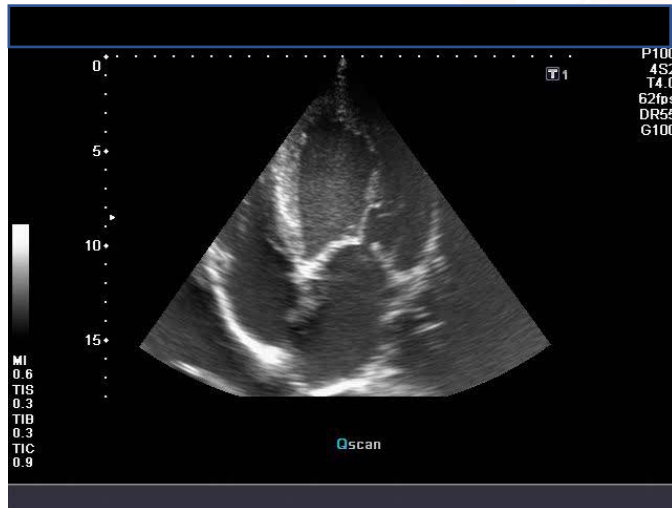
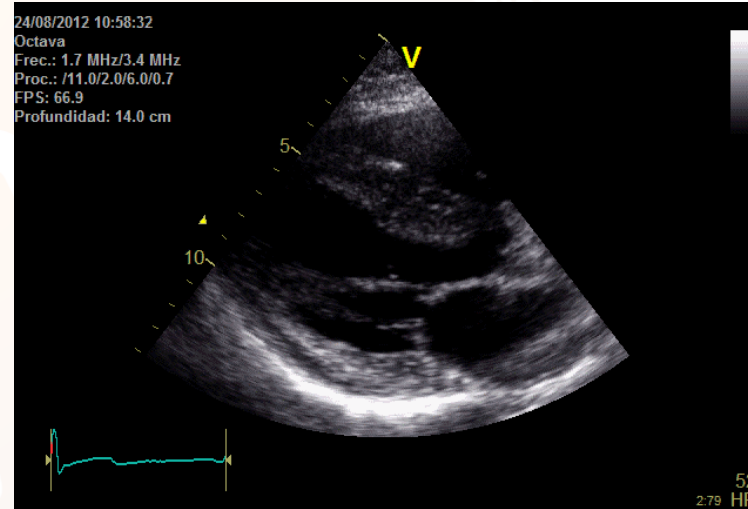
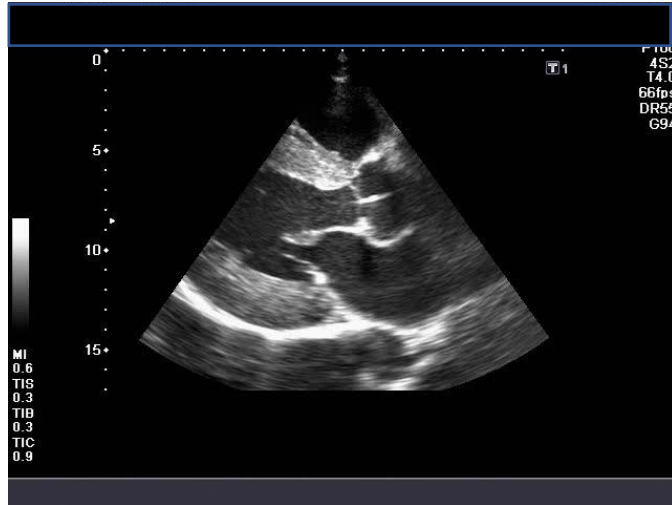
# Loop Recorder Implantable

Atrial Fibrillation		
<p><b>♀, 54 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      Deletion 354fsdel 15bp                      ERT : yes  <b>Blood values:</b>                      hs-TNT= 91.3 pg/ml                      NT-proBNP= 1563 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 10 mm                      IVSd = 12 mm                      EF = 54%</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = 2.8%                      LV mass index = 117g/m<sup>2</sup></p>	 <p>Atrial flutter/fibrillation, HR = 122 bpm</p>
<p><b>♀, 70 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      D136E                      ERT : yes  <b>Blood values:</b>                      hs-TNT = 57 pg/ml                      NT-proBNP= 1458 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 7 mm                      IVSd = 11 mm                      EF = 61%</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = NA                      LV mass index= NA</p>	 <p>Atrial fibrillation; HR = 105 bpm</p>
Asystole		
<p><b>♂, 45 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      c.1208 del                      ERT : yes  <b>Blood values:</b>                      hs-TNT= 20.1 pg/ml                      NT-proBNP= 263 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 10 mm                      IVSd = 11 mm                      EF = 76%</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = 1.12%                      LV mass index = 109g/m<sup>2</sup></p>	 <p>3700ms pause at 8:45 am</p>
<p><b>♀, 58 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      Deletion c.1221 del A                      ERT: yes  <b>Blood values:</b>                      hsTNT= 24.8 pg/ml                      NT-proBNP= 3701 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 16 mm                      IVSd = 18 mm                      EF = 63%</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = 1.21%                      LV mass index= 205g/m<sup>2</sup></p>	 <p>3300ms pause at 8:59 pm</p>
Ventricular Tachycardia		
<p><b>♂, 45 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      c.1208 del                      ERT : yes  <b>Blood values:</b>                      hs-TNT= 20.1 pg/ml                      NT-proBNP=263 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 10 mm                      IVSd = 11 mm                      EF = 76%</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = 1.12 %                      LV mass index= 109g/m<sup>2</sup></p>	 <p>VT, 16 sec, HR = 200 bpm</p>
<p><b>♂, 53 Jahre</b>  <b>Mutation:</b>                      E341K                      ERT : yes  <b>Blood values:</b>                      hs-TNT= 46.3 pg/ml                      NT-proBNP=804 pg/ml</p>	<p><b>Echocardiography</b>                      LVPWd = 12 mm                      IVSd = 12 mm                      EF = 59 %</p> <p><b>cMRI</b>                      Fibrosis = 1.23%                      LV mass index= 146g/m<sup>2</sup></p>	 <p>VT; 48 sec, HR = 188 bpm</p>

