



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
COPAC
sanofi

Caso Clínico

María Juliana Rodríguez González

María Juliana Rodríguez González. Md

Medicina Interna- Cardiología

Líder Programa Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco La cardio

Miembro SCC, FESC, FACC, HFES certified

Presidenta Electa Capítulo Falla Cardíaca- Trasplante Cardíaca e

Hipertensión Pulmonar de la SCC 2022-2024

sanofi

Conflicto de Intereses

He sido Asesora científica y participado en ensayos clínicos

Novartis

AstraZeneca

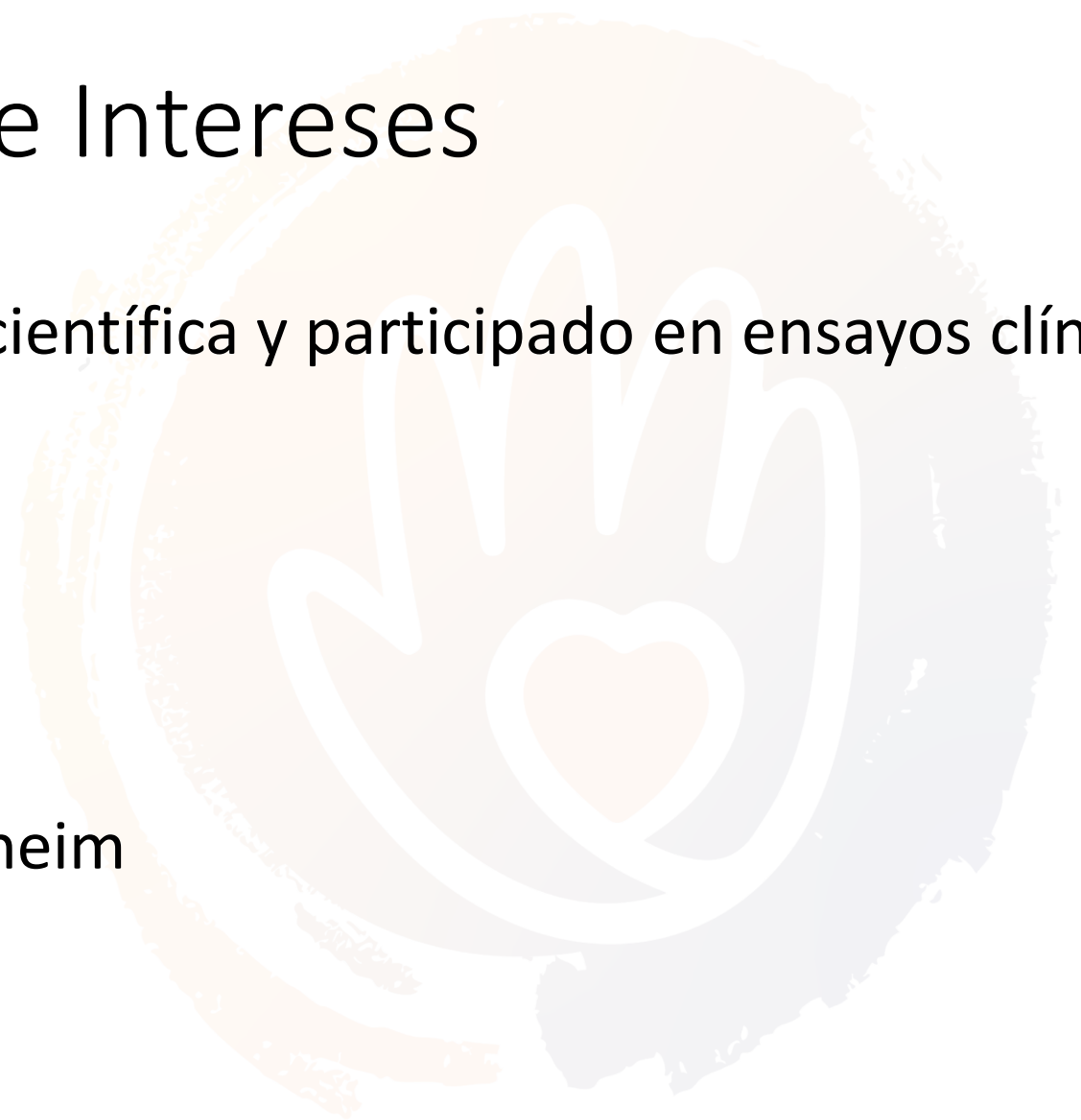
Abbot

Medtronic

Boehringer Ingelheim

Merck

Bayer





“Erase una vez una Miocardiopatía Hipertrófica septal asimétrica no Obstructiva”

ECO TT

12/2019

Cardiopatía hipertrófica idiopática sin obstrucción TSVI

FEVI: 71%

Ps: 18mm

Pp: 14mm

IMVI: 163gr/m² GRP 0,7

E: 0,6 A: 0,6 E/A: 1,0

Ins aortica leve

ECO TT

11/2020

Cardiopatía hipertrofica idiopatica sin obstruccion TSVI

Disfucion diastolica tipo II

FEVI: 70%

Ps: 20mm

Pp: 13mm

E: 76 A: 46 E/A: 1,7

Ins aortica moderada

HOLTER

01/2020

Ritmo sinusal

FC promedio 64 lpm

Varaibilidad conservada

ESV escasas

EV aisladas

No pausas

HOLTER

06/2021

Ritmo Bradicardia sinusal

ESV ocasionales

Ev ocasionales

Pcte 56 años de edad 6 años en valoraciones por MCH y es enviado a toma de Resonancia..

Dolor torácico ocasional, palpitaciones
NYHA I

Antecedentes: Referían HTA. Losartán 50 mg vo día.

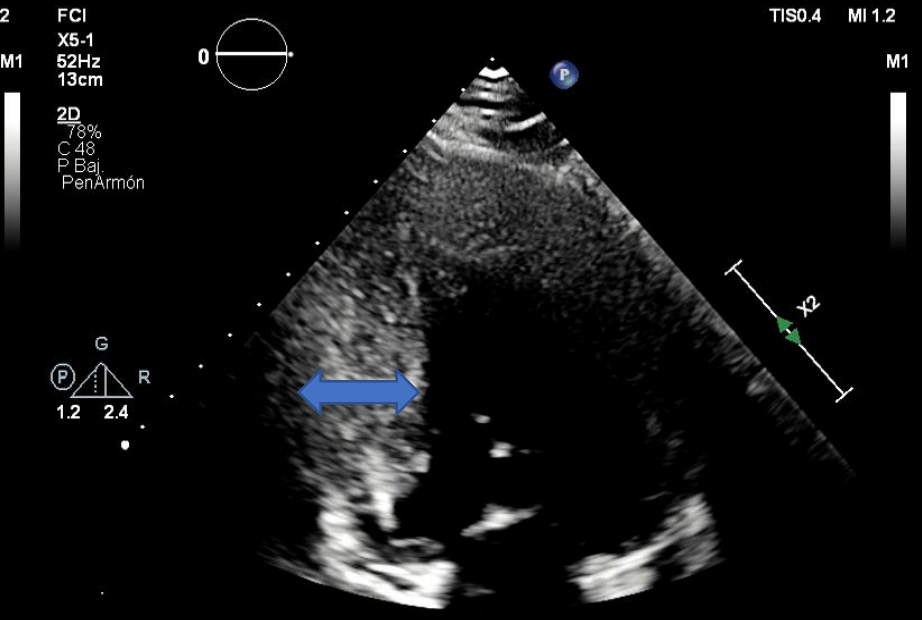
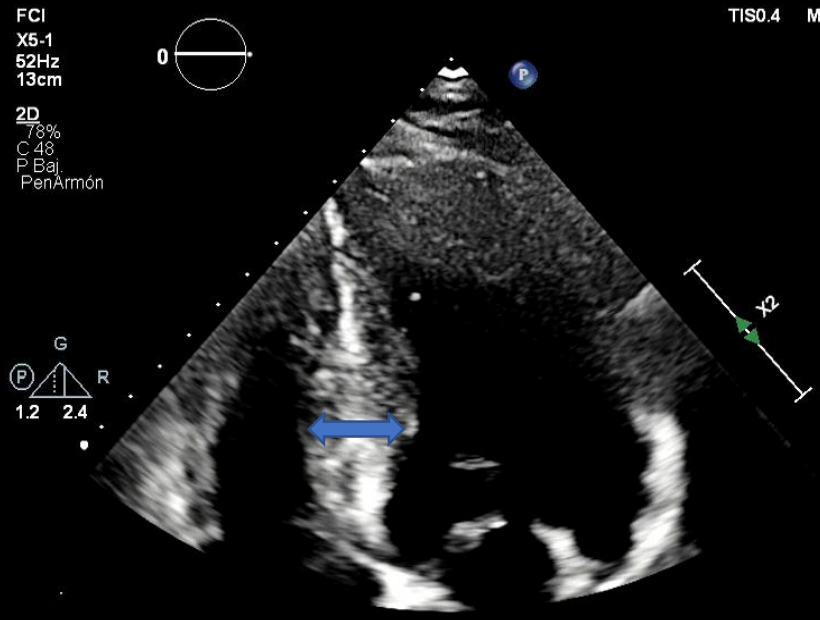
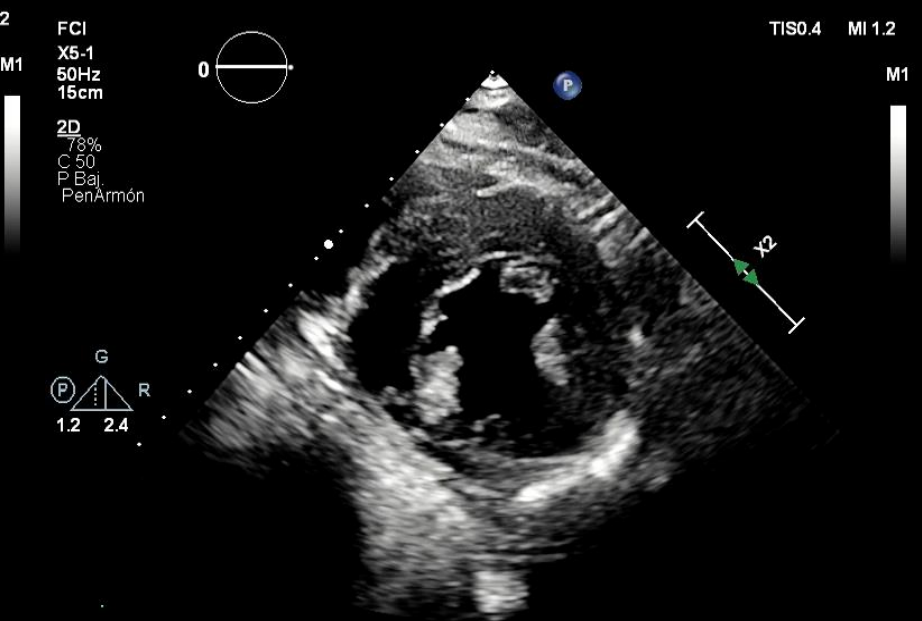
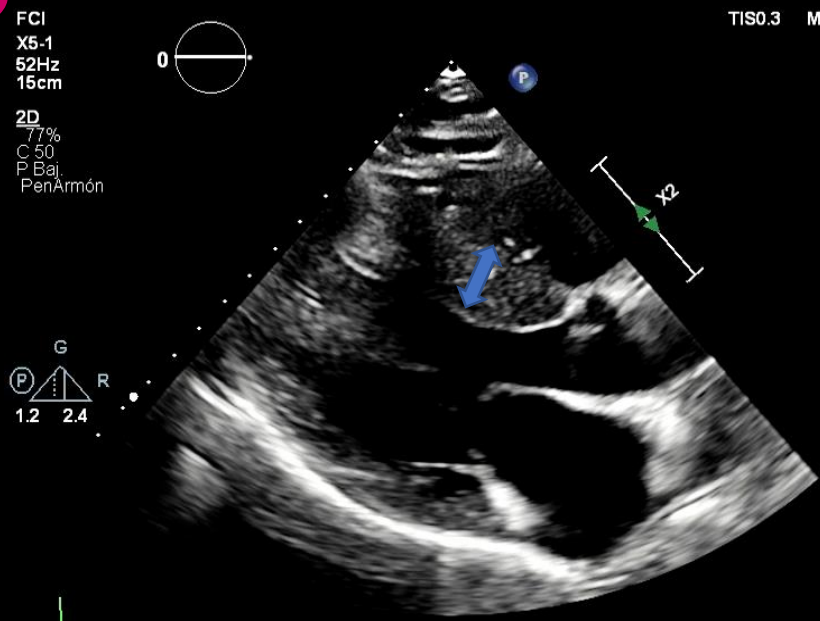
No otros antecedentes.

