



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

# Importancia clínica de las fenocopias

sanofi



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



**JUAN DAVID LOPEZ PONCE DE LEON**

**MEDICINA INTERNA**

**CARDIOLOGIA**

**INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE CARDIACO**

**CARDIOPATÍAS FAMILIARES**

**COORDINADOR PROGRAMA MEDICINA INTERNA- FVL -ICESI**

**ESPECIALISTA EN DOCENCIA UNIVERSITARIA**

**PROFESOR UNIVERSIDAD ICESI**

**FUNDACION VALLE DEL LILI**

**PRESIDENTE CAPITULO SUR OCCIDENTE SCC**

**MIEMBRO DE ACC-ESC-SCC**

**sanofi**

# Conflicto de intereses

- Actividad patrocinada Sanofi
- Miocardiopatías: Sanofi-Pfizer

## Frase de salvamento

La información contenida en esta presentación está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, 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.

**Código promomat:** MAT-CO-2202558

# Que es una fenocopia

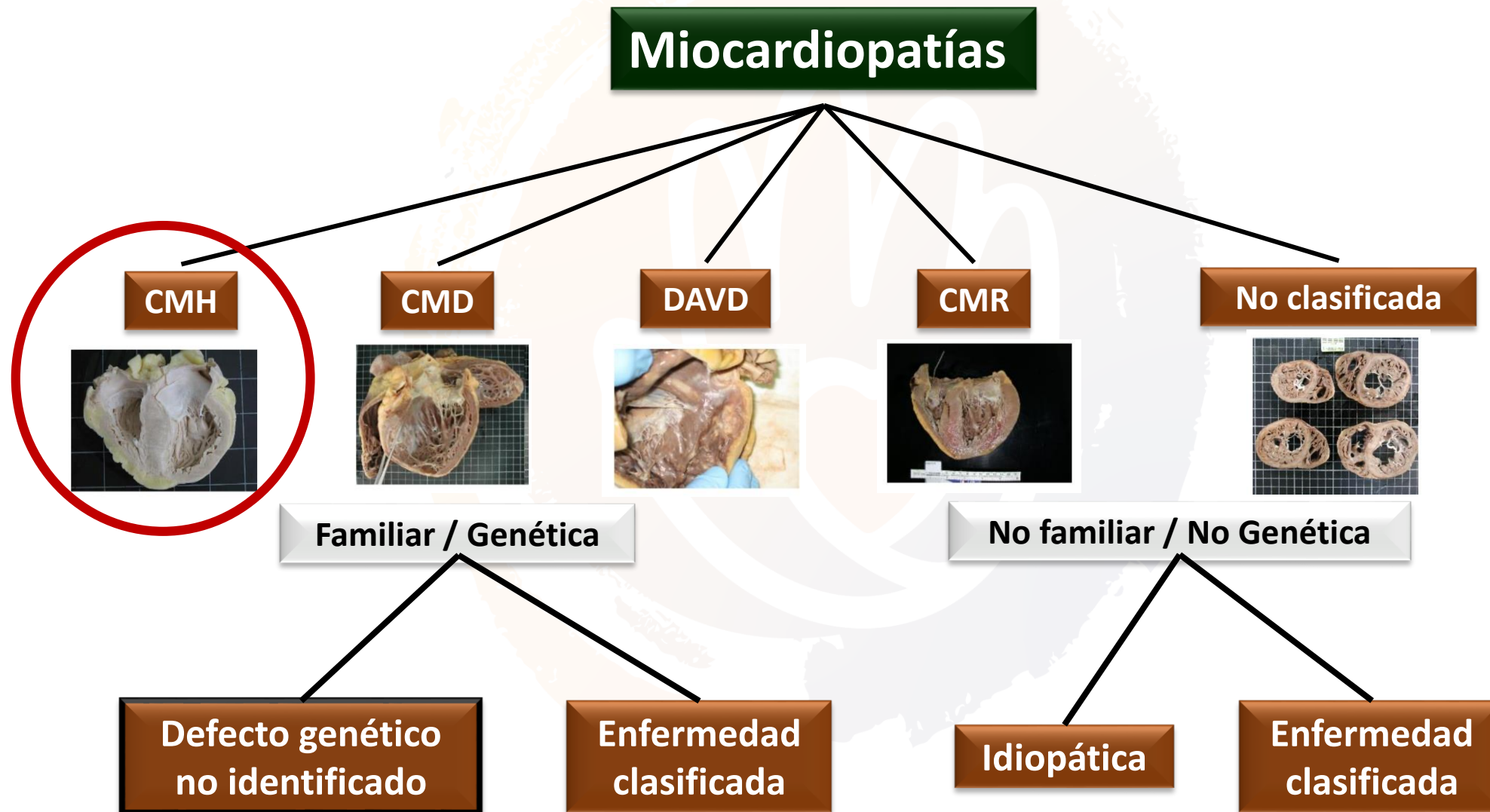
- Casos con el fenotipo característico de una alteración genética conocida en ausencia de la misma