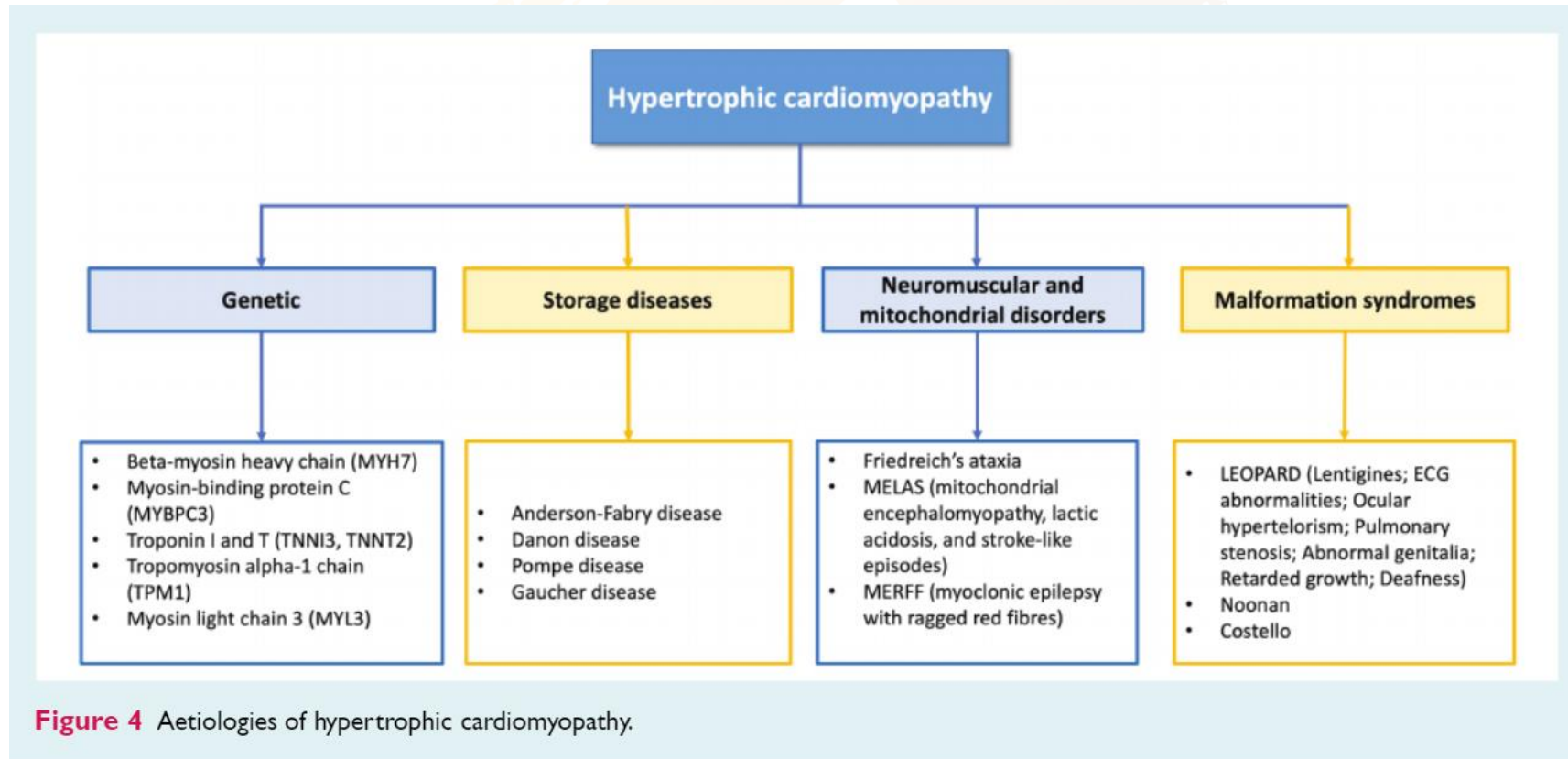




# Ecocardiograma



# Etiología de las Miocardiopatía Hipertróficas



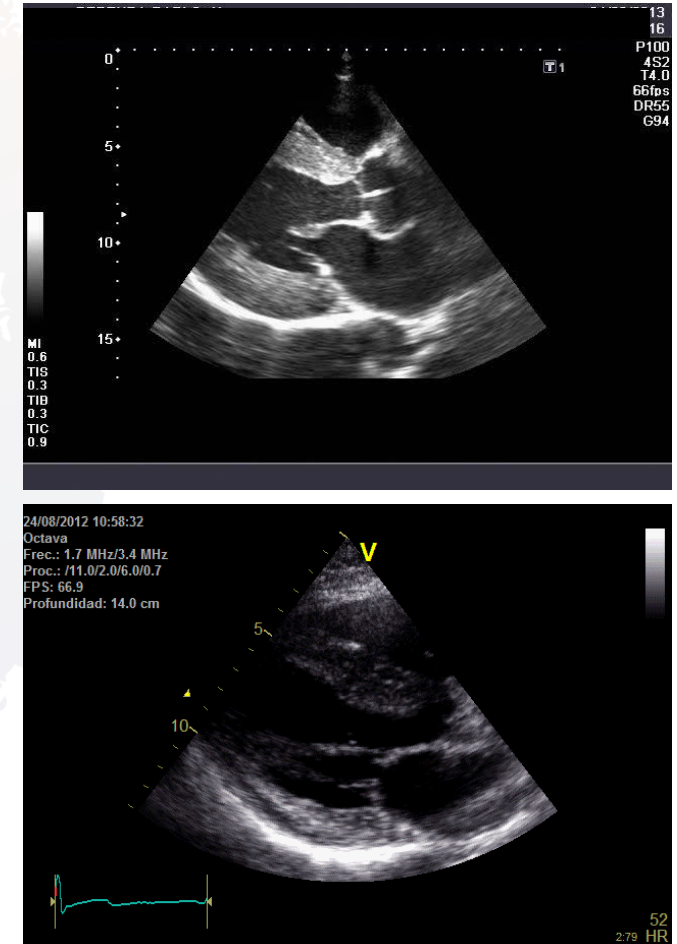
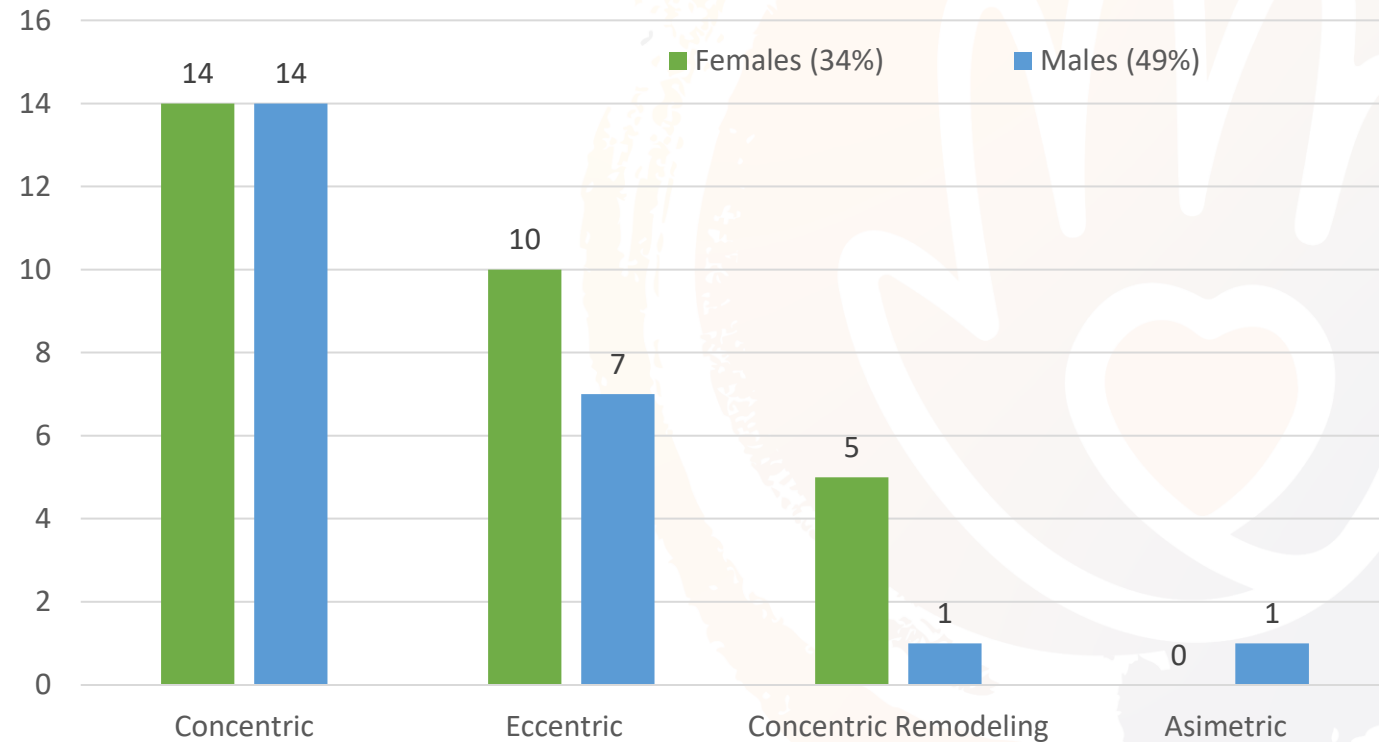
**Figure 4** Aetiologies of hypertrophic cardiomyopathy.

# Diagnóstico Diferencial

- Concéntrica vs. Asimétrica (14% pueden ser asimétricas y un 9 % apicales) <sup>1</sup>
- Aspecto Binario del borde endocárdico (baja sensibilidad, S: 15-35%) <sup>2 3</sup>