23/09/2020

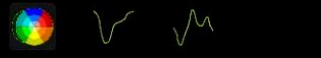
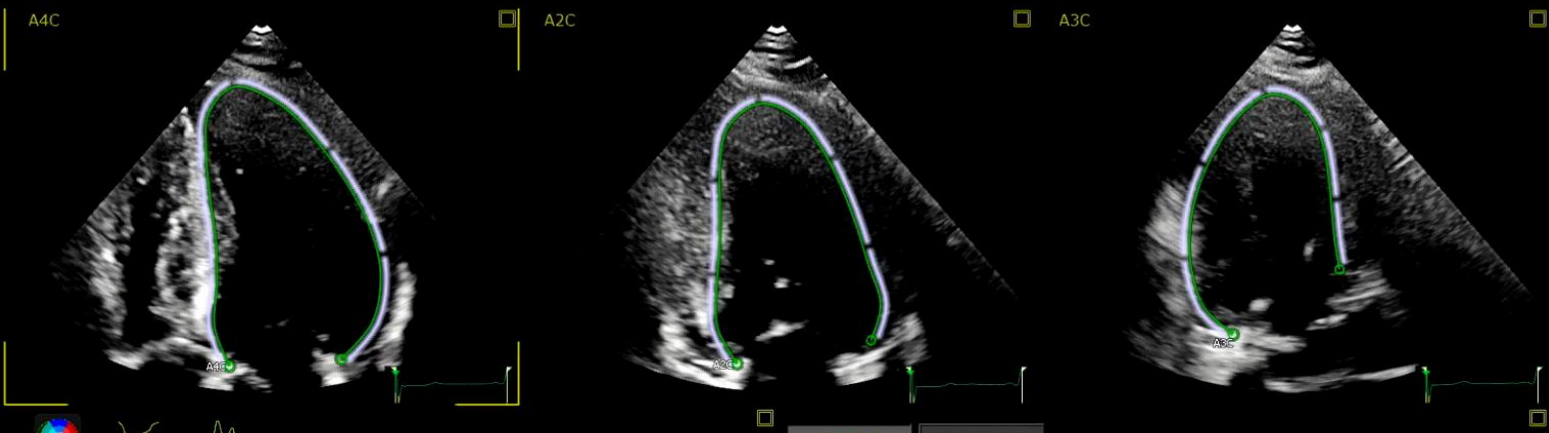
Hb: 16

CT: 185 HDL: 39 TGL: 269 LDL: 96,2

CREATININA: 1,15 (TGF CKD: 77)

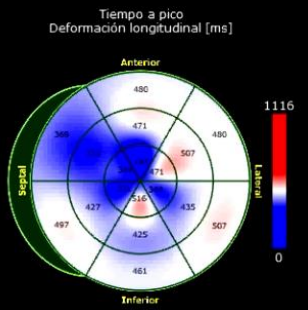
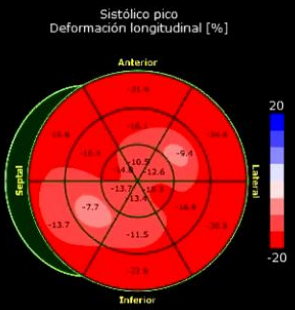


- FEVI: 60%
- Ps (inf. Basal): 23 mm
- Ps (Anterior): 21mm

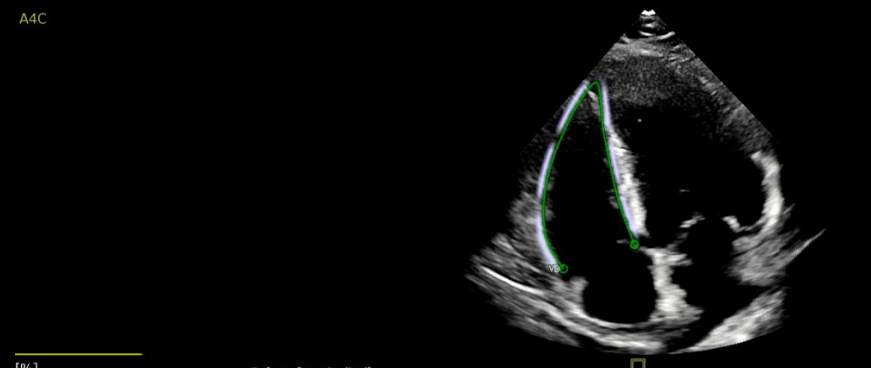
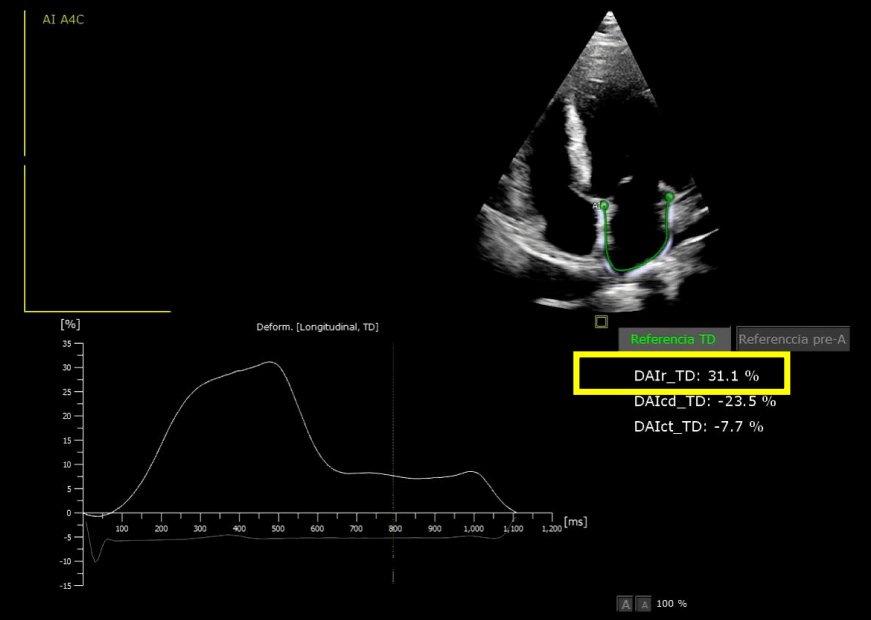


Global Longitud VI

A4C DLG pico endo: -15.4 %
 A2C DLG pico endo: -15.8 %
 A3C DLG pico endo: -18.3 %
Prom. DLG pico endo: -16.5 %