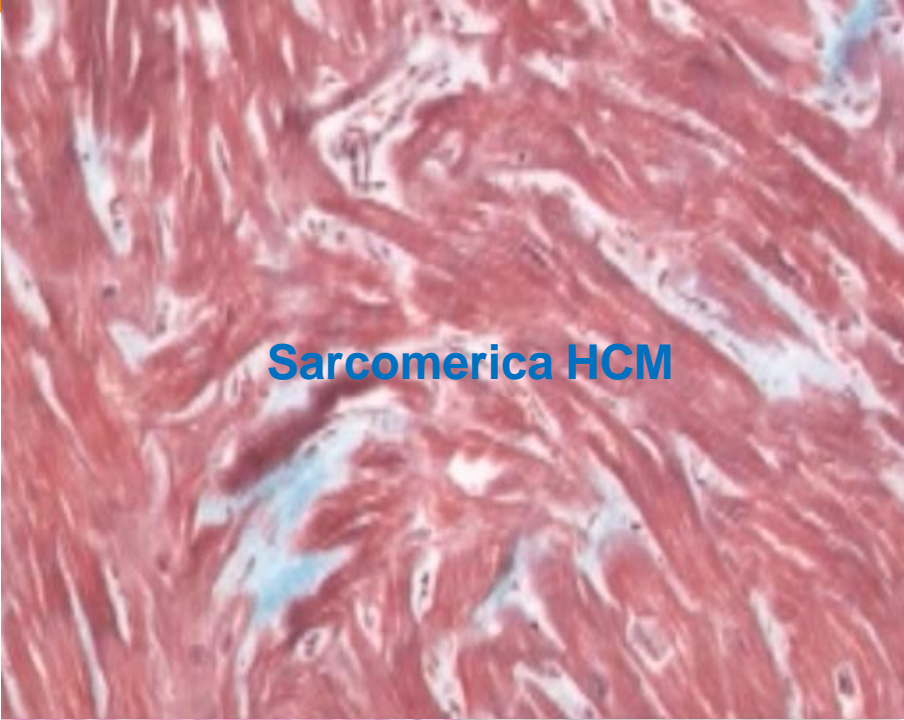
## Fenocopia

- Miocardiopatía
- Canalopatías
- Enfermedades de la aorta

# Clasificación ESC 2008



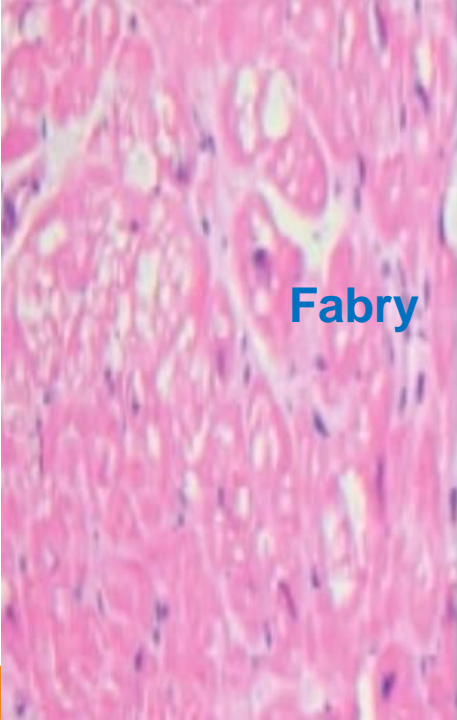




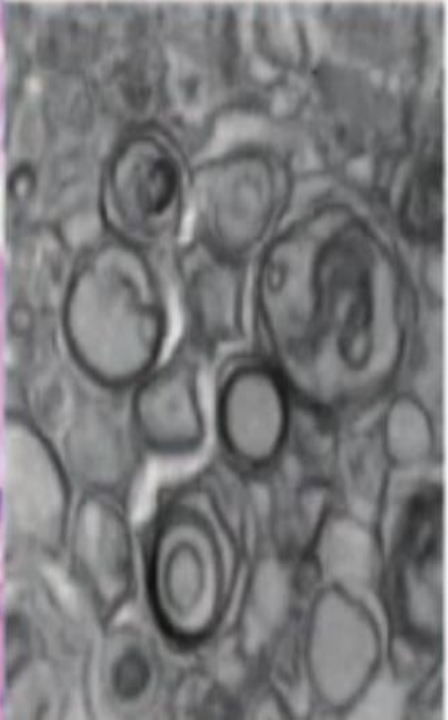
**Sarcomerica HCM**



**TTR Amiloidosis**



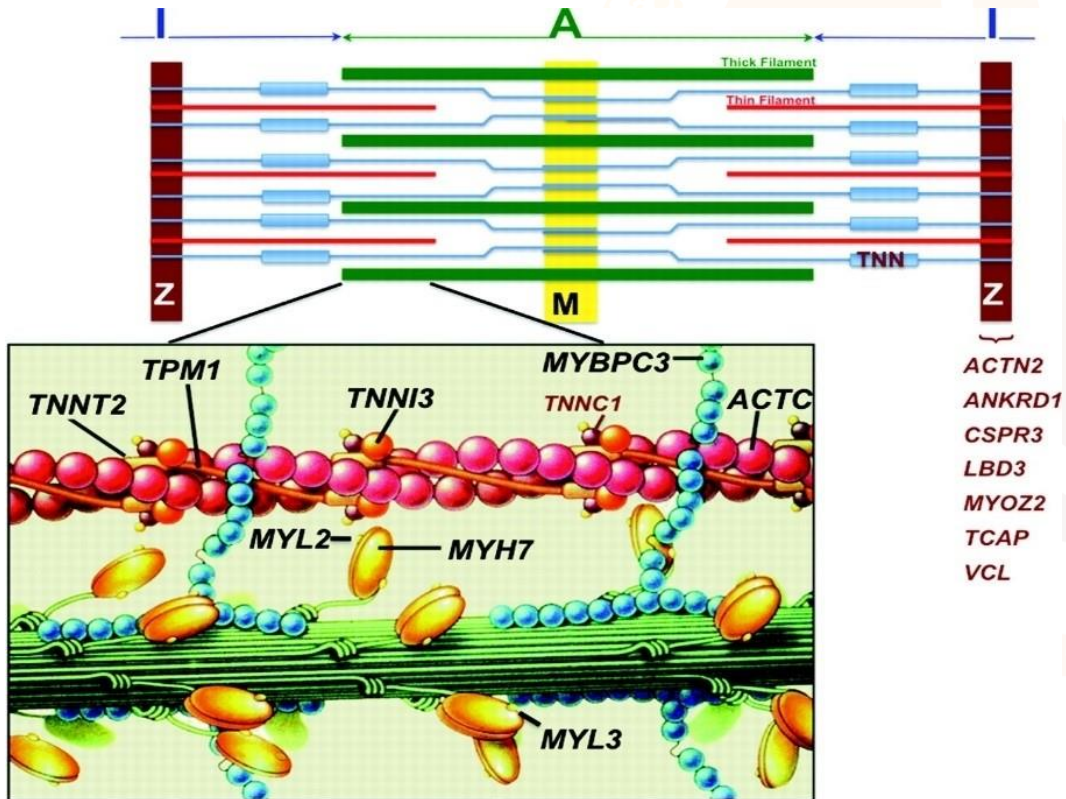
**Fabry**



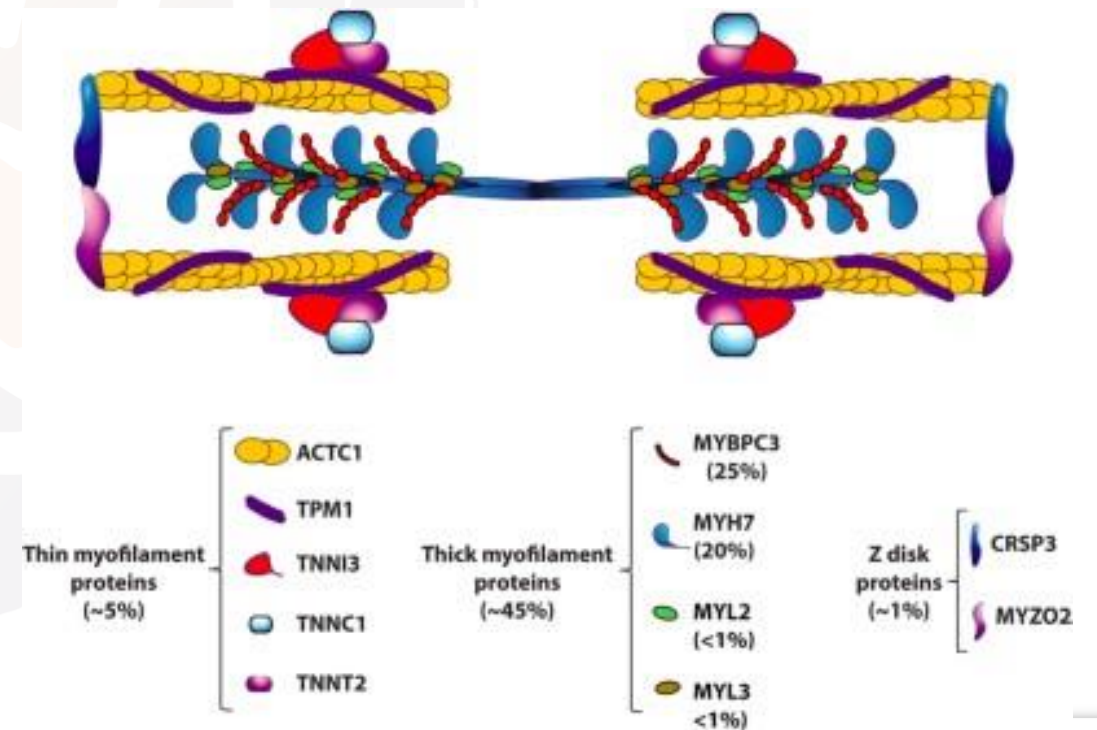
**Danon**

# Miocardiopatía Hipertrófica

Estructura esquemática del Sarcomero <sup>1</sup>



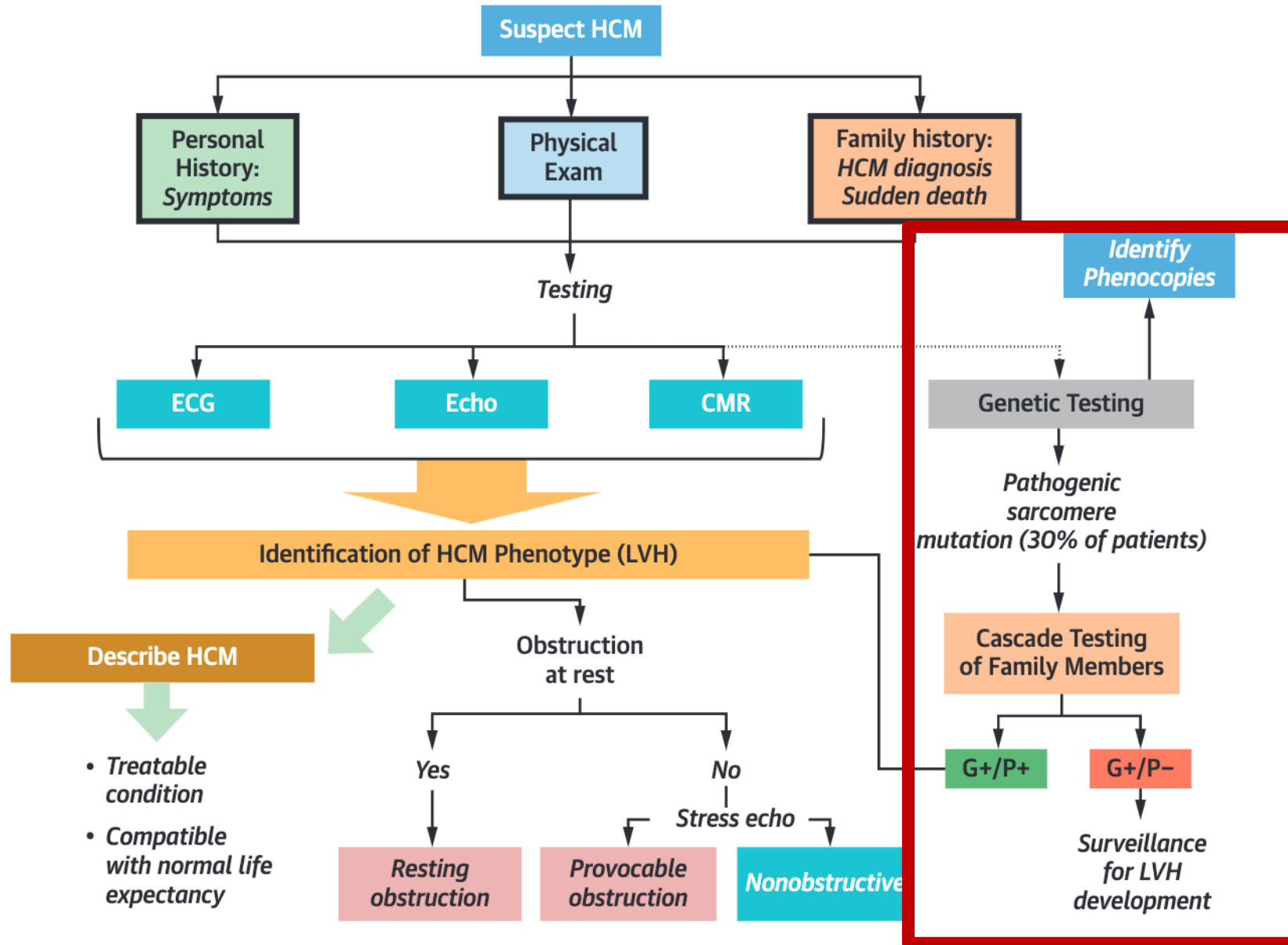
Estructura esquemática del sarcomero con mutaciones patogénicas de Miocardiopatía Hipertrófica y frecuencia en la población<sup>2</sup>



1. Seidman CE, et al. Circ Res 2011;108:743–750; 2. Marian AJ. Circ Res 2017;121:749–770.