- Músculos papilares prominentes <sup>4</sup>
- Pérdida del gradiente del strain base-apex <sup>5</sup>

1. Deva et al. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2016
2. Kounas et al. JACC 2008
3. Koskenvuo et al. Clin Physiol Funct Imaging 2009
4. Niemann et al. Ultrasound in medicine an biology 2011
5. Gruner C, et al. Echocardiography, 2012

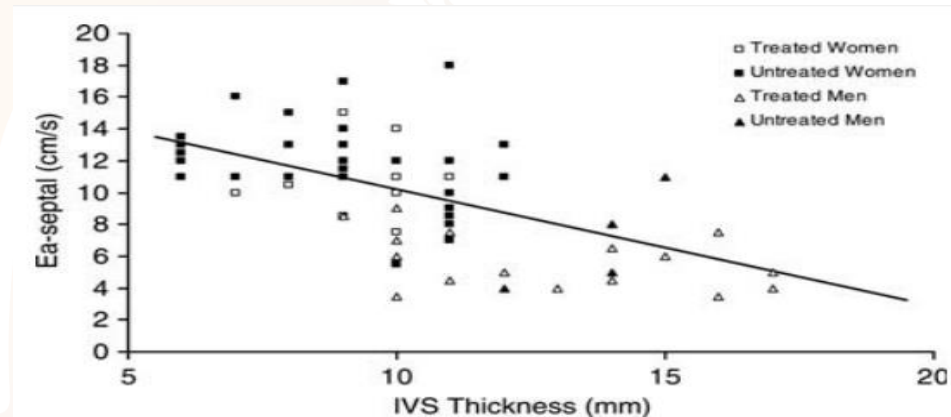
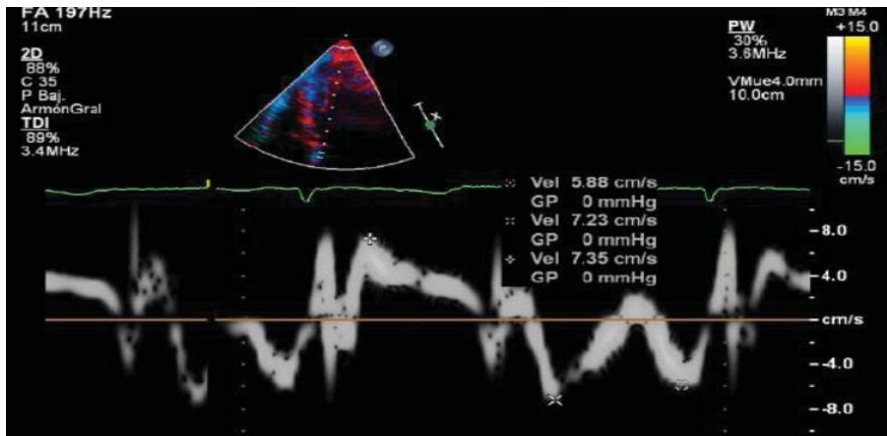
# Geometría Ventricular Izquierda cohorte Argentina