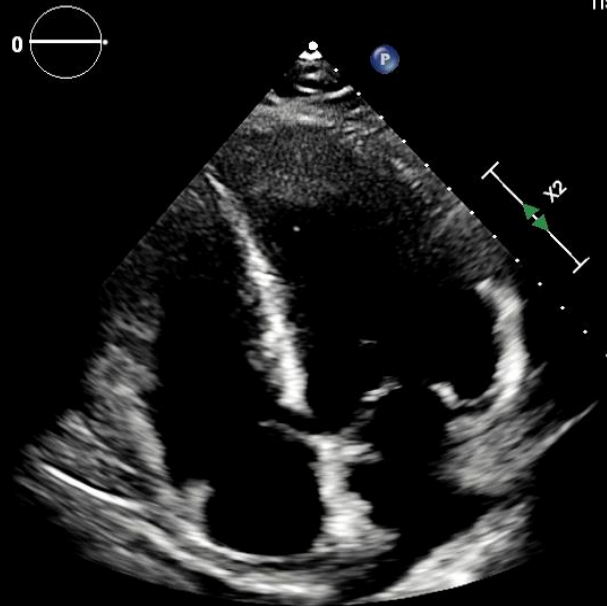
100 %



FCI
X5-1
50Hz
17cm

2D
74%
C 48
P Baj
PenArmón

G
P R
1.2 2.4



TIS0.4 MI 1.2

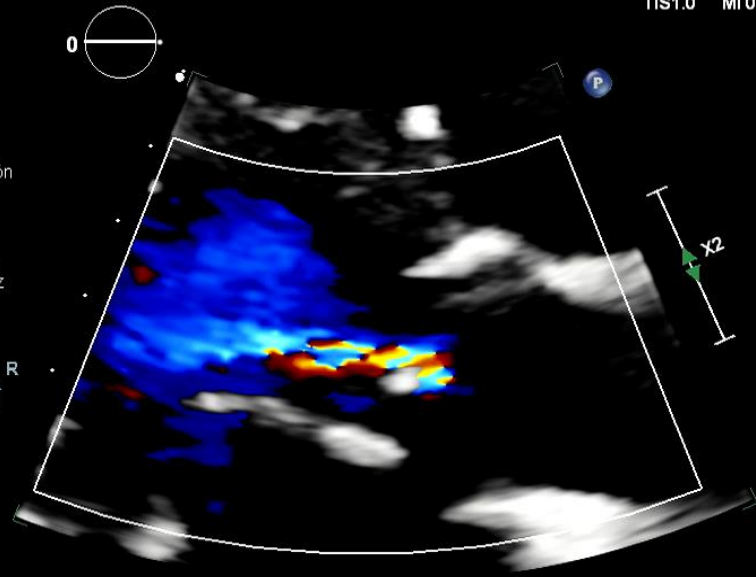
M1

FCI
X5-1
20Hz
11cm

2D
76%
C 50
P Baj
PenArmón

FC
50%
4150Hz
FP 414Hz
2.5MHz

G
P R
1.2 2.4



57 lpm

TIS1.0 MI 0.9

M1 M4

+63.9

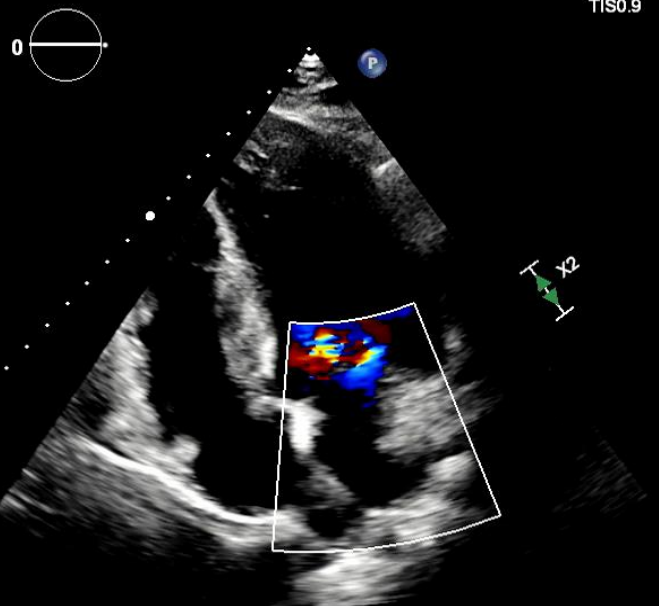
-63.9
cm/s

FCI
X5-1
22Hz
19cm

2D
70%
C 50
P Baj
PenArmón

FC
50%
3944Hz
FP 394Hz
2.5MHz

G
P R
1.2 2.4



TIS0.9 MI 0.9

M1 M4

+60.7

-60.7
cm/s

FCI
X5-1
26Hz
18cm

2D
71%
C 50
P Baj
PenArmón

FC
50%
3759Hz
FP 375Hz
2.5MHz

G
P R
1.2 2.4



51 lpm

TIS0.9 MI 0.9

M1 M4

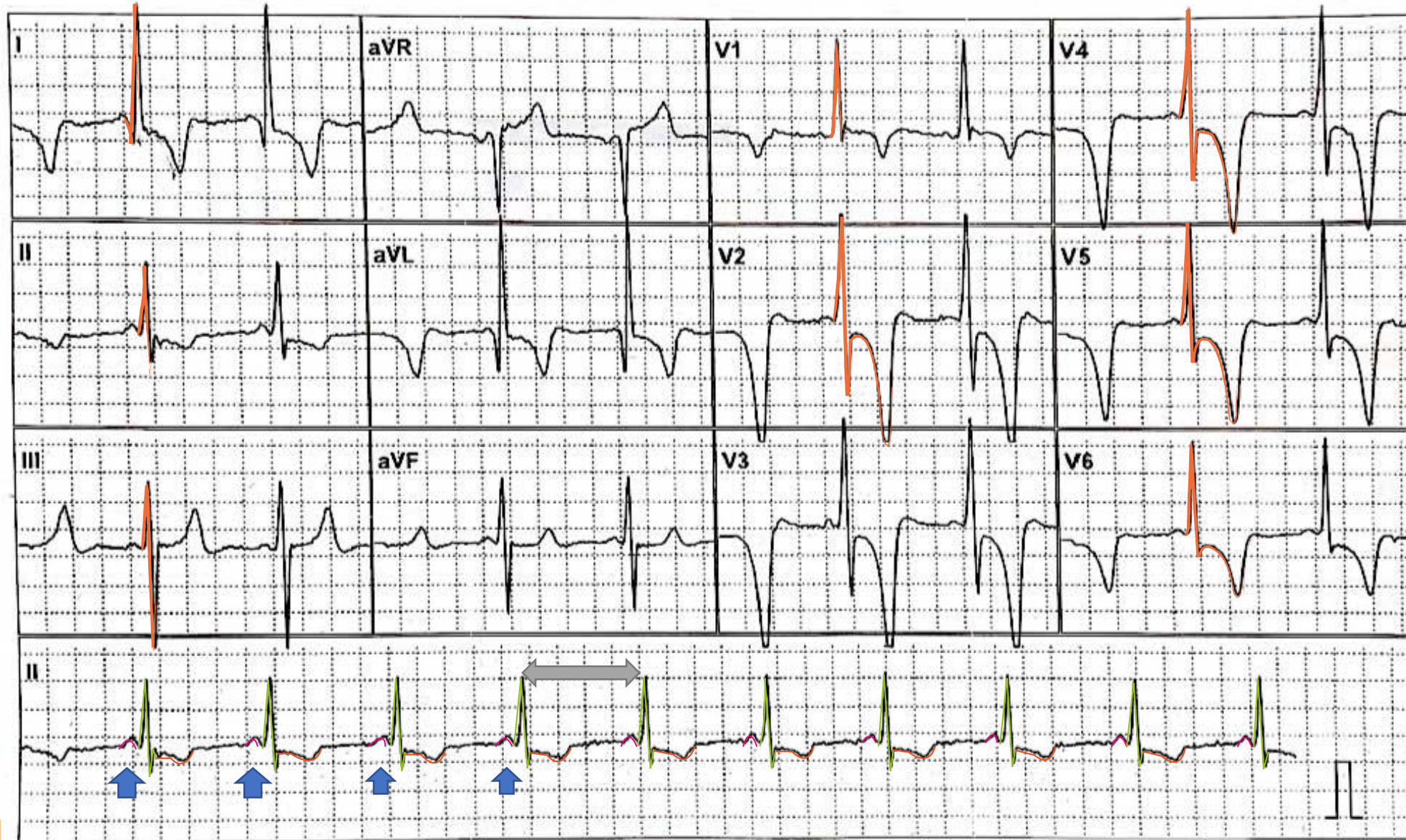
+57.9

-57.9
cm/s

52 lpm

Y estos datos del Ecocardiograma concuerdan con Fabry...?? O esta población la debemos considerar de alto riesgo y realizar screening??

Generalmente remodelado concéntrico, o Hipertrofia ventricular izquierda sin obstrucción tracto salida en reposo pero a veces obstrucción tracto salida en estrés, también puede presentarse con HVI asimétrica o apical.



Sinusal

FC: 70 lpm

P: 80 ms

PR: 90 ms

QRS: 116 ms

Qt: 380 ms

Eje: -15°

ROMHILT-ESTES

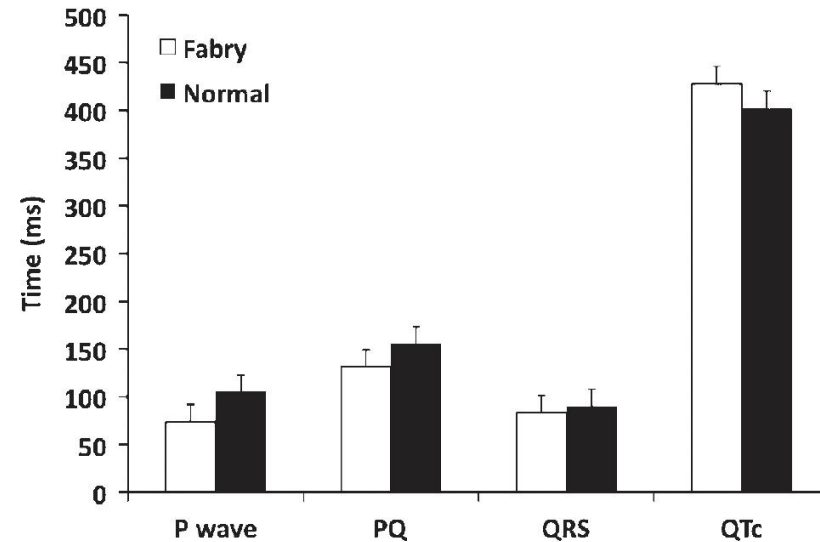
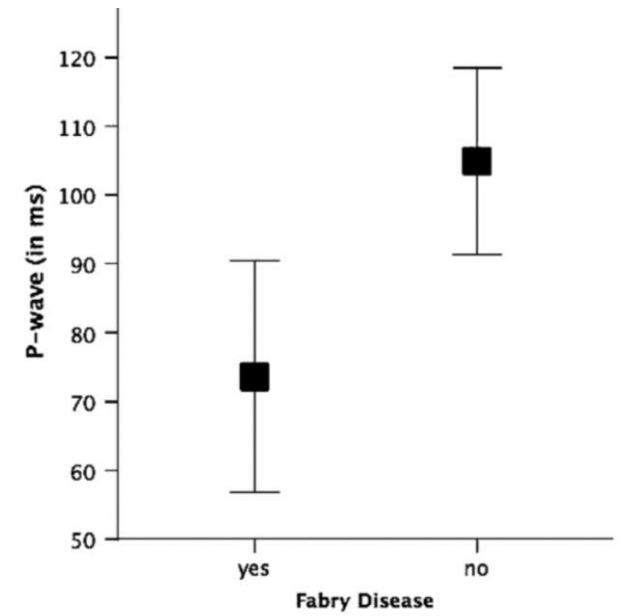
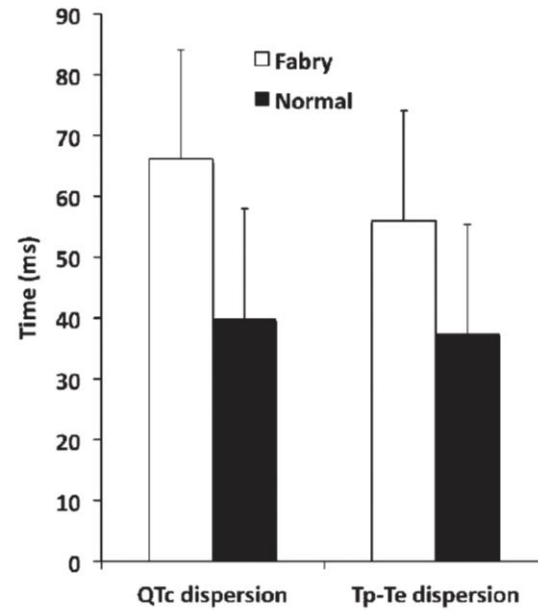
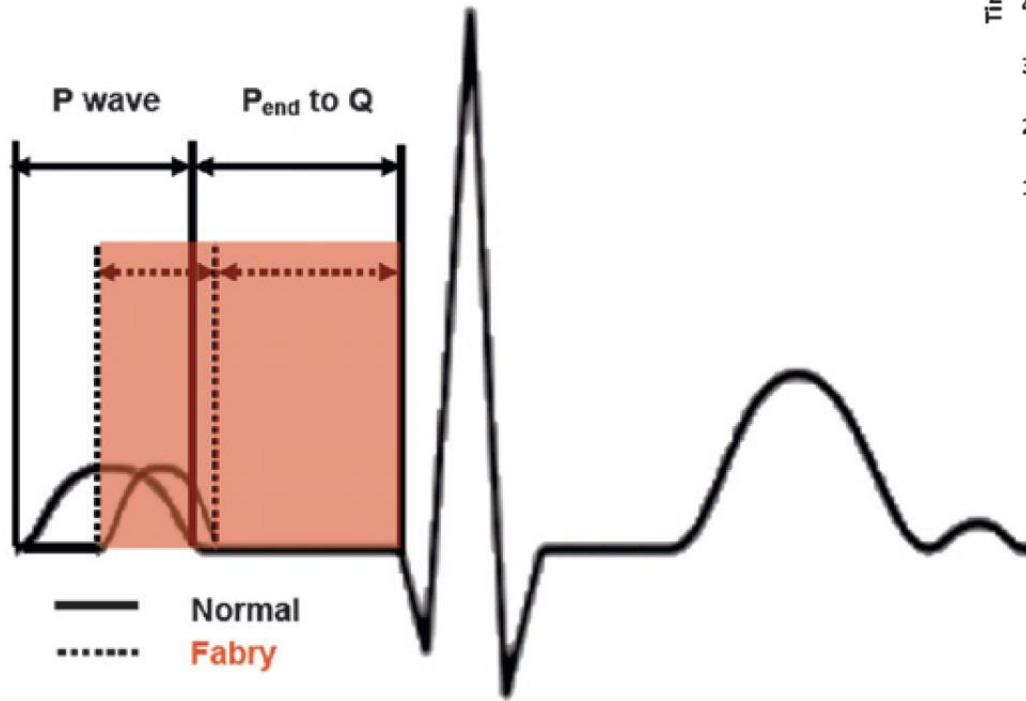
- R/S ≥ 20 mm (DI-III)
- S (V1-2) o R (V5-6) > 30 mm
- S (V1) + R (V5-6) ≥ 30 mm