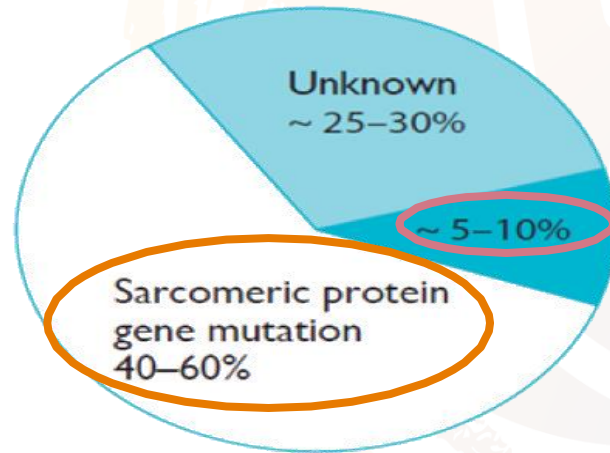
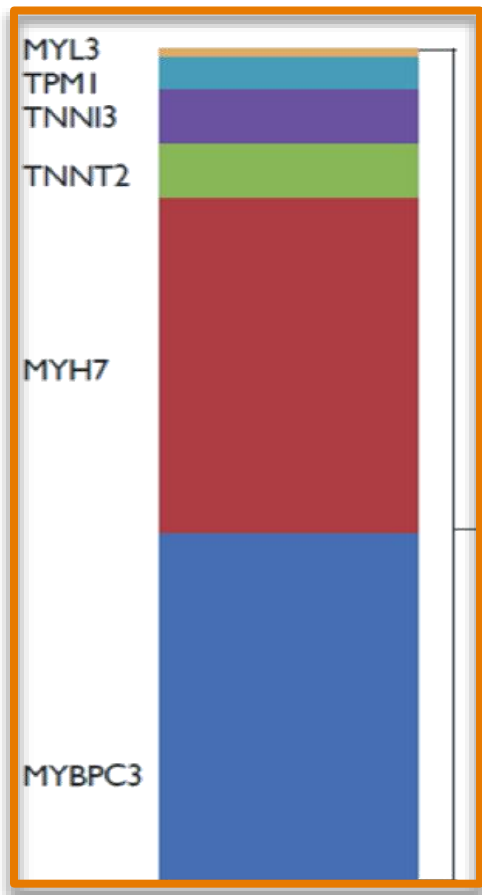


# Algoritmo para sospecha de MCH





# Espectro genético: Miocardiopatía Hipertrófica



- **Inborn errors of metabolism**
  - Glycogen storage diseases:
    - Pompe
    - Danon
  - AMP-Kinase (PRKAG2)
  - Carnitine disorders
  - Lysosomal storage diseases
    - Anderson-Fabry
- **Neuromuscular diseases**
  - Friedreich's ataxia
  - FHLI
- **Mitochondrial diseases**
  - MELAS
  - MERFF
- **Malformation Syndromes**
  - Noonan
  - LEOPARD
  - Costello
  - CFC
- **Amyloidosis**
  - Familial ATTR
  - Wild type TTR (senile)
  - AL amyloidosis
- **Newborn of diabetic mother**
- **Drug-induced**
  - Tacrolimus
  - Hydroxychloroquine
  - Steroids