Datos Dr. Cabrera, no publicado



# Doppler Tisular

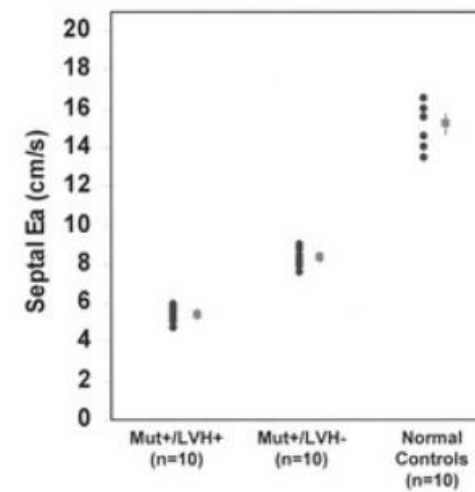
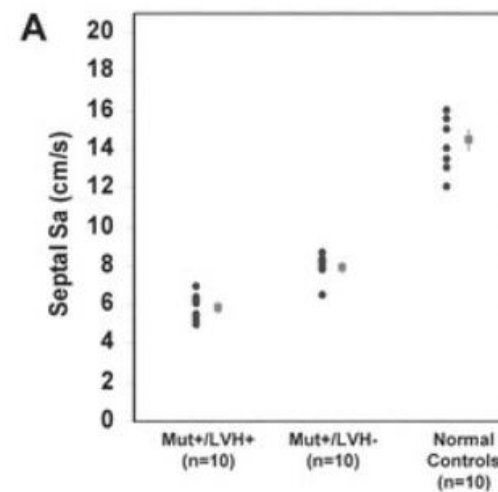


Velocidades Sa, Ea y Aa lateral y septal → reducidas

Cocientes: Ea/Aa disminuido y E/Ea aumentado

Tiempo de contracción isovolumétrica <<105 msec →  
detección preclínica de CF (S:100%, E: 91%)

El “signo de doble pico” identifica segmentos con  
fibrosis. S: 99% y E: 93%



Pieroni M, et al. Circulation.2003;107(15):1978-84

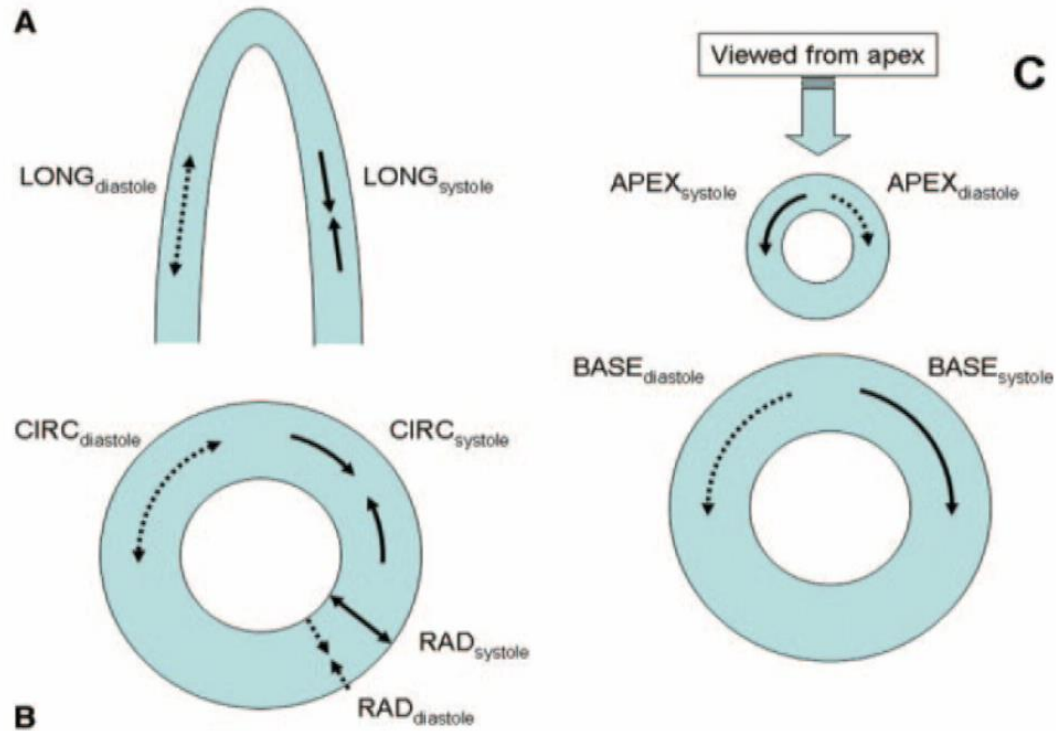
Weidemann, F.; et al. Eur. Heart J. 2007, 28, 3020–3026

Zamorano J, et al. European Journal of Echocardiography (2011) 12, 671–677

Toro R, et al. International Journal of Cardiology.

# Strain y Strain Rate

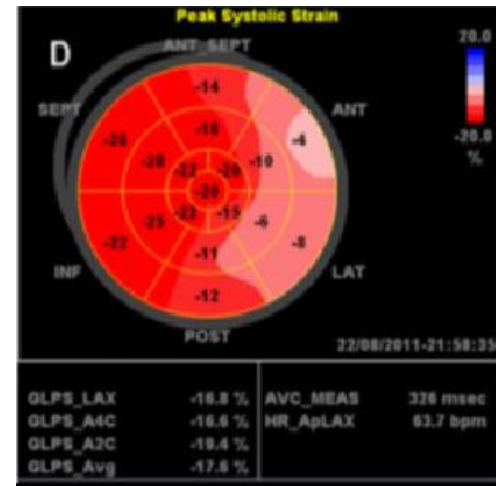
## Myocardial Deformation



Abraham T, et al Circulation 2007;116(22):2597-609

# Strain y Strain Rate

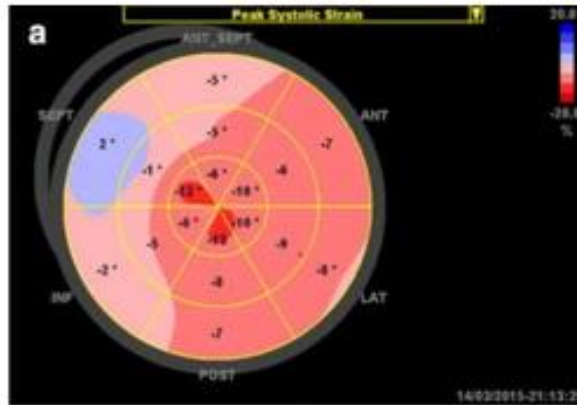
- Detección de disfunción sistólica y diastólica con la técnica de speckle-tracking
- El strain longitudinal, circunferencial y radial están reducido en estadios pre-HVI
- El strain longitudinal de los segmentos basales están afectados aún con espesor parietal normal
- Mayor dispersion mecánica en Fabry con HVI, que en aquellos sin HVI o el grupo control
- Pérdida de gradiente de strain base-apex
- Reducción del strain subepicárdico