- DIS $\geq 0,05$ ms (V5-6) {1 pt}
- QRS > 110 ms {1 pt}
- Eje QRS $< -30^\circ$ {2 pt}

- Rect. ST y T sim. {1 pt}
- Desc. ST y T (-) asim.
- Sin dig {3 pt} Con dig {2 pt}

Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease

Mehdi Namdar,^{1,2} Jan Steffel,¹ Mile Vidovic,¹ Corinna B Brunckhorst,¹ Johannes Holzmeister,¹ Thomas F Lüscher,^{1,3} Rolf Jenni,^{1,3} Firat Duru^{1,3}

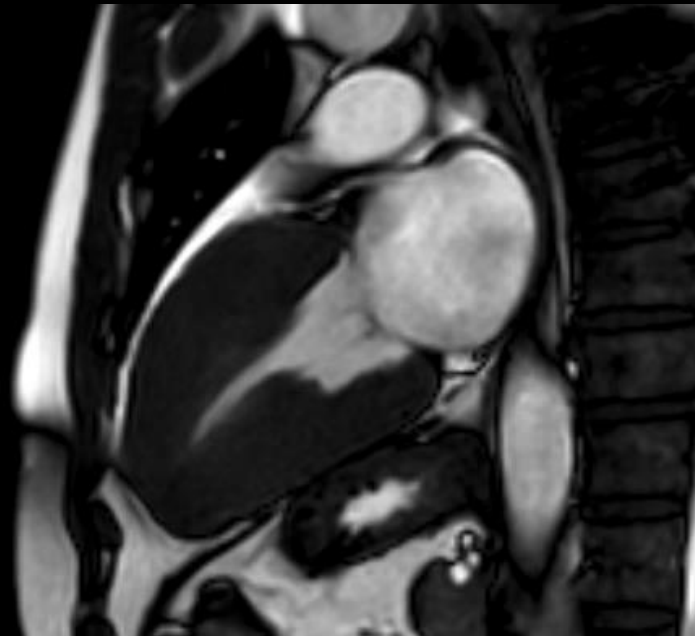
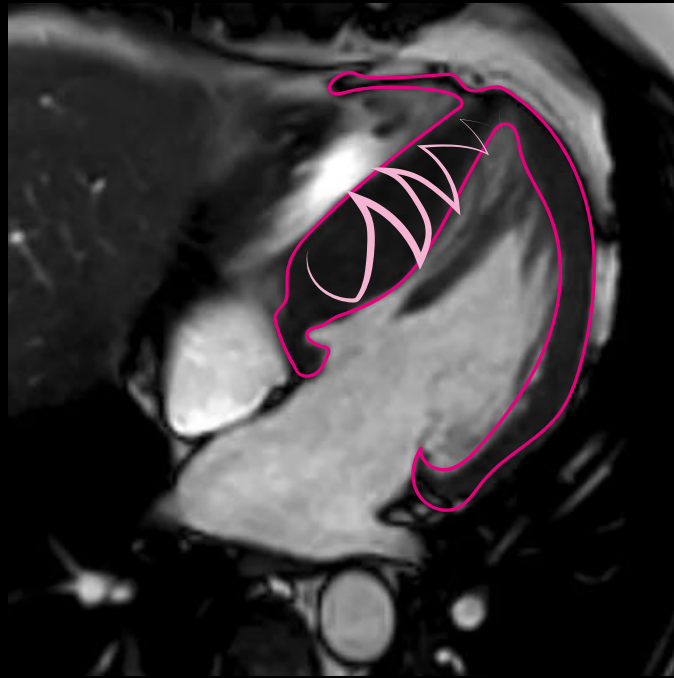
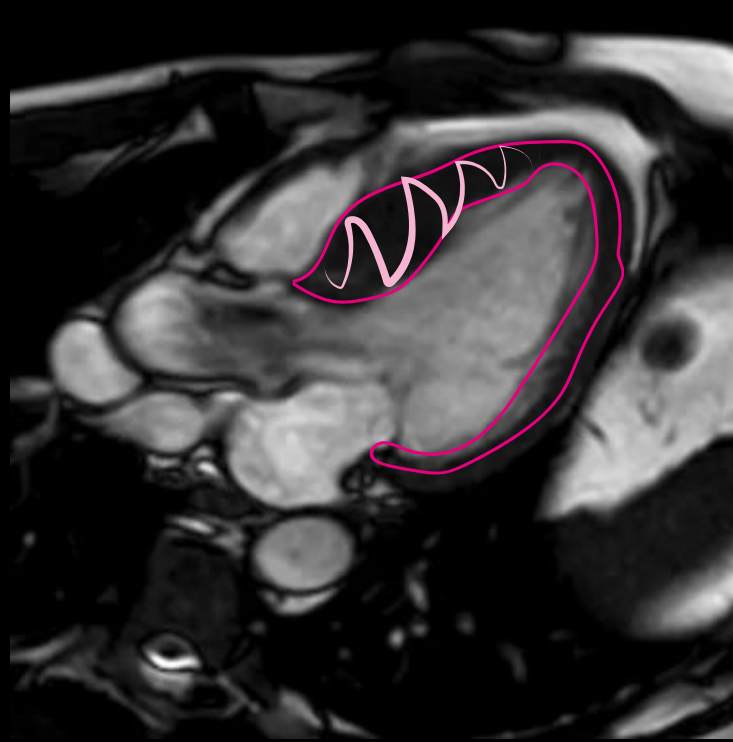


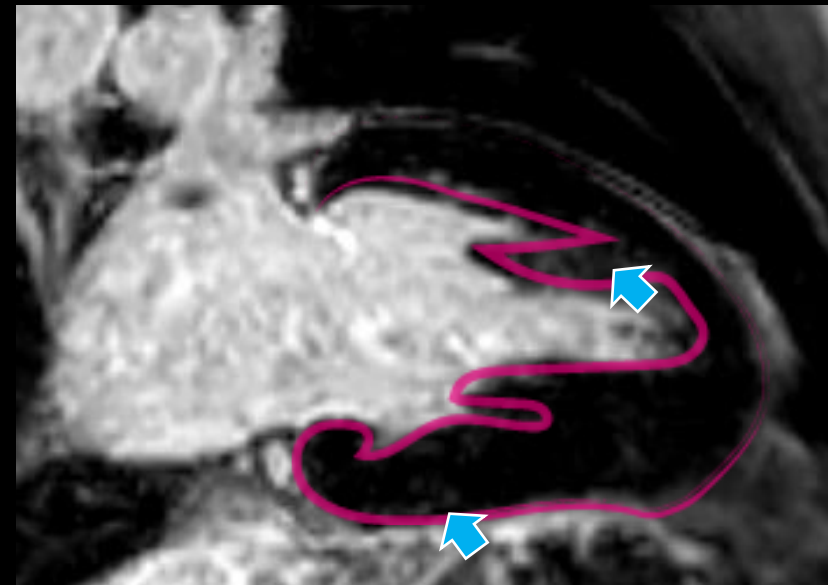
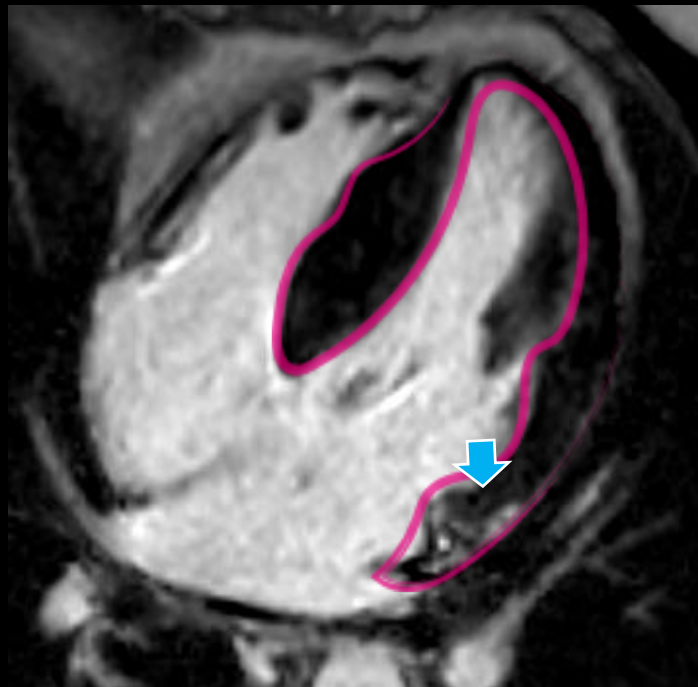
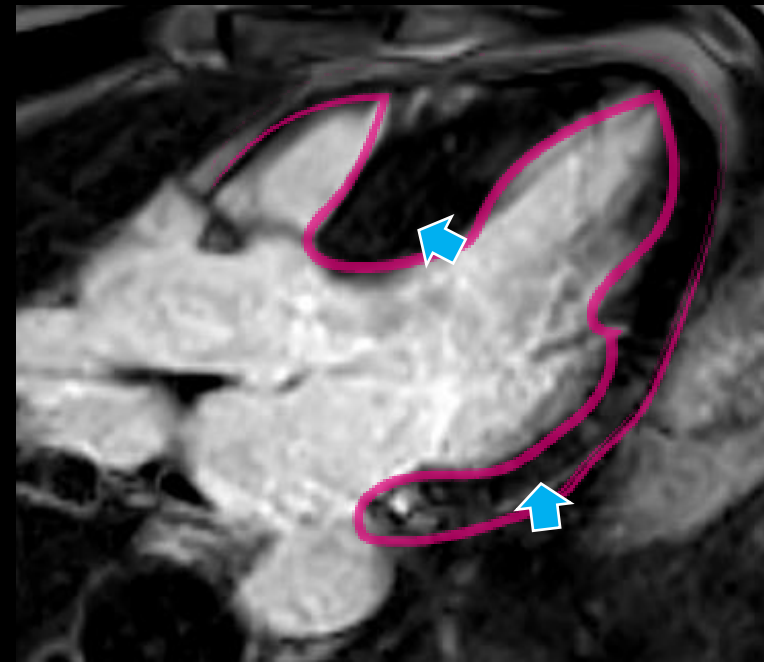
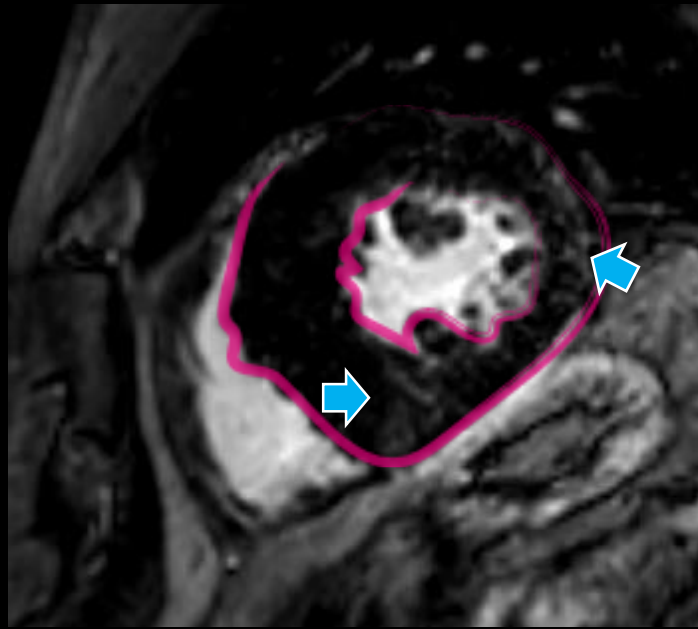
P-wave duration shows a 92% sensitivity and 80% specificity at a cut-off value of 80 ms (area under the curve 0.92), while sensitivity and specificity are 70% and 80% at a cut-off value of 140 ms for the PQ-interval (area under the curve 0.81).