## Errores innatos del metabolismo:

*Enfermedades de depósito de glucógeno*

- Pompe, Danon, PRKAG2

*Enfermedades de depósito lisosomal:*

- Anderson Fabry

## Enfermedades neuromusculares

- Ataxia de Friedrich, FHL1

## Enfermedades mitocondriales

- MELAS, MERFF

## Síndromes de malformación:

- Noonan, LEOPARD, Costello, CFC

## Amiloidosis

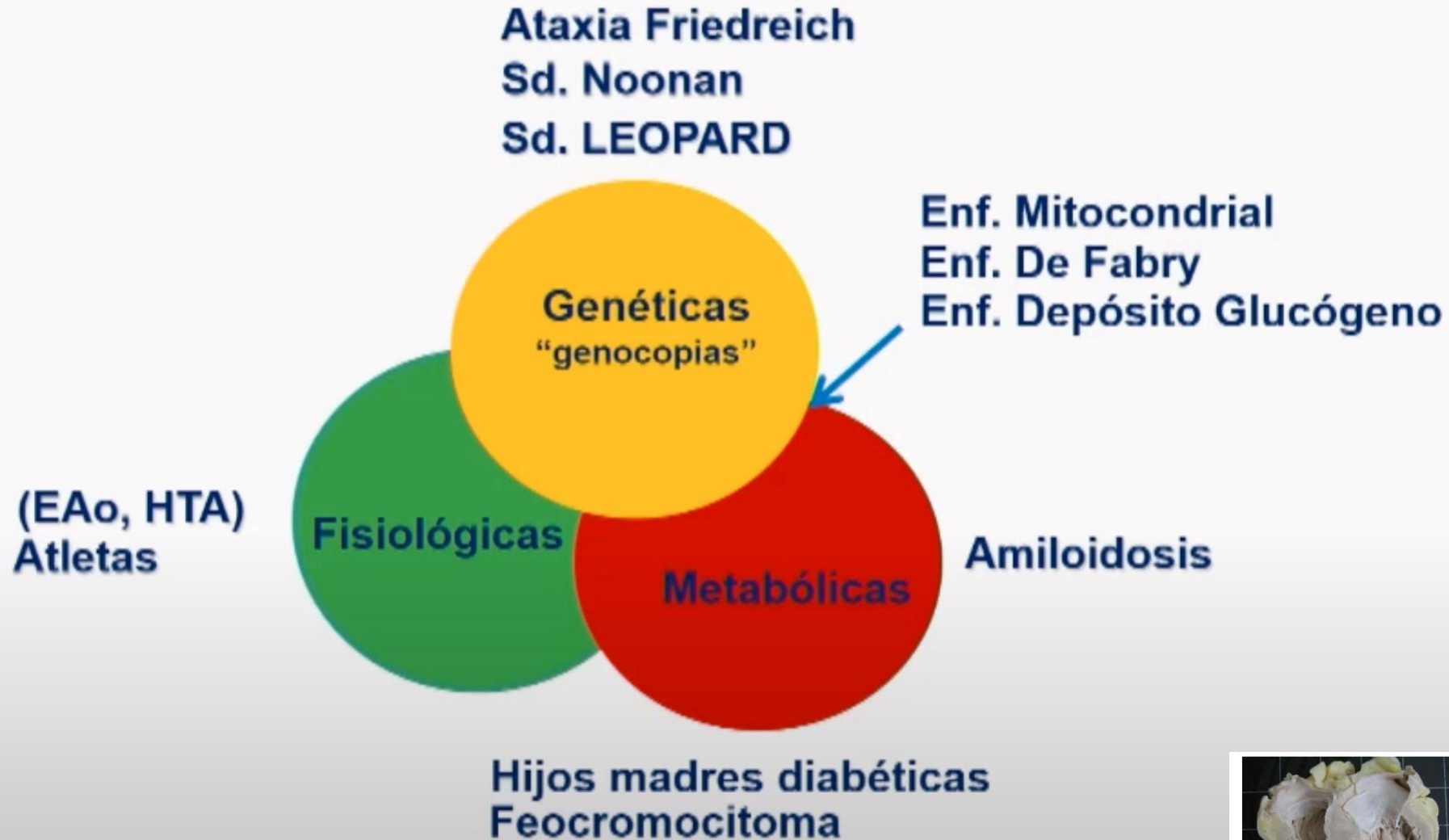
- ATTR familiar, wtTTR, AL

## No genéticas

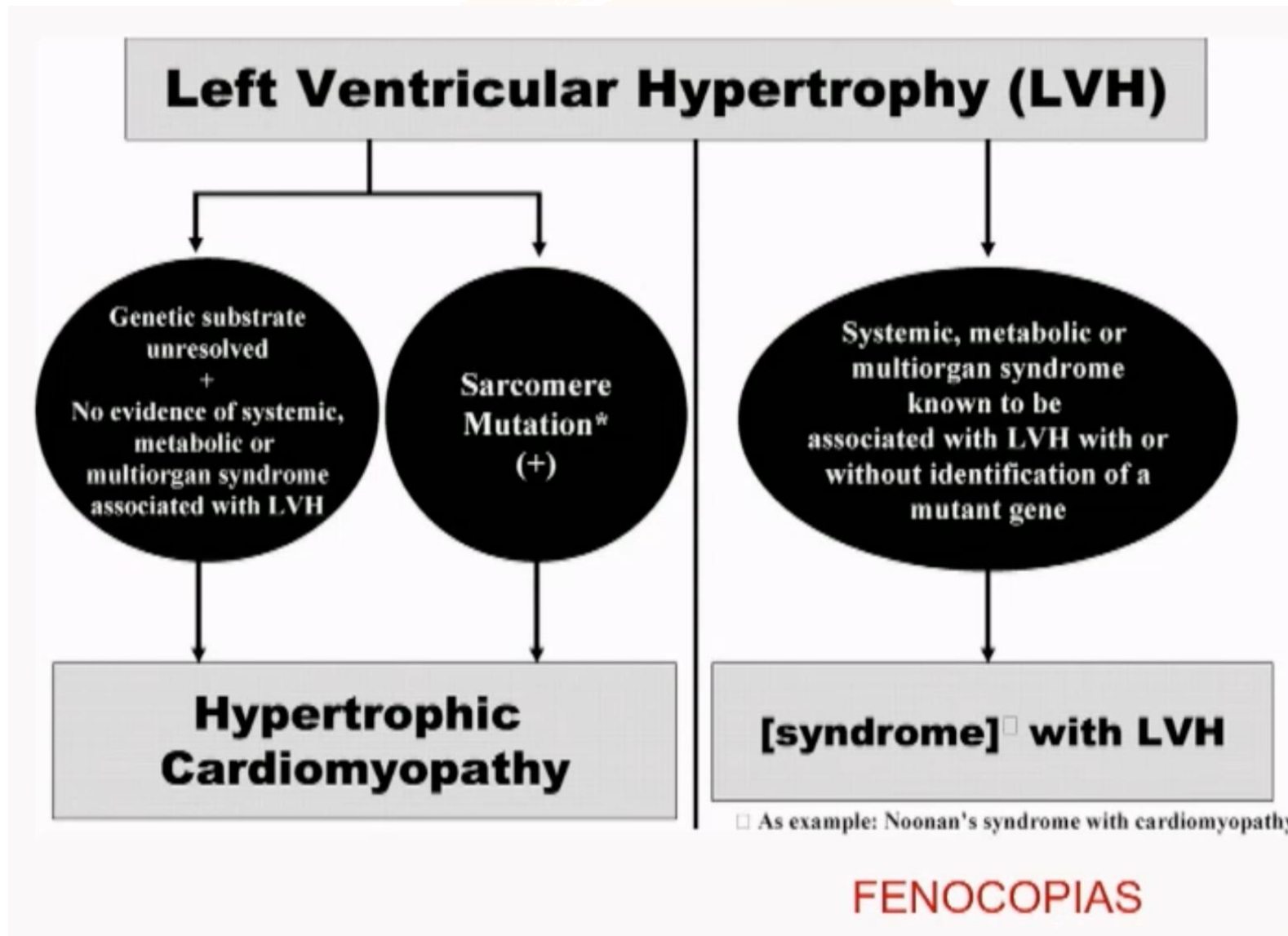
- Fármacos, neonatos madre diabética...