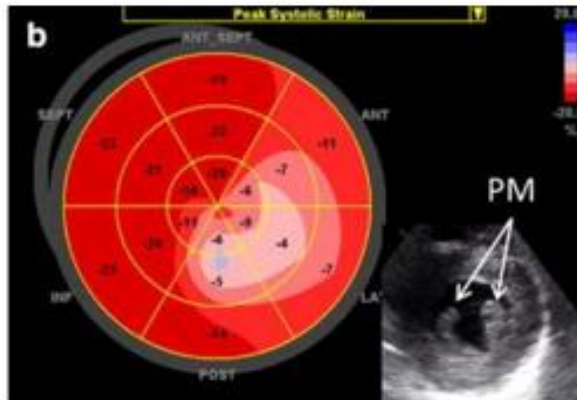
Shanks M, et al. Am Soc Echocardiogr 2013;26:1407-14  
;Saccheri MC, et al. Echocardiography. 2013;30(9):1069–1077  
Morris DA, et al. Int J Cardiovasc Imaging (2015) 31:301–313  
Spinelli, L.; et al. Int. J. Cardiovasc. Imaging 2020, 36, 1465–1476.  
Zada, M, et al. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2020, 24  
Cianciulli, T.F., et al. Echocardiography 2020, 37, 293–301  
Gruner, C, et al. Echocardiography 2012, 29, 810–817  
Esposito R, et al. Echocardiography. 2019; 36: 1273–1281