Heart 2011;97:485-490.



	Voltaje QRS	Intervalo PR	Bloqueos AV
Sarcomérico MCH	Alto	Normal	+ / — **
Amiloidosis	Bajo-normal*	Normal-prolongado	++ / —
Enfermedad de Danon	Muy alto	Corto-normal	+ / — **
Enfermedad de Fabry	Alto	Normal-corto	+ / — **



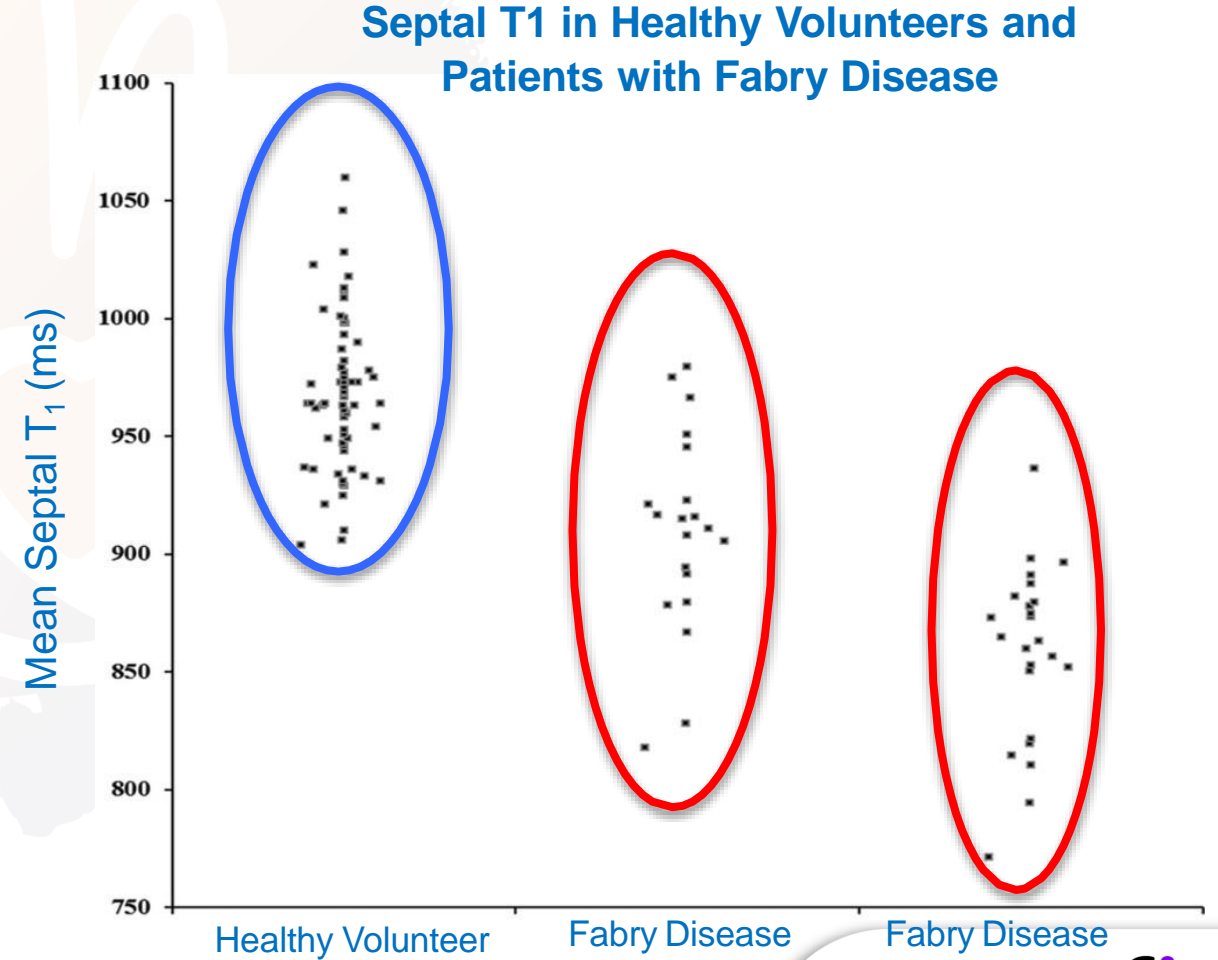
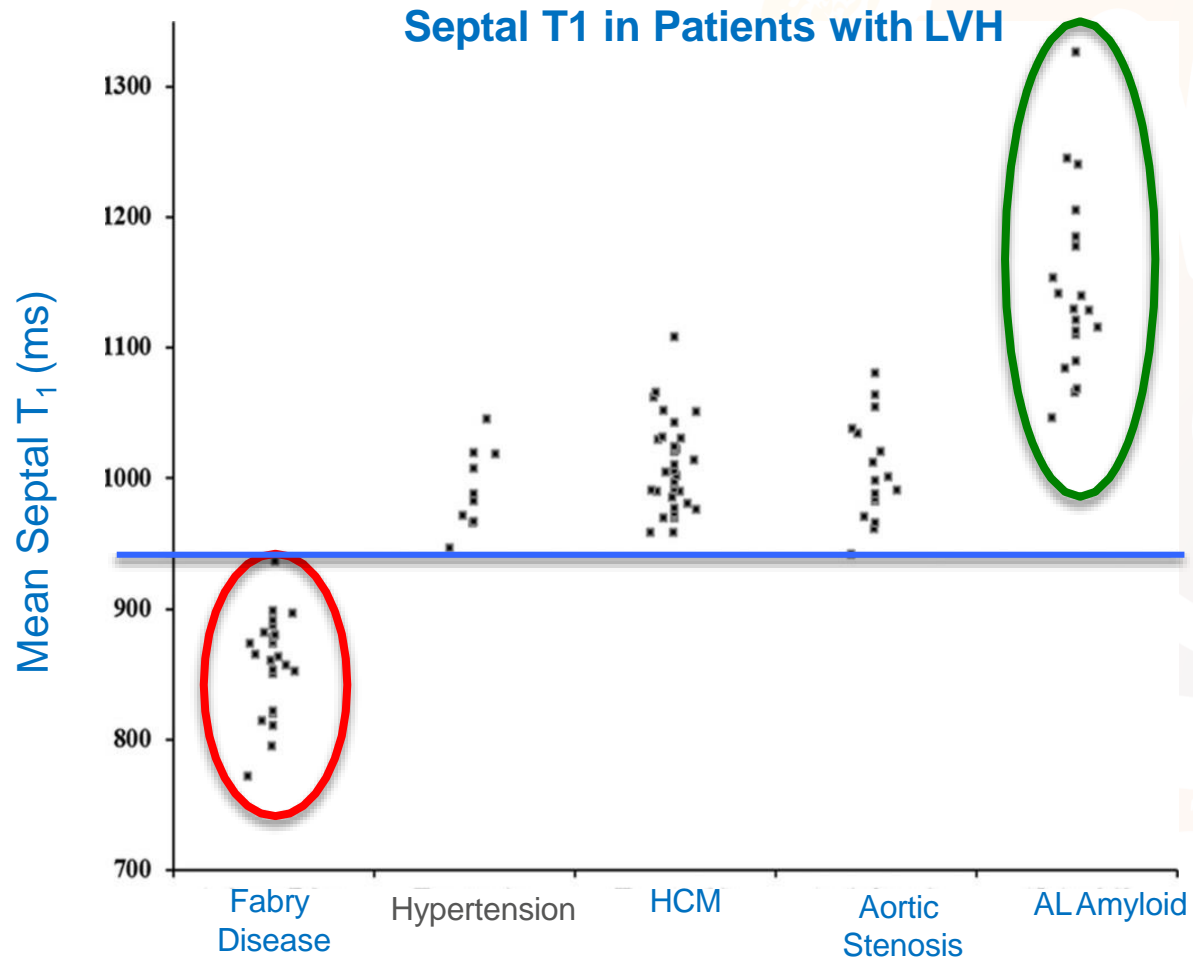


Depósito focal de gadolinio baja intensidad, comprometiendo el segmento basal y medio del septum interventricular, (anterior e inferior), así como mesocardio comprometiendo los segmentos basales y medios de la pared anterior, inferolateral e inferior.

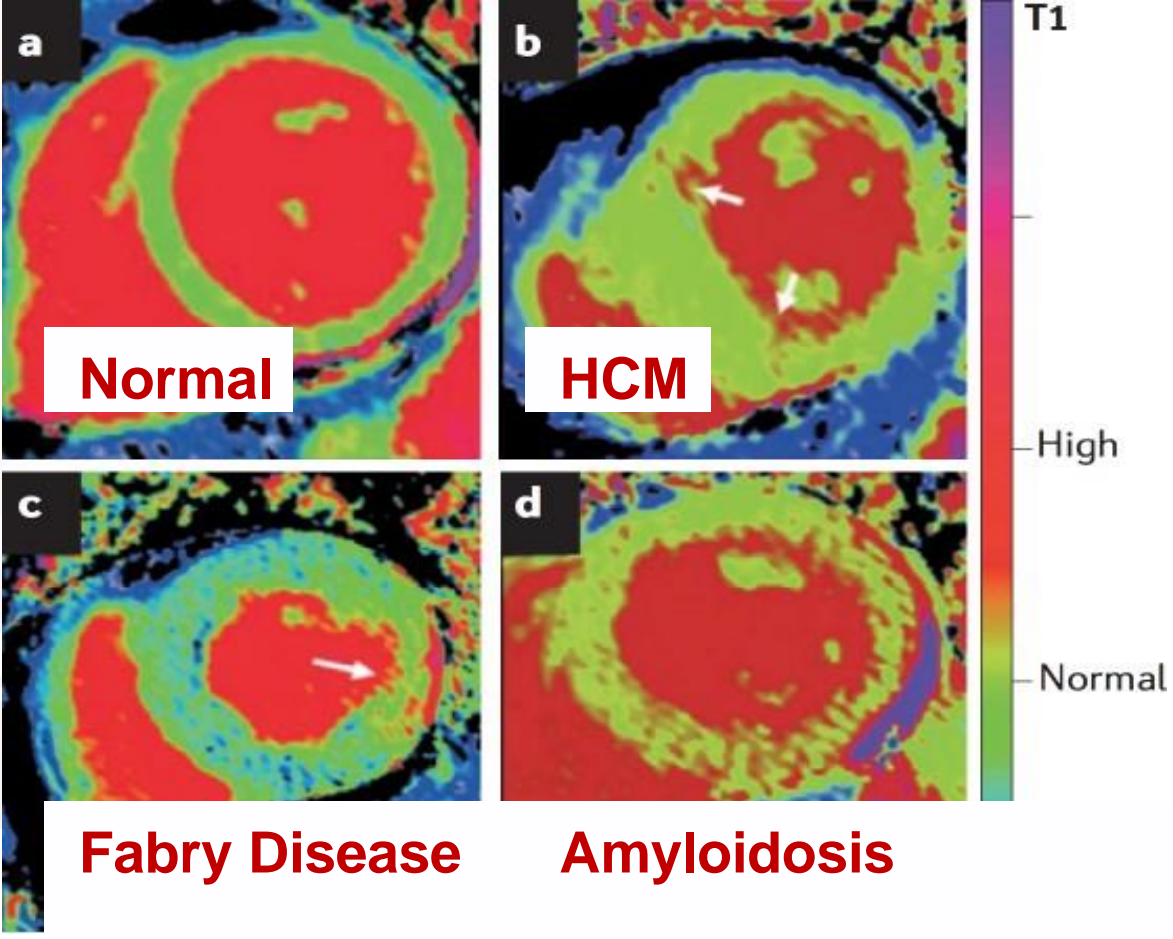
Y estos son los datos de la resonancia en Fabry