1-2% Enfermedad de Fabry

# Fenocopias de MCH



# Fenocopias de MCH

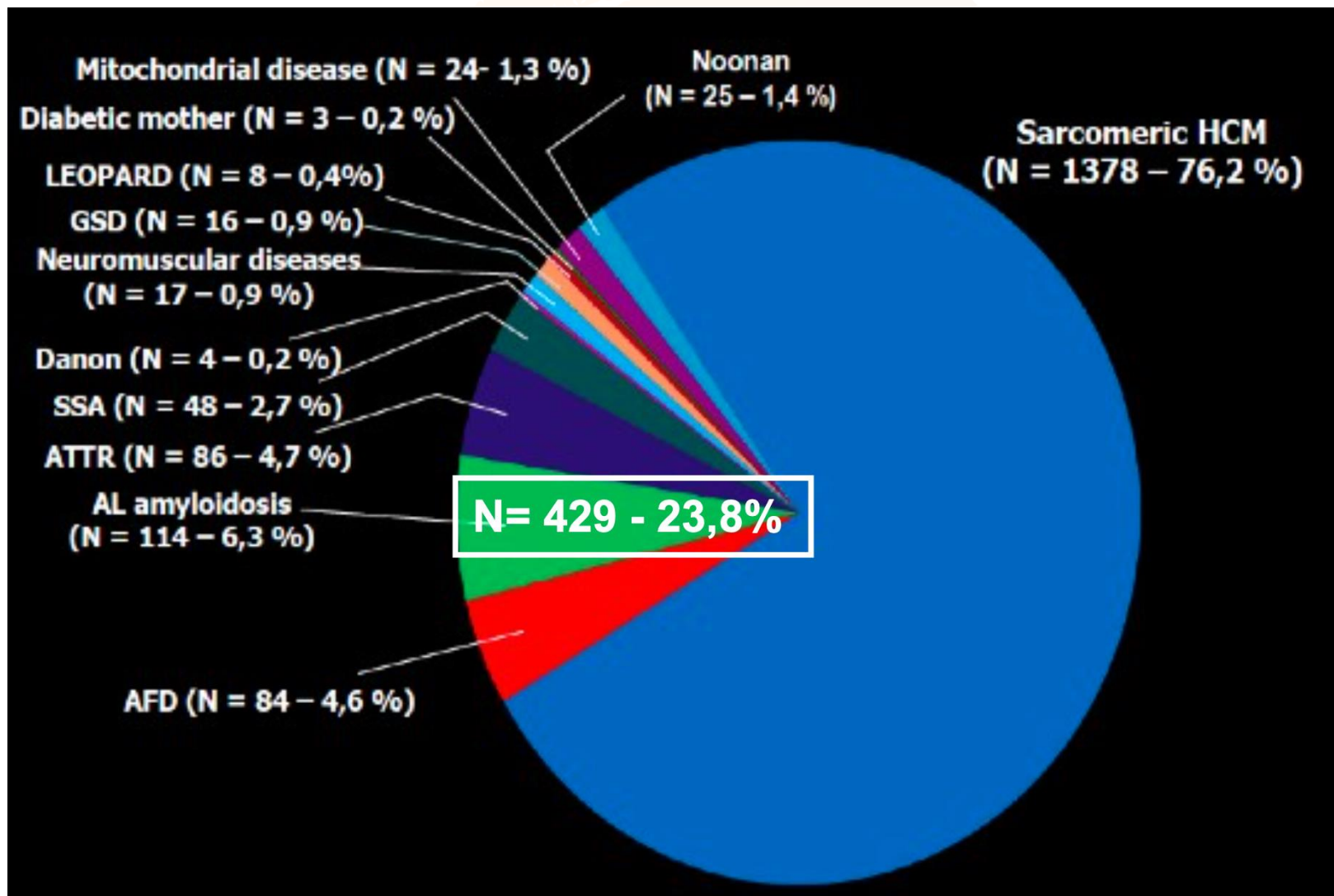


# The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies

Diagnosis	Total cohort	HCM (n = 681)	DCM (n = 346)	RCM (n = 29)
Mitochondrial disease, n (%)	5/1115 (0.4)	3/681 (0.4)	2/346 (0.6)	0 (0)
Danon disease, n (%)	4/1115 (0.4)	3/681 (0.4)	0 (0)	1/29 (3.5)
Friedreich's ataxia, n (%)	2/1115 (0.2)	1/681 (0.1)	1/346 (0.3)	0 (0)
LEOPARD syndrome, n (%)	1/1115 (0.1)	1/681 (0.1)	0 (0)	0 (0)
Noonan syndrome, n (%)	1/1115 (0.1)	1/681 (0.1)	0 (0)	0 (0)
Anderson–Fabry disease, n (%)	12/1115 (1.1)	12/681 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Amyloidosis, n (%)	31/1115 (2.8)	15/681 (2.2)	0 (0)	16/29 (55.2)
Total, n (%) <sup>b</sup>	56/1115 (5.0)	36/681 (5.3)	3/346 (0.9)	17/29 (58.6)

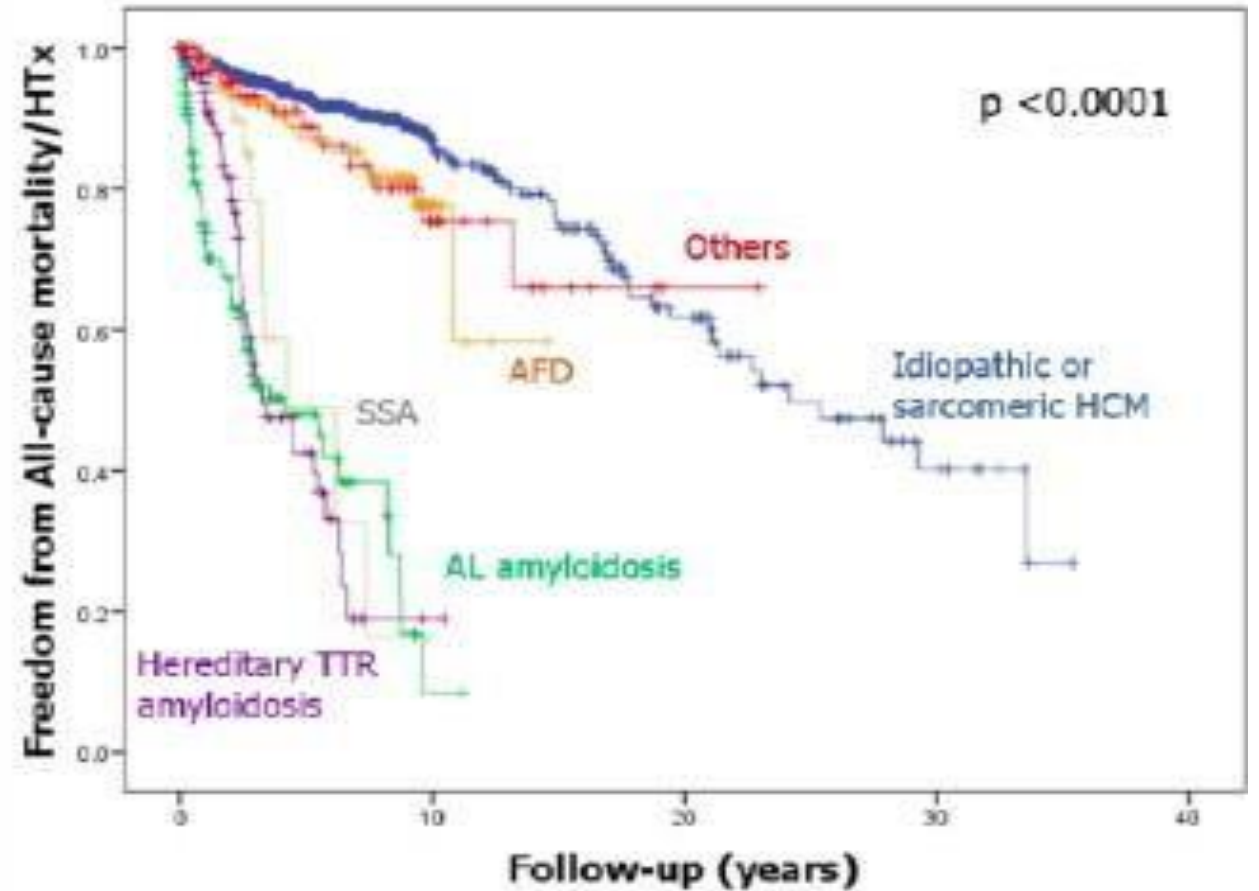


# Prevalencia de Fenocopias



# Relevancia Fenocopias

- Manejo clínico individualizado
- Implicaciones familiares
- Pronostico



# Tratamientos potenciales

- Enfermedad de Pompe ✓
- Enfermedad de Fabry ✓
- Desordenes de la Carnitina ✓
- Desordenes de ácidos grasos ✓
- Amiloidosis ✓
  - AL
  - ATTR
- Enfermedad de Danon ✓

Terapia de remplazo enzimático chaperones

Terapia de remplazo enzimático chaperones

Suplemento de carnitina

Dieta, evitar el ayuno

CHT, BMT

Tafamidis, anti-SAP Ab, RNAi

Trasplante cardiaco temprano

*Therapeutic approaches in blue refer to available OR investigational approaches.*

AL, amyloid, light chain; anti-SAP AB, anti-serum amyloid p component antibody; ATTR, amyloidosis, transthyretin type; BMT, bone marrow transplantation; CHT, chymotrypsin therapy; RNAi, RNA interference.