# Distintas Patentes de Strain

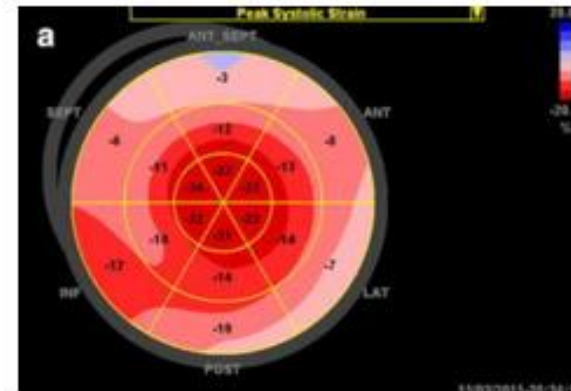
MCH



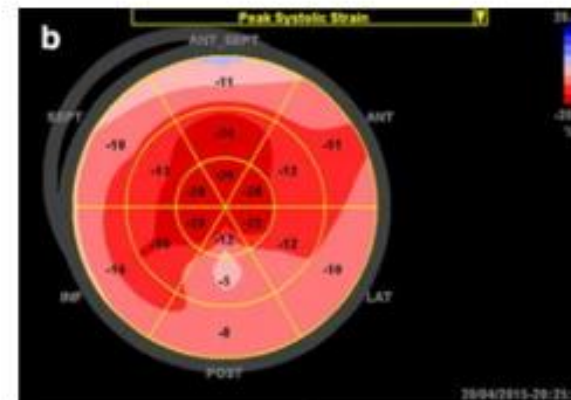
Fabry



Amiloidosis

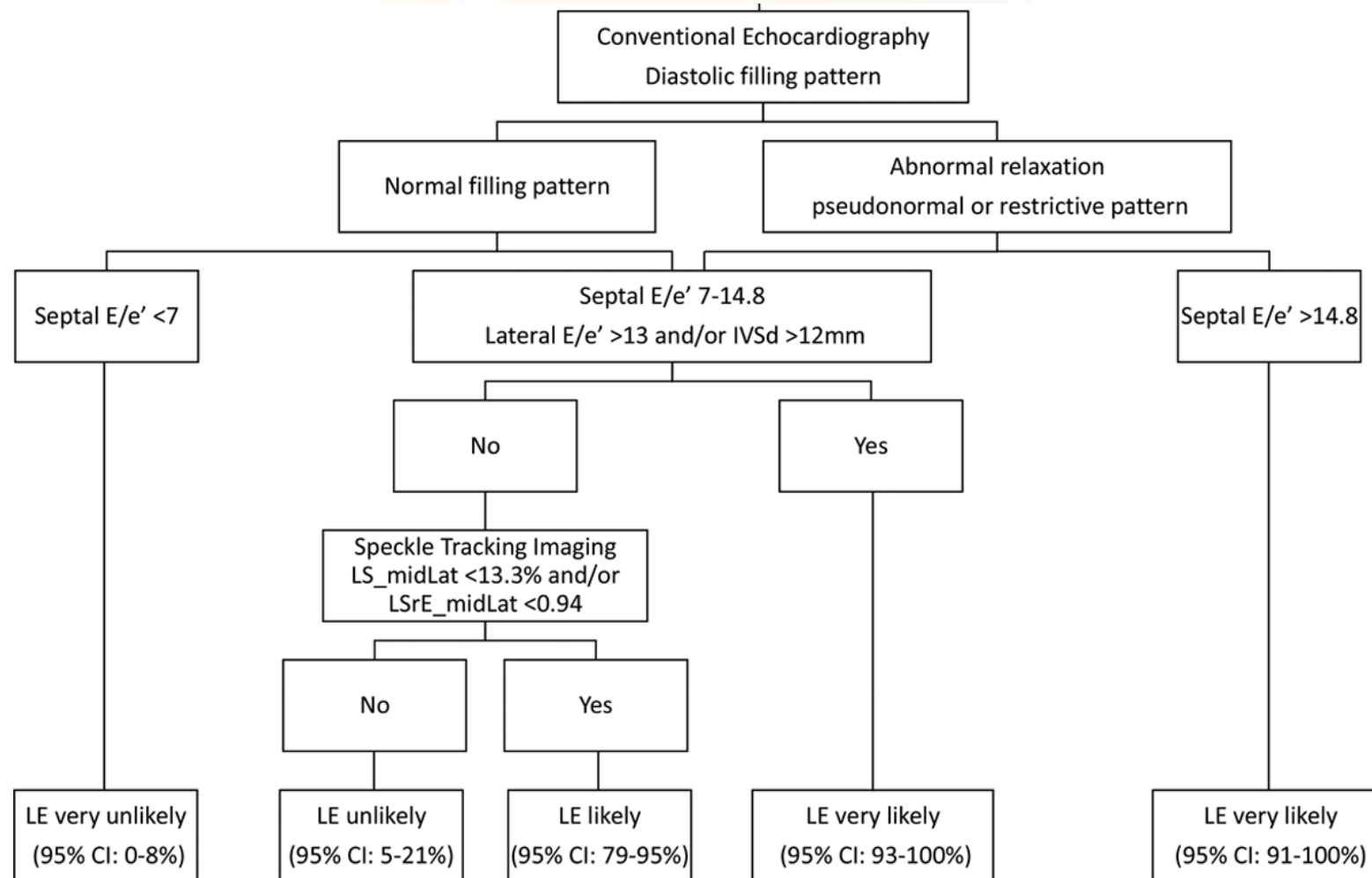


HTA con HVI





# Algoritmo para Predecir la Presencia de Realce Tardío en la RMC



# Signos y Síntomas Asociados

**Tabla 3**

Ejemplos de signos y síntomas que orientan a diagnósticos específicos (modificado de Rapezzi et al<sup>17</sup>)

Síntoma/signo	Diagnóstico
Dificultades en el aprendizaje, retraso mental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Síndrome de Noonan/LEOPARD/Costello</li> <li>• Enfermedad de Danon</li> </ul>
Sordera neurosensorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades mitocondriales (sobre todo con diabetes mellitus)</li> <li>• Enfermedad de Anderson-Fabry</li> <li>• Síndrome LEOPARD</li> </ul>
Defectos de visión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades mitocondriales (enfermedad de la retina, atrofia del nervio óptico)</li> <li>• ATTR (opacidades vítreas como bolas de algodón)</li> <li>• Enfermedad de Danon (retinitis pigmentosa)</li> <li>• Enfermedad de Anderson-Fabry (cataratas, opacidades corneales)</li> </ul>
Trastorno de la marcha	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia de Friedreich</li> </ul>
Parestesia/alteraciones sensoriales/dolor neuropático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Enfermedad de Anderson-Fabry</li> </ul>
Síndrome del túnel carpiano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATTR (sobre todo si es bilateral y en varones)</li> </ul>
Debilidad muscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Enfermedades de depósito del glucógeno</li> <li>• Mutaciones FHL1</li> <li>• Ataxia de Friedreich</li> </ul>
Ptosia palpebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Síndrome de Noonan/LEOPARD</li> <li>• Distrofia miotónica</li> </ul>
Lentigos/manchas café con leche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de LEOPARD/Noonan</li> </ul>
Angioqueratoma, hipohidrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Anderson-Fabry</li> </ul>

# ¿Qué dicen la Guías?



“Recommends the systematic determination of alpha-galactosidase A activity on plasma or peripheral leucocytes in men aged  $\geq 30$  years and genetic testing in women with HCM”

Guidelines on diagnostic and management of HCM. 2014



Genes associated with HCM phenocopies may be included in first-tier genetic testing if there is clinical suspicion based on phenotype evaluation of a systemic disorder, including *PRKAG2* (glycogen storage disease), *LAMP2* (Danon disease),<sup>13</sup> *GLA* (Fabry disease),<sup>39</sup> transthyretin amyloid cardiomyopathy, and disease genes related to RASopathies. In some circumstances, the genetic test result may alter the management of the index case, such as enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease or more aggressive clinical management of patients with Danon disease.

2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With HCM. Circ. Volume 142, Issue 25, 22 December 2020; Pages e558-e631

# Next Generation Sequencing (NGS)

## Panel de Miocardiopatía Hipertrófica

17 genes

- Nuestro panel básico para MCH se encuentra indicado como primera aproximación diagnóstica ante la sospecha clínica de MCH.
- Incluye los 9 genes sarcoméricos principales que se han asociado a la enfermedad y a su vez, consta de 8 genes asociados a enfermedades cuya presentación clínica puede ser indistinguible de la MCH clásica (fenocopias).

<i>ACTC1</i>	<i>FLNC</i>	<i>LAMP2</i>	<i>MYH7</i>	<i>MYL3</i>	<i>PLN</i>	<i>PRKAG2</i>	<i>PTPN11</i>	<i>TNNC1</i>	<i>TNNI3</i>	<i>TNNT2</i>	<i>TPM1</i>	<i>TTR</i>
<i>DES</i>	<i>GLA</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>MYL2</i>									

## Panel Ampliado de Miocardiopatía Hipertrófica

104 genes

Incluye tanto los genes sarcoméricos principales como todas las fenocopias de la enfermedad, y genes secundarios y candidatos que surgen de una revisión sistemática de la literatura. Se encuentra indicado cuando:

- El estudio con el panel básico es negativo y existe un fenotipo claro de MCH, ya que aumenta el rendimiento diagnóstico.
- En caso de detectar fenotipos severos o asociados a síndromes y otras enfermedades genéticas raras.
- Si se pretende realizar un estudio genético exhaustivo de esta patología, ya que es el panel más completo del mercado para MCH.