T1 Mapping en fenotipo hipertrófico



Diagnostico diferencial: T1 Mapping

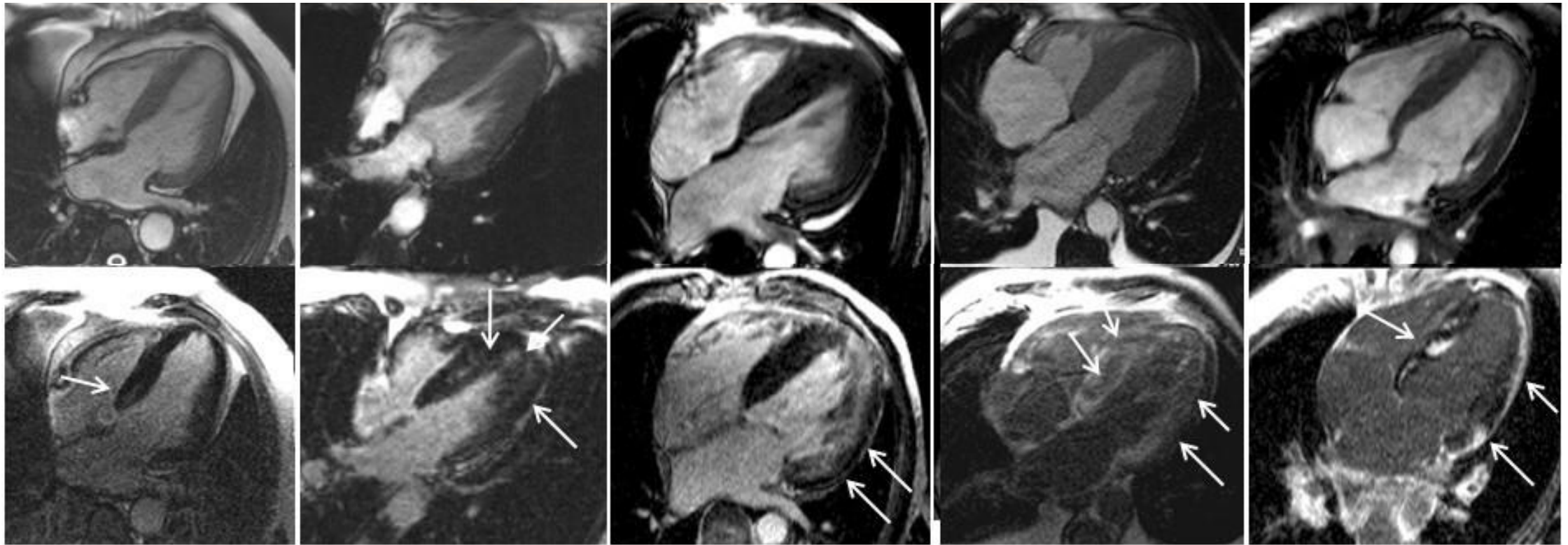


RM de corazón – Realce tardío

Diastolic Imaging in the 4-Chamber View of Several Types of Hypertrophy

SSFP Cines

LGE Sequences



Hypertension

HCM

Fabry Disease

Amyloidosis

Sarcoidosis

Different gadolinium myocardial enhancement patterns (arrows) are shown corresponding to each condition.

HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LGE, late gadolinium enhancement; LVH, lower ventricular



Presencia de hemicigosis de variante

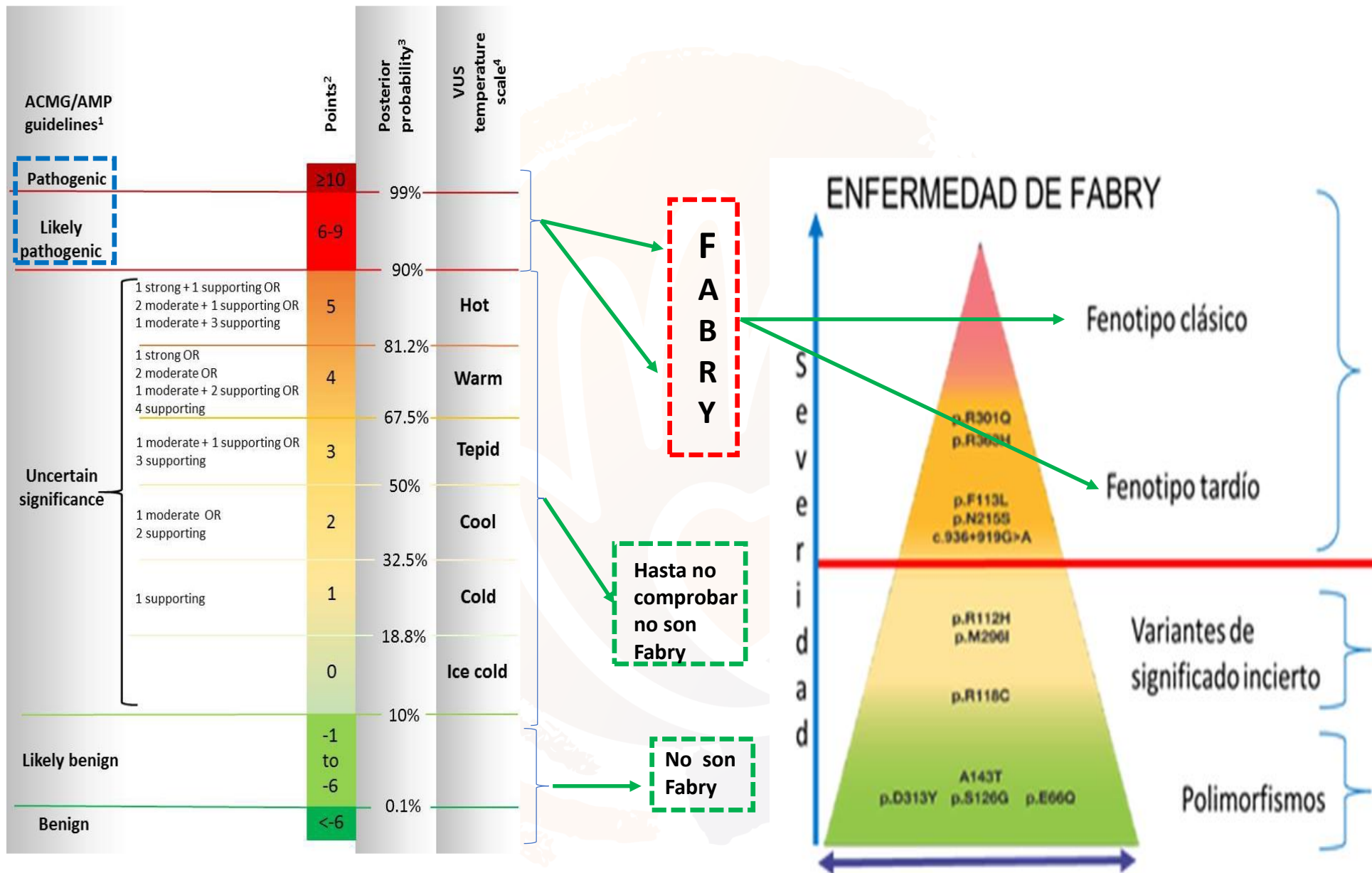
NM_000169.3(GLA):c.1066C>T (p.Arg356Trp)

Descrita como **patogénica** en gen **GLA**.

Niveles de Alfa-Galactosidasa A(GLA): 1,09 nmol/ml/hora
(2,0-21,8)

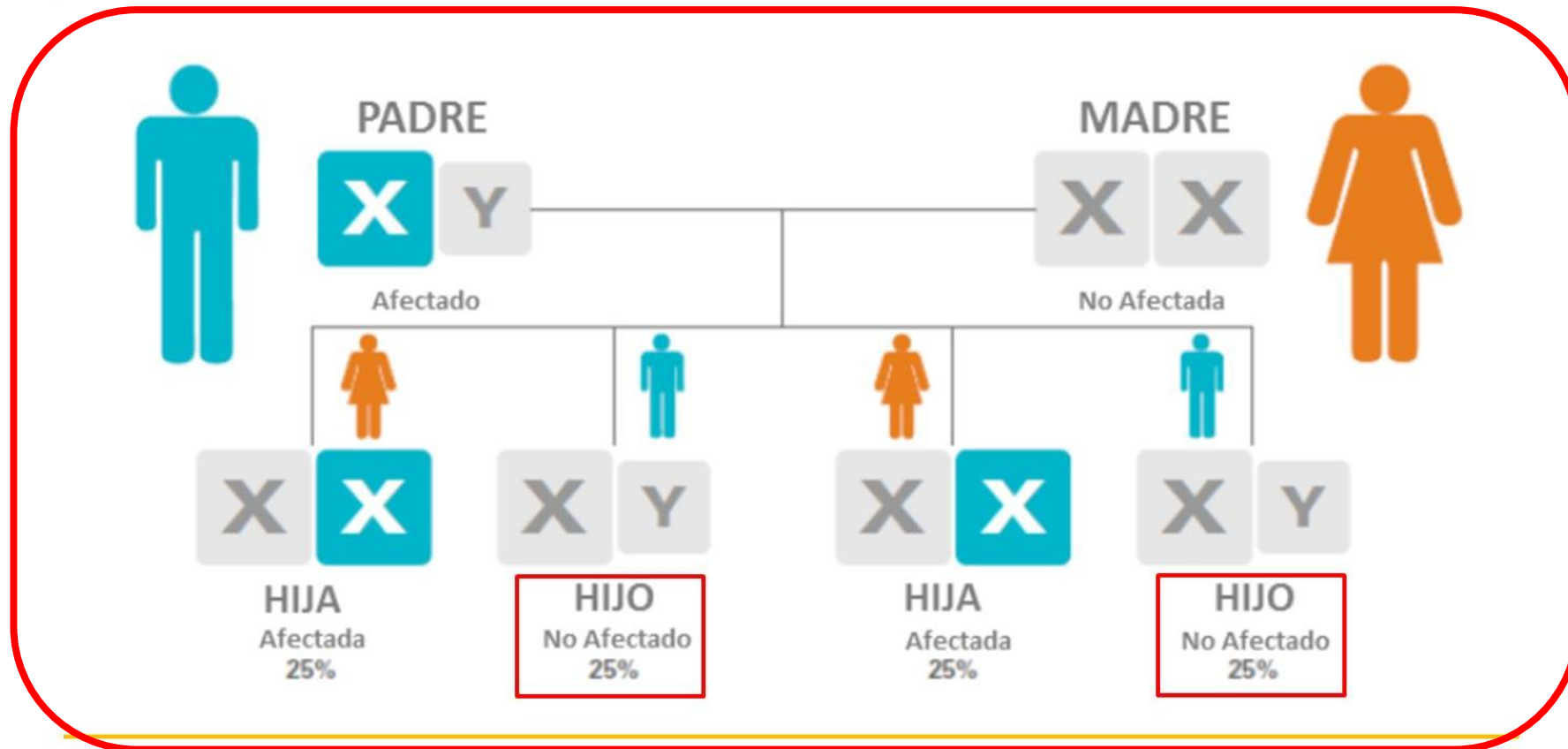
Lyso Gb3 5,3 ng/mL (<2,0)

Actividad de GLA 0,17 mcmol/L/h (1,68-13,63)



Existen hoy en día mas de mil mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas, pero no se sabe cuantas VUS y polimorfismos hay.