**¿Cómo diagnosticamos ?**

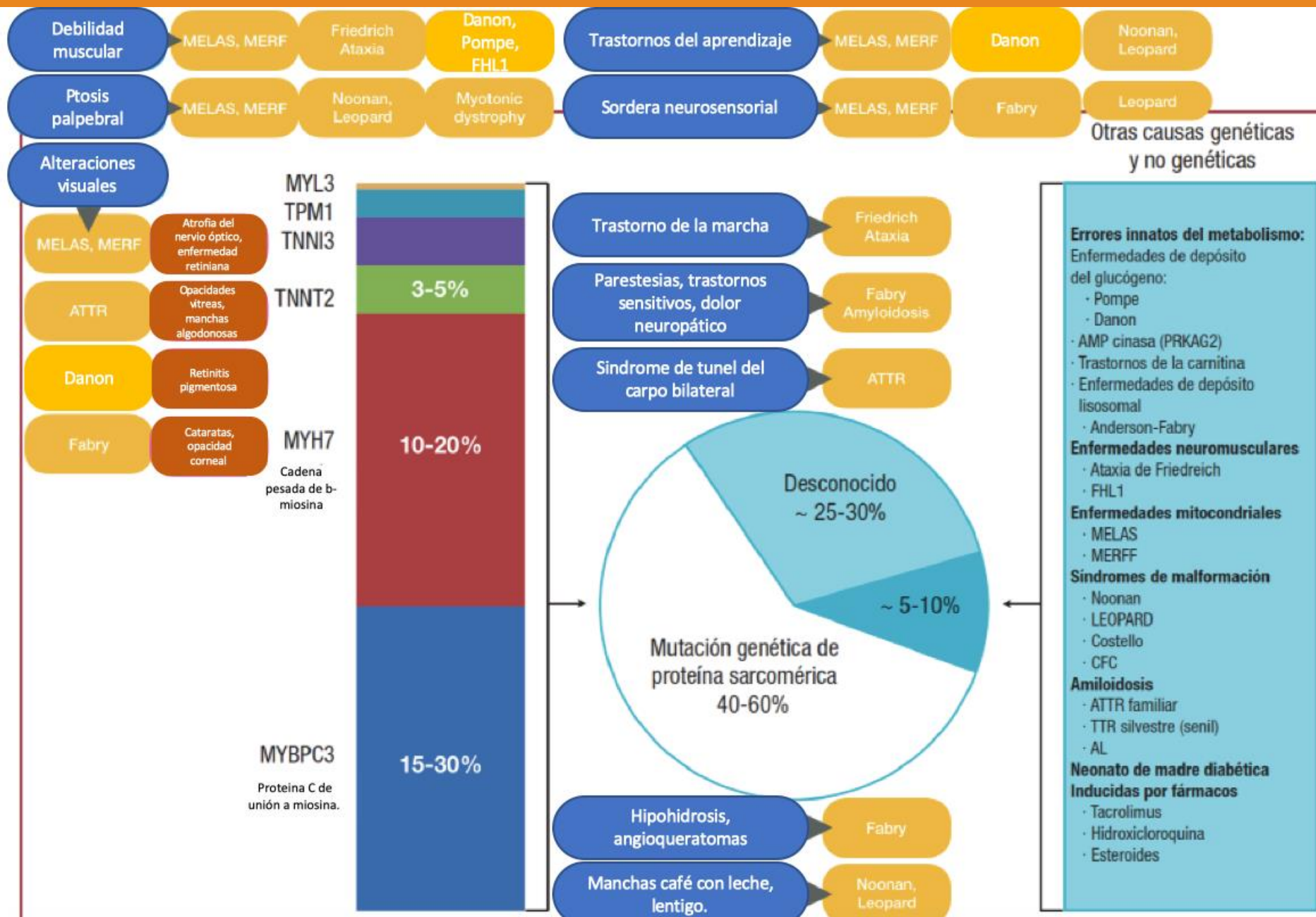


# ¿Cómo las diagnosticamos?



## Specific Signs and Symptoms for Etiologic Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy

Symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acroparesthesia, <i>tinnitus</i>, deafness (Anderson-Fabry)</li> <li>• Muscular weakness (mitochondrial diseases, Danon, <i>FHL1</i>)</li> </ul>
Signs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinitis pigmentosa (Danon, mitochondrial diseases)</li> <li>• Cornea <i>verticillata</i> (Anderson-Fabry)</li> <li>• Orthostatic hypotension (amyloidosis)</li> <li>• Carpal tunnel syndrome (amyloidosis)</li> <li>• Angiokeratoma, hypohidrosis (Anderson-Fabry)</li> <li>• Lentigos (LEOPARD)</li> <li>• Facial phenotype (Anderson-Fabry, Noonan)</li> </ul>
Electrocardiogram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preexcitation (<i>PRKAG2</i>, Danon, mitochondrial diseases)</li> <li>• Short P-R (Anderson-Fabry)</li> <li>• Atrioventricular block (desminopathy, <i>PRKAG2</i>, Anderson-Fabry, amyloidosis, mitochondrial diseases)</li> <li>• Low voltages, pseudoinfarct pattern (amyloidosis)</li> </ul>
Echocardiography	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biventricular, concentric involvement (infiltrative or metabolic diseases)</li> <li>• Valvular thickening (amyloidosis, Anderson-Fabry)</li> </ul>
Family history	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes, epilepsy, deafness (mitochondrial)</li> <li>• X-linked (Anderson-Fabry, Danon, <i>FHL1</i>)</li> <li>• Maternal inheritance (mitochondrial)</li> </ul>
Biochemical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinine kinase elevation (mitochondrial, Danon, <i>FHL1</i>)</li> <li>• ALT and AST elevation (Danon)</li> <li>• Lactate (mitochondrial)</li> <li>• Renal insufficiency (amyloidosis, Anderson-Fabry, mitochondrial)</li> <li>• Paraprotein disorders (amyloidosis)</li> </ul>
Ergometry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe acidosis of prematurity (mitochondrial)</li> </ul>





### Síntoma/signo

### Diagnóstico

Dificultades en el aprendizaje, retraso mental

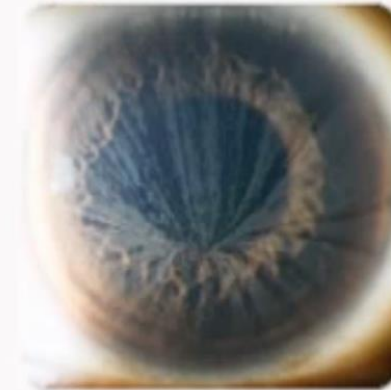
- Enfermedades mitocondriales
- Síndrome de Noonan/LEOPARD/Costello
- Enfermedad de Danon

Sordera neurosensorial

- Enfermedades mitocondriales (sobre todo con diabetes mellitus)
- Enfermedad de Anderson-Fabry
- Síndrome LEOPARD