<i>ACTC1</i>	<i>MYL3</i>	<i>TTR</i>	<i>AGPAT2</i>	<i>CAV3</i>	<i>DLD</i>	<i>FXN</i>	<i>KRAS</i>	<i>MRPL44</i>	<i>NF1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>TMEM70</i>	<i>KCNJ8*</i>
<i>DES</i>	<i>PLN</i>	<i>AARS2</i>	<i>ANK2</i>	<i>COA5</i>	<i>DSP</i>	<i>GAA</i>	<i>LDB3</i>	<i>MRPS22</i>	<i>NRAS</i>	<i>SLC22A5</i>	<i>TRIM63</i>	<i>KLF10*</i>
<i>FLNC</i>	<i>PRKAG2</i>	<i>ACAD9</i>	<i>ANKRD1</i>	<i>COA6</i>	<i>ELAC2</i>	<i>GFM1</i>	<i>LIAS</i>	<i>MTO1</i>	<i>OBSCN</i>	<i>SLC25A3</i>	<i>TSFM</i>	<i>LMNA*</i>
<i>GLA</i>	<i>PTPN11</i>	<i>ACADVL</i>	<i>ATP5E</i>	<i>COQ2</i>	<i>FAH</i>	<i>GLB1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>MYH6</i>	<i>PDHA1</i>	<i>SLC25A4</i>	<i>TTN</i>	<i>MURC*</i>
<i>LAMP2</i>	<i>TNNC1</i>	<i>ACTA1</i>	<i>ATPAF2</i>	<i>COX15</i>	<i>FHL1</i>	<i>GNPTAB</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MYOM1</i>	<i>PHKA1</i>	<i>SOS1</i>	<i>VCL</i>	<i>MYLK2*</i>
<i>MYBPC3</i>	<i>TNNI3</i>	<i>ACTN2</i>	<i>BRAF</i>	<i>COX6B1</i>	<i>FHL2</i>	<i>GUSB</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MYOZ2</i>	<i>PMM2</i>	<i>SURF1</i>	<i>BAG3*</i>	<i>OBSL1*</i>
<i>MYH7</i>	<i>TNNT2</i>	<i>AGK</i>	<i>BSCL2</i>	<i>CRYAB</i>	<i>FHOD3</i>	<i>HRAS</i>	<i>MLYCD</i>	<i>MYPN</i>	<i>RAF1</i>	<i>TAZ</i>	<i>CASQ2*</i>	<i>PDLIM3*</i>
<i>MYL2</i>	<i>TPM1</i>	<i>AGL</i>	<i>CALR3</i>	<i>CSRP3</i>	<i>FOXRED1</i>	<i>JPH2</i>	<i>MRPL3</i>	<i>NEXN</i>	<i>SCO2</i>	<i>TCAP</i>	<i>IDH2*</i>	<i>RYR2*</i>

## Ampliación de estudio: Otros paneles que incluyen los genes de miocardiopatía hipertrófica



- Panel General de Miocardiopatías [173]
- Panel General de Arritmias Cardíacas [218]
- Panel General de Enfermedades Cardiovasculares [380]



# Respuesta Cardiológica a la TRE

## Improvements in LVWT and function

Germain et al, *Genet Med* 2019;21(9):1987-1997;  
Motwani et al *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):197-202

## Improvement in LVM > in men on ERT before the age of 40 years than older

Germain DP, et al. *Genet Med*. 2013 Dec 15; 15(12): 958-65

## Improvements in EKG

(PQ interval, P-wave duration, QTC)

Eng et al. *N Engl J Med* 2001;354(1):9-16  
Motwani et al *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):197-202

Hypertrophy  
Changes in function  
Changes in ECM

Cardiomyocyte

↑ Sphingolipid

Arrhythmias

Fibrosis - changes in ECM  
Conduction abnormalities  
Electrophysiological remodeling

Valves

MV regurgitation  
AV regurgitation

Endothelium

Impaired function  
Abnormal vasoregulation  
Increased small vessel occlusion

## Reduction in cardiac endothelium storage of GL3

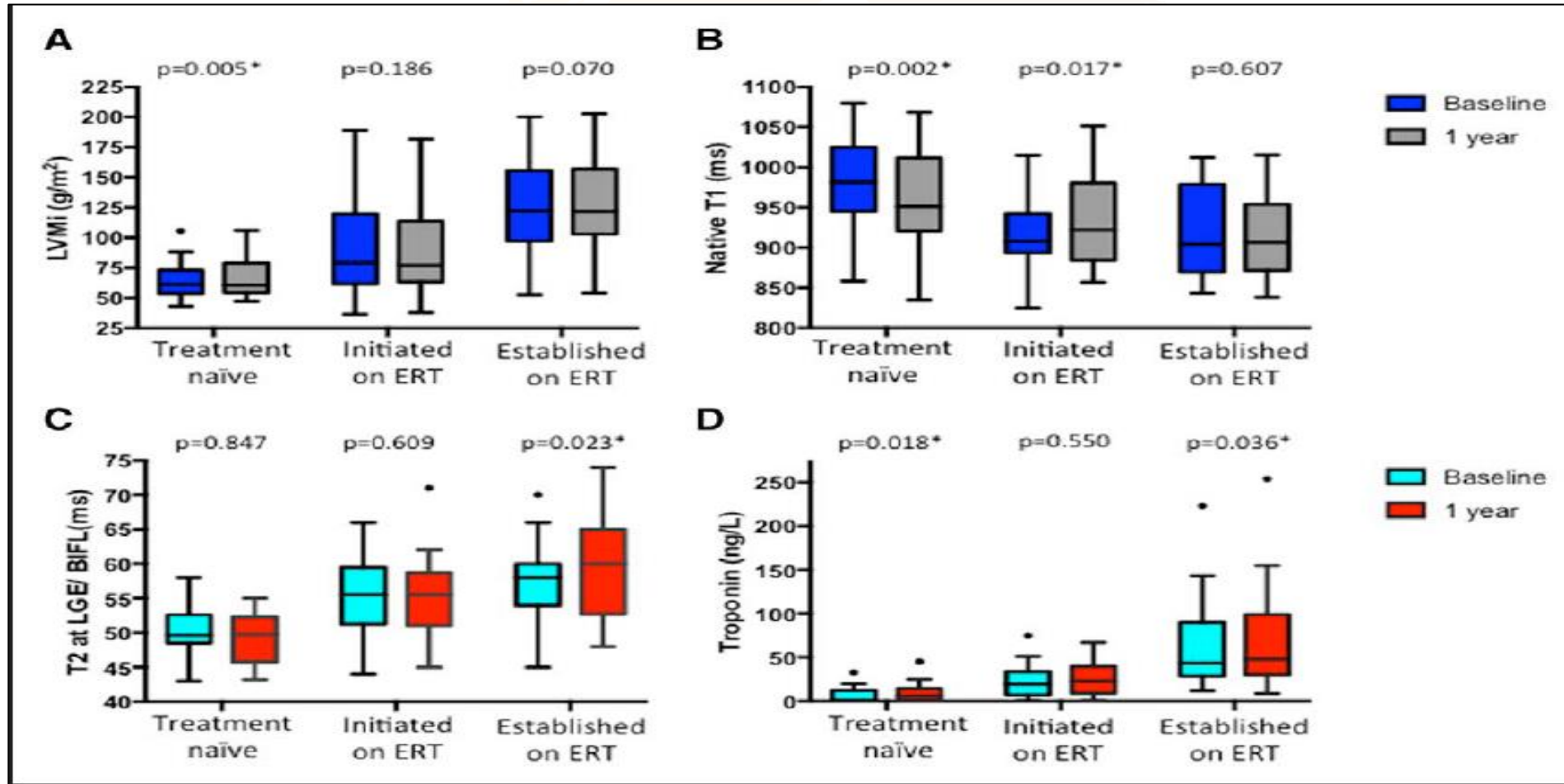
Eng et al. *N Engl J Med* 2001;354(1):9-16;  
Thurberg et al *Circulation* 2009;119(19):2561-7