Debemos tratar siempre de identificar el patrón de herencia.



El hombre afectado es hemicingoto con el gen defectuoso/mutación y la mujer afectada es heterocigota con el gen defectuoso

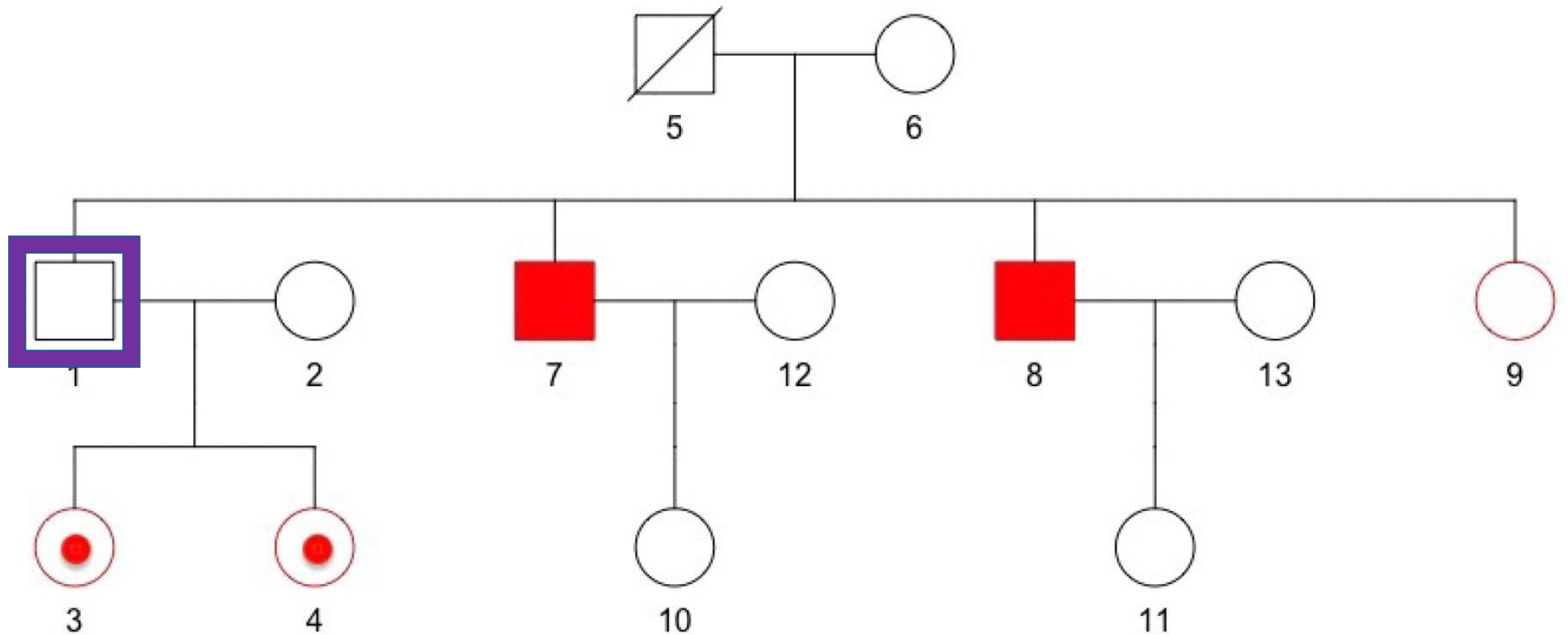
Debemos tratar siempre de identificar el patrón de herencia.




Las mujeres con el gen defectuoso tienen el 50 % de probabilidades de transmitirlo en cada embarazo.

Lionización: Inactivación aleatoria de uno de los 2 cromosomas X en cada célula, órgano y tejido.

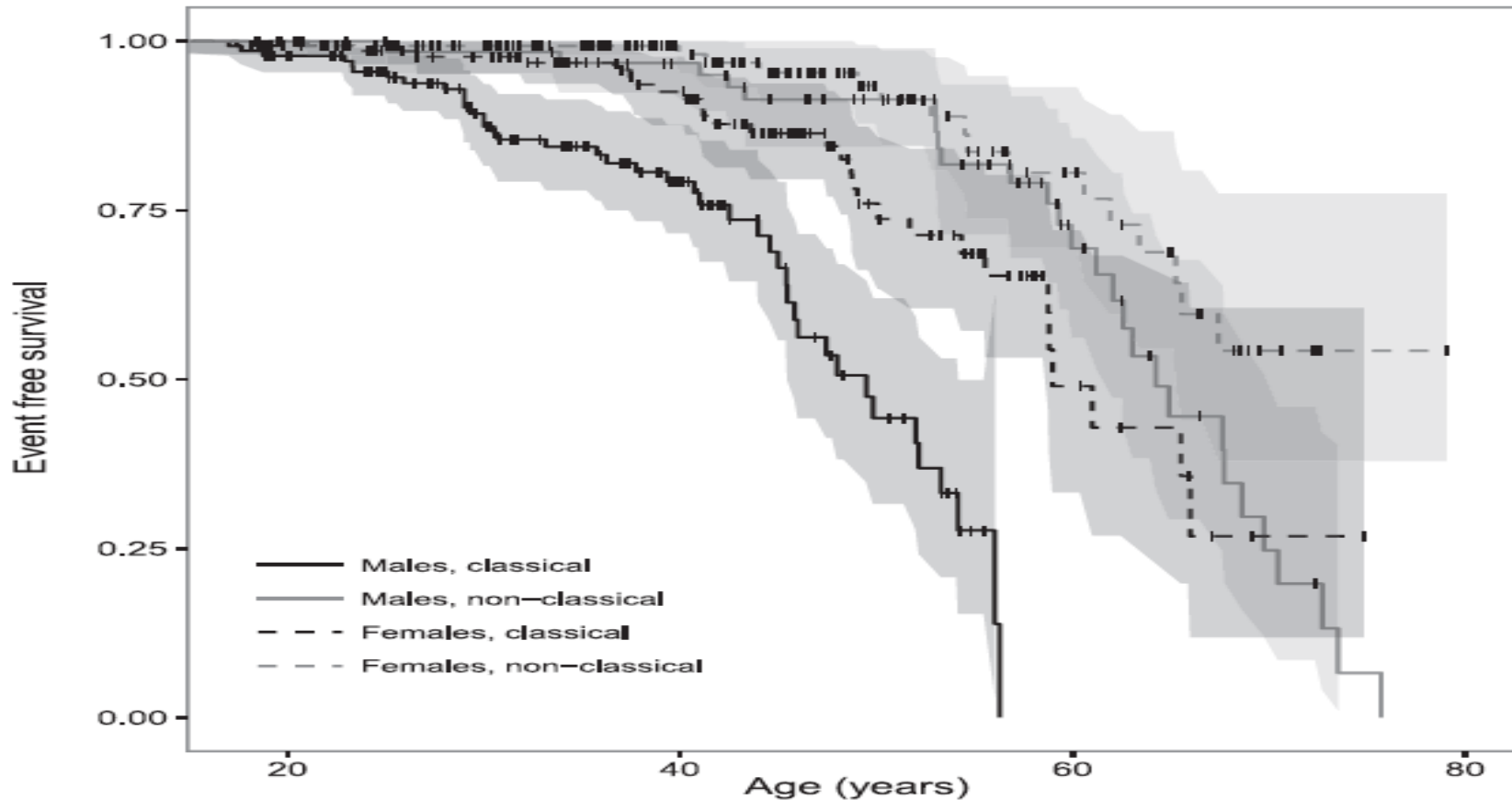
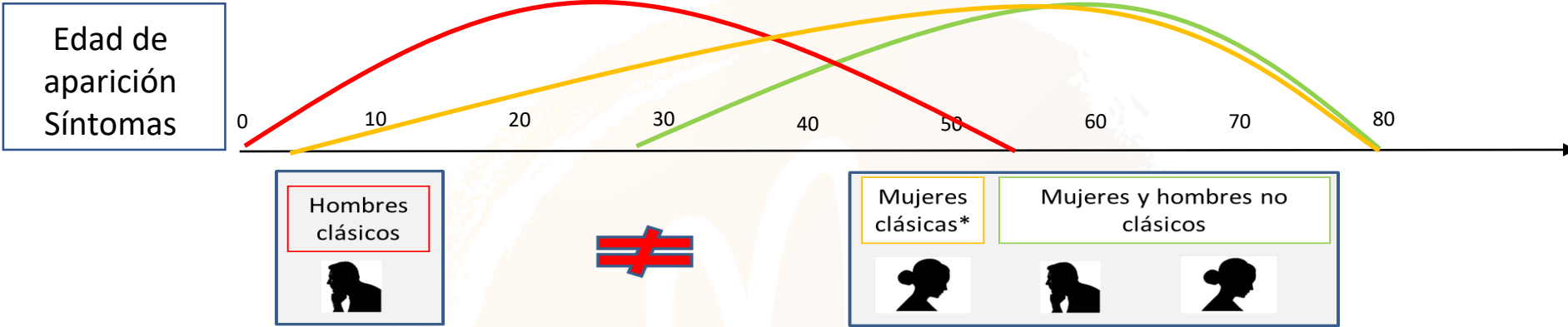