Defectos de visión

- Enfermedades mitocondriales (enfermedad de la retina, atrofia del nervio óptico)
- ATTR (opacidades vítreas como bolas de algodón)
- Enfermedad de Danon (retinitis pigmentosa)
- Enfermedad de Anderson-Fabry (cataratas, opacidades corneales)







Síntoma/signo

Diagnóstico

Trastorno de la marcha

- Ataxia de Friedreich

Parestesia/alteraciones sensoriales/  
dolor neuropático

- Amiloidosis
- Enfermedad de Anderson-Fabry

Síndrome del túnel carpiano

- ATTR (sobre todo si es bilateral y en varones)

Debilidad muscular

- Enfermedades mitocondriales
- Enfermedades de depósito del glucógeno
- Mutaciones FHL1
- Ataxia de Friedreich







Síntoma/signo	Diagnóstico
Ptosis 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>



**L.E.O.P.A.R.D. Syndrome**

- **M**ultiple **L**entigenes - 78%
- **E**lectrocardiographic conduction anomalies - 95%
- **O**cular hypertelorism - 75%
- **P**ulmonary stenosis - 95%
- **A**bnormalities of genitalia - 50%
- **R**etarded growth - 90%
- **D**eafness - 20%



Inverted triangle-shaped head

Coarse facial features

Curly/wooly hair

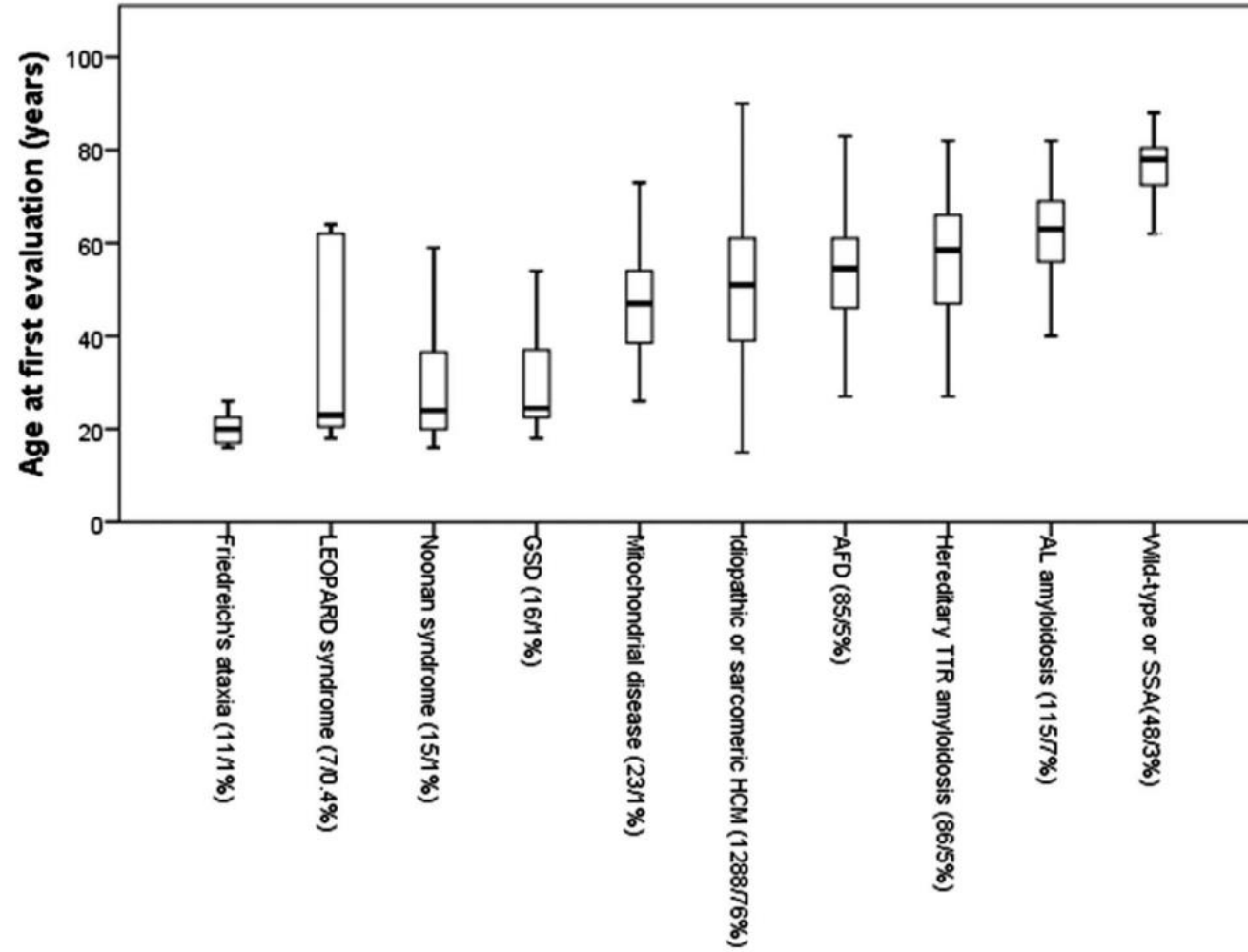
Wide forehead

Neck skin webbing

Small chin



# Fenocopias y edad



# Patrón de herencia

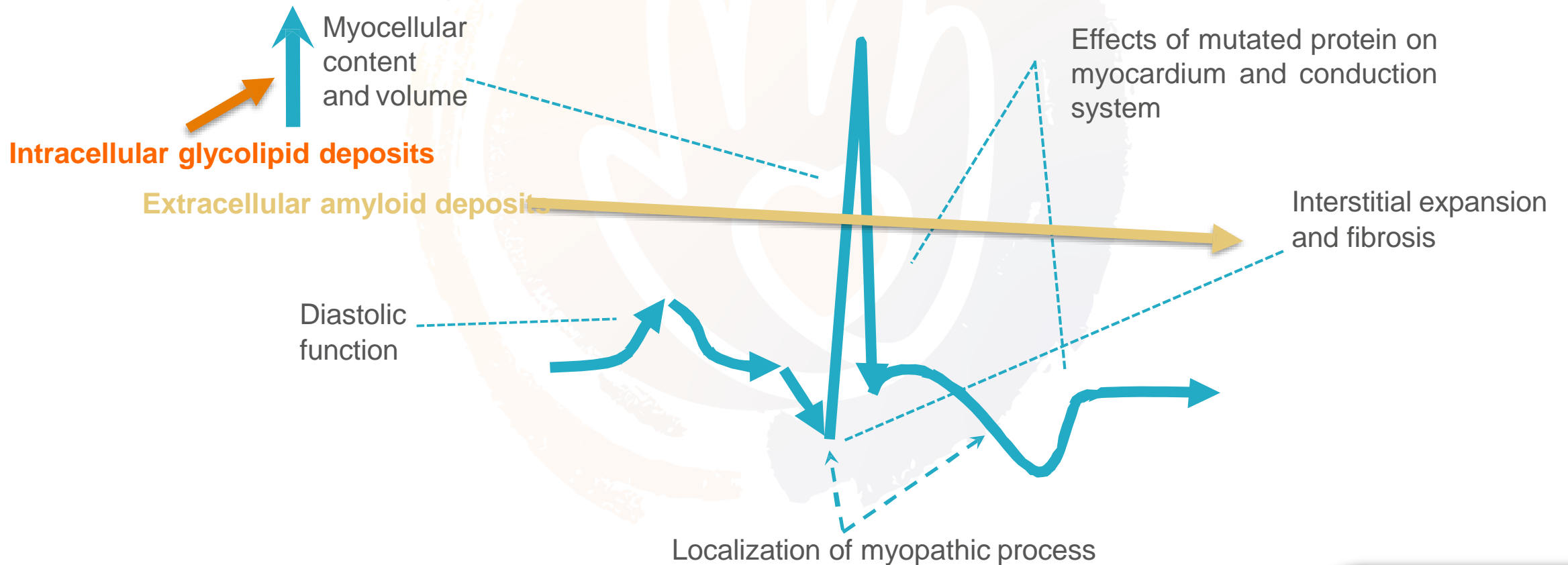
Cardiomyopathy	Pattern of inheritance			
	AD	AR	X-Linked	Matrilinear
Hypertrophic cardiomyopathies				
Sarcomeric	X			
Anderson–Fabry disease			X	
Danon disease			X	
Familial transthyretin-related amyloidosis	X			
Friedreich's ataxia		X		
Noonan/LEOPARD syndrome	X			
Mitochondrial cardiomyopathy				
Mitochondrial DNA mutations				X
Nuclear DNA mutations	X	X	X	