## Improvements in diastolic and systolic function

Waldek S, et al *N Engl J Med* 2003;348(12):1186-7;  
Weidemann F, et al *Circulation*, 2003;108(11):1299-301





Increasing time on ERT over 5 years was associated with decreasing incidence rates of severe events, despite patient aging

# Efecto de la TRE sobre el depósito, la inflamación e hipertrofia



# Evaluación y Seguimiento Cardiológico

Cardíaco	Tensión Arterial (TA) y Frecuencia cardiaca (FC).	Cada visita clínica.
	Electrocardiograma y Ecocardiograma.	Anualmente (o antes, según criterio clínico en relación al grado de daño).
	Holter 24hs o 48hs.	Anualmente (mayor o menor frecuencia según contexto y criterio clínico). No recomendado en niños (solo casos puntuales).
	MRI cardiaca con Gadolinio y con T1 mapping.	Basal en adultos >25 años (ante sospecha o evidencia de progresión de enfermedad). Cada 2 años o según criterio. No recomendado en niños (solo en casos puntuales).
	Péptido natriurético cerebral	Anualmente en Bradicardia o miocardiopatía. No recomendado en niños (solo casos puntuales).

- Doppler Tisular 
- Strain y Strain Rate 
- Implanted Loop Recorder 
- RMC multiparamétrica 
- Troponina 

# Mensaje para llevarse a casa

- La cardiopatía Fabry amerita una evaluación cuidadosa, pues el diagnóstico oportuno conlleva a tratamiento temprano con mejor pronóstico
- Las técnicas avanzadas ecocardiográficas ayudan a hacer el diagnóstico diferencial entre la cardiopatía Fabry y el resto.
- El doppler tisular y el strain nos muestran compromiso cardiaco previo al desarrollo de HVI y de la caída de la FEy
- Estratificación y predicción de riesgo de eventos



## Mensaje para llevarse a casa (cont.)

- Ambas técnicas y en particular el Eco son útiles para monitorear el desarrollo de la cardiopatía Fabry, decidir el momento de inicio del tratamiento y monitorear resultados
- El uso del loop recorder implantable, ha demostrado ser una herramienta útil para diagnosticar arritmias severas que obligan al cambio de estrategia terapéutica, en particular en los pacientes con cardiopatía avanzada.
- Importancia de los biomarcadores



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

**¡GRACIAS!**

sanofi

# Recognition of pre-hypertrophic cardiac involvement in Fabry Disease based on automated electrocardiographic measures

- Control: 1496 (57.4% hombres, edad: 37.4 ± 13 años)
- Fabry, LVH (-) 142 (37.3% hombres, edad: 41.5 ± 18 años)
- 429 mediciones/pacientes fueron incluidos en un análisis paso a paso
- Se identificaron 9 parámetros que permitieron discriminar a ambos grupos con una sensibilidad: 64% y una especificidad de 97%

Parameter	Category	Fabry %	Mean	Control %	Mean	Cramer's V	t-Test
Heart rate	40 to 62 <sup>a</sup>	<b>47.2<sup>b</sup></b>	65.3	18.1	73.3	0.21	<0.0001
	63 to 68	19.0		18.1			
	69 to 74	14.1		<b>21.7</b>			
	75 to 82	11.3		21.3			
	83 to 125	8.5		20.8			
P+ Amp I	0 to 71	<b>57.8</b>	68.0	16.1	98.5	0.31	<0.0001
	72 to 86	20.4		20.5			
	87 to 100	8.5		20.3			
	101 to 119	10.6		<b>21.6</b>			
	120 to 295	2.8		21.5			
P area V1	-616 to -71	<b>49.3</b>	-	16.9	-	0.24	<0.0001
	-70 to -30	17.6	71.63	21.0	12.3		
	-29 to -2	19.0		19.6			
	-1 to 36	7.0		21.1			
	37 to 352	7.0		<b>21.4</b>			
P Morph V3	-2, -1	7.0	0.88	0.33	1.1	0.2	0.0049
	1	<b>85.2</b>		<b>91.5</b>			
	2	7.6		8.2			
4/8 QRS	12 to 76	<b>50.0</b>	93.2	17.1	130.1	0.24	0.0001
	77 to 105	21.1		20.3			
	106 to 131	13.4		20.1			
	132 to 169	6.3		<b>21.5</b>			
	170 to 722	9.1		21.1			
LVH Score	0	19.0	156.2	<b>43.8</b>	48.9	0.2	<0.0001
	1 to 24	14.1		18.8			
	25 to 91	20.4		19.8			
	92 to 1186	<b>46.5</b>		17.7			
S Dur V1	0 to 49	<b>42.3</b>	44.4	18.6	55.3	0.17	<0.0001
	50 to 54	18.3		21.0			
	55 to 57	13.4		16.5			
	58 to 62	13.4		<b>24.5</b>			
	63 to 89	12.7		19.5			
ST60 Amp V2	-133 to 82	<b>61.3</b>	75.9	16.0	167.0	0.41	0.0005
	83 to 118	21.1		19.7			
	119 to 168	8.5		<b>21.7</b>			
	169 to 235	6.3		21.2			
	236 to 598	2.8		21.5			
QT dispersion	4 to 40	<b>42.7</b>	45.0	18.7	55.1	0.19	<0.0001
	42 to 50	18.3		17.6			
	52 to 58	8.5		<b>21.6</b>			
	60 to 68	9.7		<b>21.6</b>			
	70 to 130	19.8		20.6			