Diagnostico & Fenotipificación en la Enfermedad de Fabry

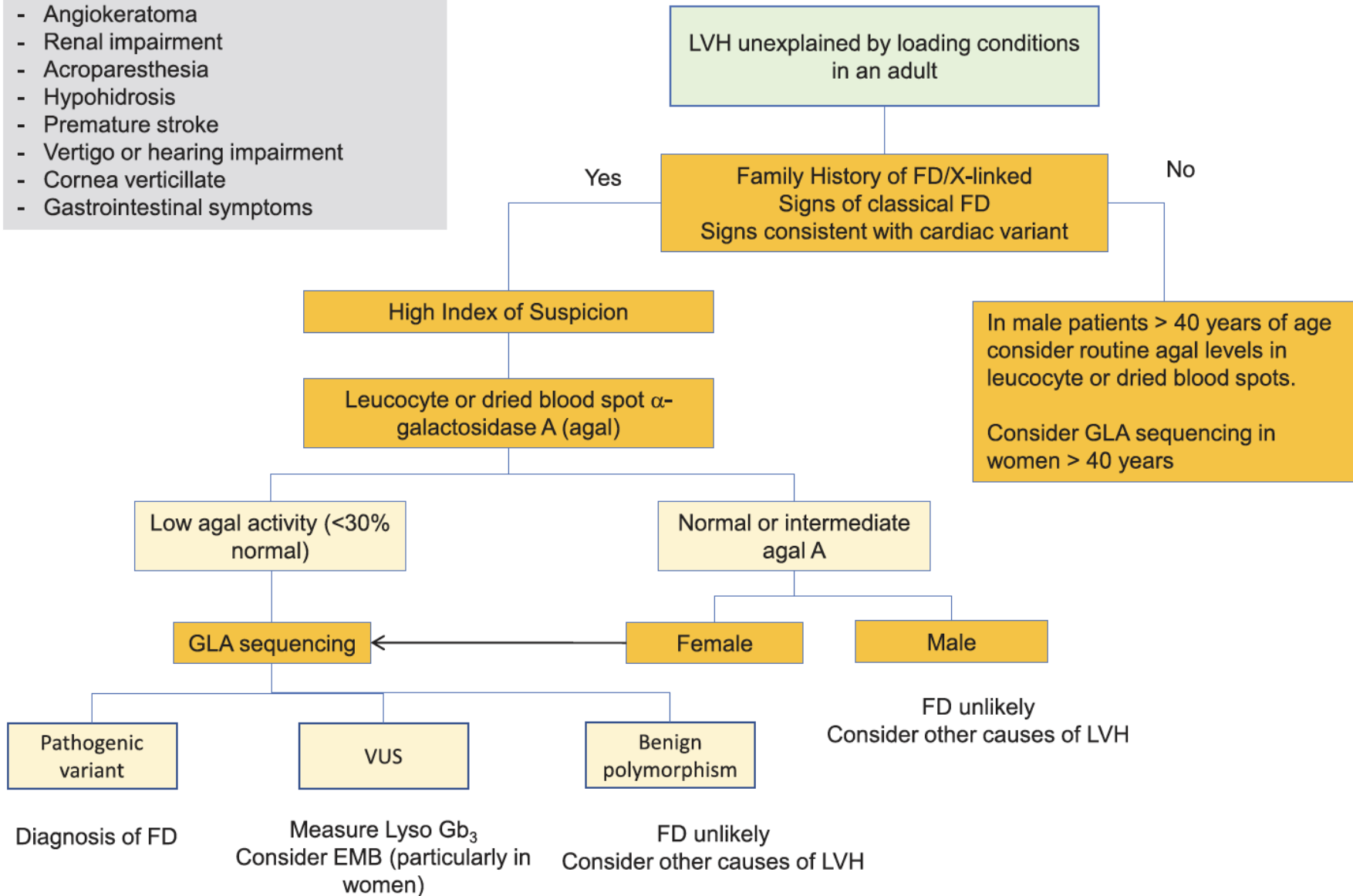
	 Clásico	 Clásica	 Tardío	 Tardío
Clínica de EF	Multisistémica	Multisistémica, oligosintomática o asintomática.	Corazón y/o riñón.	Asintomática Corazón y/o riñón.
Actividad enzimática en DBS	Disminuida	N/A	Disminuida	N/A
Actividad enzimática en Leucocitos	Menor al 1%	N/A	Del 1% al 20%	N/A
Secuenciación del gen GLA	Mutaciones descritas como clásica (Deleción, inserción, inversión o sustitución sin sentido)		Mutación descrita como tardía (Sustitutivas tipo missense)	
Lyso GB-3	Niveles muy altos o altos	Niveles bajo, medio o alto.	Niveles Alto o medio	Bajos o normal

Cuatro caras una enfermedad

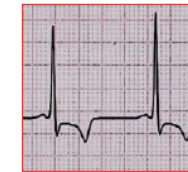


Signs and symptoms of classical FD:

- Angiokeratoma
- Renal impairment
- Acroparesthesia
- Hypohidrosis
- Premature stroke
- Vertigo or hearing impairment
- Cornea verticillate
- Gastrointestinal symptoms



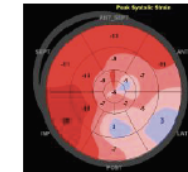
Cardiac Signs of FD



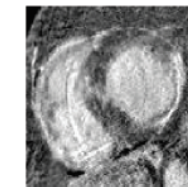
Short PR
Conduction disease



Concentric LVH
RVH
Papillary muscle hypertrophy



Reduced GLS in posterior wall



Posterior wall scar
Low T1

Mis tips para el diagnóstico de Fabry

- Transmisión ligada al X- ausencia de transmisión hombre-hombre
- Intervalo PR <120 msec.. Y si es menor de 80 > S y E.
- LVH concéntrica con músculos papilares prominentes, pero debemos pensar en los fenotipos usuales hipertróficos (screening población de riesgo)
- LGE Posterolateral basal
- Valores de Mapping T1 bajos
- Dolor torácico con enfermedad coronaria no significativa.. Pruebas de disfunción microvascular a favor
- Varones de ≤ 55 o mujeres ≤ 65 años con ictus (isquémico o hemorrágico) o AIT de etiología indeterminada

Tratamiento para la enfermedad de Fabry

Tratamiento Sintomático

- Trata los síntomas relacionados con las morbilidades de la enfermedad
- Farmacológico
- No-farmacológico
- Algunos consensos con recomendaciones con base en escenarios diferentes.

Terapia de sustitución enzimática

- Corrige la deficiencia enzimática y puede ralentizar la progresión de la enfermedad.
- Disminuye inclusiones GB3 a nivel cardíaca y endotelial, evidencia no determinante a nivel de limpieza de los mismo a nivel cardíaco.
- Terapia menos efectiva en compromiso Avanzado.
- Ptes sintomáticos con enf. Clásica, incluidos niños, con compromiso temprano de órganos.
- Si importa la dosis.... En desenlaces duros, evidenciado a nivel de compromiso renal en fenotipo clásico.

Otras terapias⁹

- Reducción de sustrato: inhibe la síntesis de glucoesfingolípidos (en investigación)
- Terapia con chaperonas: introduce un agente que favorece la actividad residual de α -Gal, solo para algunas variantes patogénicas.
- Terapia génica: todavía no hay datos prometedores en humanos (en investigación)

Tratamientos en la enfermedad de Anderson Fabry.

Terapia de Reemplazo enzimático

Biotechnológicos

- **Replagal: Agalsidasa alfa:** (Enzima recombinante α -galactosidasa A)
Dosis: 0,2 mg/kg C/2semanas.
Perfil: Todo tipo de mutaciones.
Mayores de 7 años.
- **Fabrazyme: Agalsidasa Beta:** (Enzima recombinante α -galactosidasa A)
Dosis: 1 mg/kg C/2semanas.
Perfil: Todo tipo de mutaciones.
Mayores de 7 años.

Migalastat: (Chaperona) **Sintético**

Dosis: 1 tableta oral C/2 días.

Perfil: Solo mutaciones susceptibles. (\pm 269).

Mayores de 16 años. \pm 2 horas alejado de las comidas.

TFG mayor a 30 ml/min.

Terapia de inhibición del sustrato

No disponible aun.

(2 a 5 años mas)

Eficacia de TSE en los pacientes con Fabry

La TSE ha demostrado en estudios a largo plazo eficacia en



Manifestaciones cardiacas

Manifestaciones renales

Manifestaciones neurológicas: Dolor

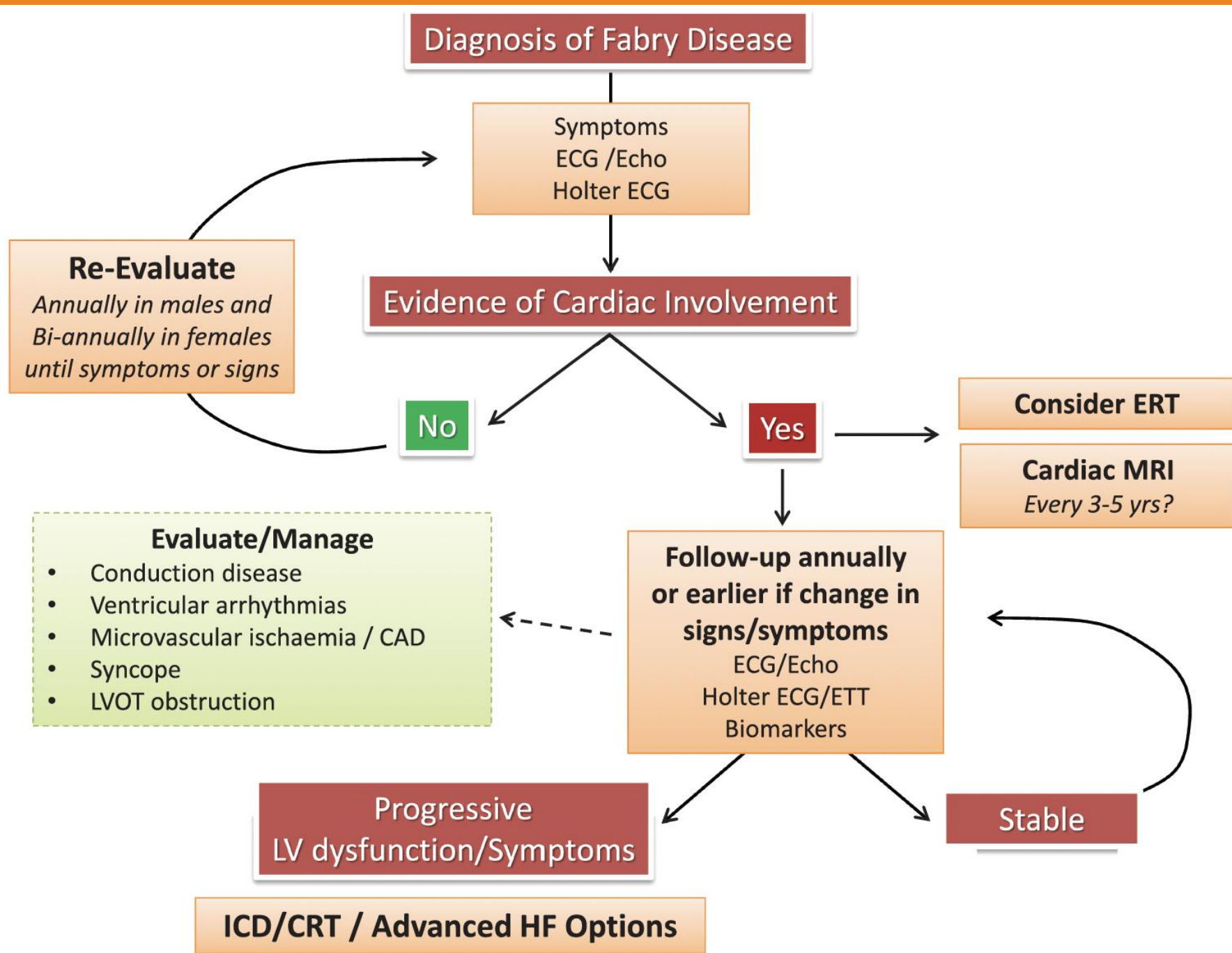
Manifestaciones gastrointestinales

Población pediátrica

Calidad de vida

Morbi-mortalidad

Estos datos han cambiado consensos internacionales con respecto a cuál terapia utilizar



Mensajes para llevar a Casa

1. La enfermedad de Fabry es una enfermedad que se oculta tras otras.
2. Existen dos fenotipos en la enfermedad de Fabry.
3. Las mujeres Fabry son diferentes a los hombres Fabry y a otras mujeres Fabry. **Siempre diferentes..**
4. Hombres con variantes de significado incierto del gen GLA, con actividad enzimática normal en leucocitos no son Fabry.
5. La terapia oral no sirve para todos los Fabry.
6. Tratar temprano siempre tiene mejores resultados y en cuanto a la TRE la dosis si importa.



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

¡GRACIAS!

La información contenida en esta presentación está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, con la intención de brindar información científica de interés y deja 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. MAT-CO-2202560

sanofi