# Estudio genético –MCH-Fenocopias

	Gen	Locus	Proteína
Hypertrophic cardiomyopathy phenocopies			
Barth syndrome/left ventricular noncompaction	<i>DTNA</i>	18q12	$\alpha$ -Dystrobrevin
	<i>TAZ</i>	Xq28	Tafazzin (G4.5)
Danon disease/Wolff-Parkinson-White syndrome	<i>LAMP2</i>	Xq24	Lysosome-associated membrane protein 2
Fabry's disease	<i>GLA</i>	Xq22	$\alpha$ -Galactosidase A
Forbes disease	<i>AGL</i>	1p21	Amylo-1,6-glucosidase
Friedreich's ataxia	<i>FXN</i>	9q13	Frxataxin
Noonan syndrome	<i>KRAS</i>	12p12.1	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
	<i>SOS1</i>	2p22-p21	Son of sevenless homolog 1
Noonan syndrome, LEOPARD syndrome	<i>PTPN11</i>	12q24.1	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11, SHP-2
	<i>RAF1</i>	3p25	V-RAF-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1
Pompe disease	<i>GAA</i>	17q25.2-q25.3	$\alpha$ -1,4-glucosidase deficiency
Wolff-Parkinson-White syndrome/HCM	<i>PRKAG2</i>	7q35-q36.36	AMP-activated protein kinase



# Anormalidades ECG en Miocardiopatías



# Anormalidades ECG en Miocardiopatías

	QRS Voltaje	PQ Intervalo	Bloqueo AV
<b>HCM sarcomerica</b>	Alto	Normal	+ / — **
<b>Amyloidosis</b>	Normal o bajo*	Normal—prolongado	++ / —
<b>Enfermedad Danon</b>	Muy alto	Corto—normal	+ / — **
<b>Enfermedad Fabry</b>	Alto	Normal—Corto	+ / — **

\*Discrepancy ECG voltages/wall thickness; \*\*More common in advanced disease.  
 AV, atrio-ventricular; ECG, electrocardiogram; HCM, hypertrophic cardiomyopathy.



# CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA



PR CORTO /  
PREEXITACIÓN

BLOQUEO AV

HVI EXTREMA

BAJO VOLTAJE DEL QRS

DESVIACIÓN EXTREMA  
SUPERIOR DEL EJE DEL  
QRS



GLICOGENOSIS (POMPE)

DANON (LIGADO AL X)

FABRY LIGADO AL X  
(SOLO PR CORTO)

AMILOIDOSIS

ESTADO AVANZADO DE  
ANDERSON-FABRY

DANON

AMILOIDOSIS

SÍNDROME DE NOONAN

ENFERMEDADES  
MITOCONDRIALES

SINDROME PRKAG2

DANON

- MELAS
- MERF

# Otras claves ..

**Hipertrofia** en ecocardiograma con **voltajes normales** (o bajos) en el electrocardiograma. (Amiloidosis, sarcoidosis, Ataxia de Friederich)

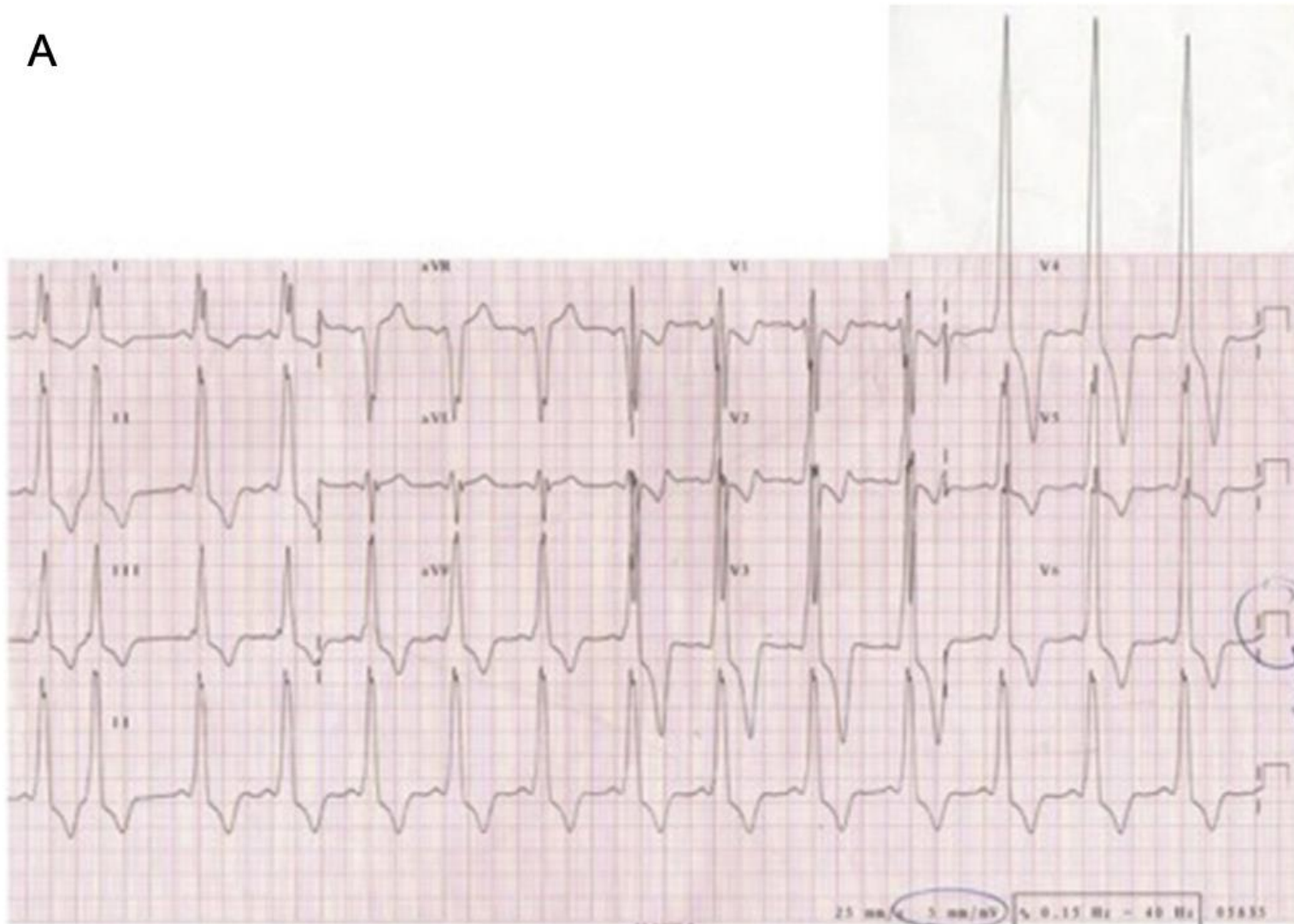
Hipertrofia en el ecocardiograma con **voltajes exagerados** en el electrocardiograma (MCH, enfermedad de Fabry).

**Hipertrofia** en el ecocardiograma con **voltajes exagerados** en el electrocardiograma con P pequeña (menor de 90 ms) y **PR corto** (Enf de Fabry, Danon, Enf por depósitos ).

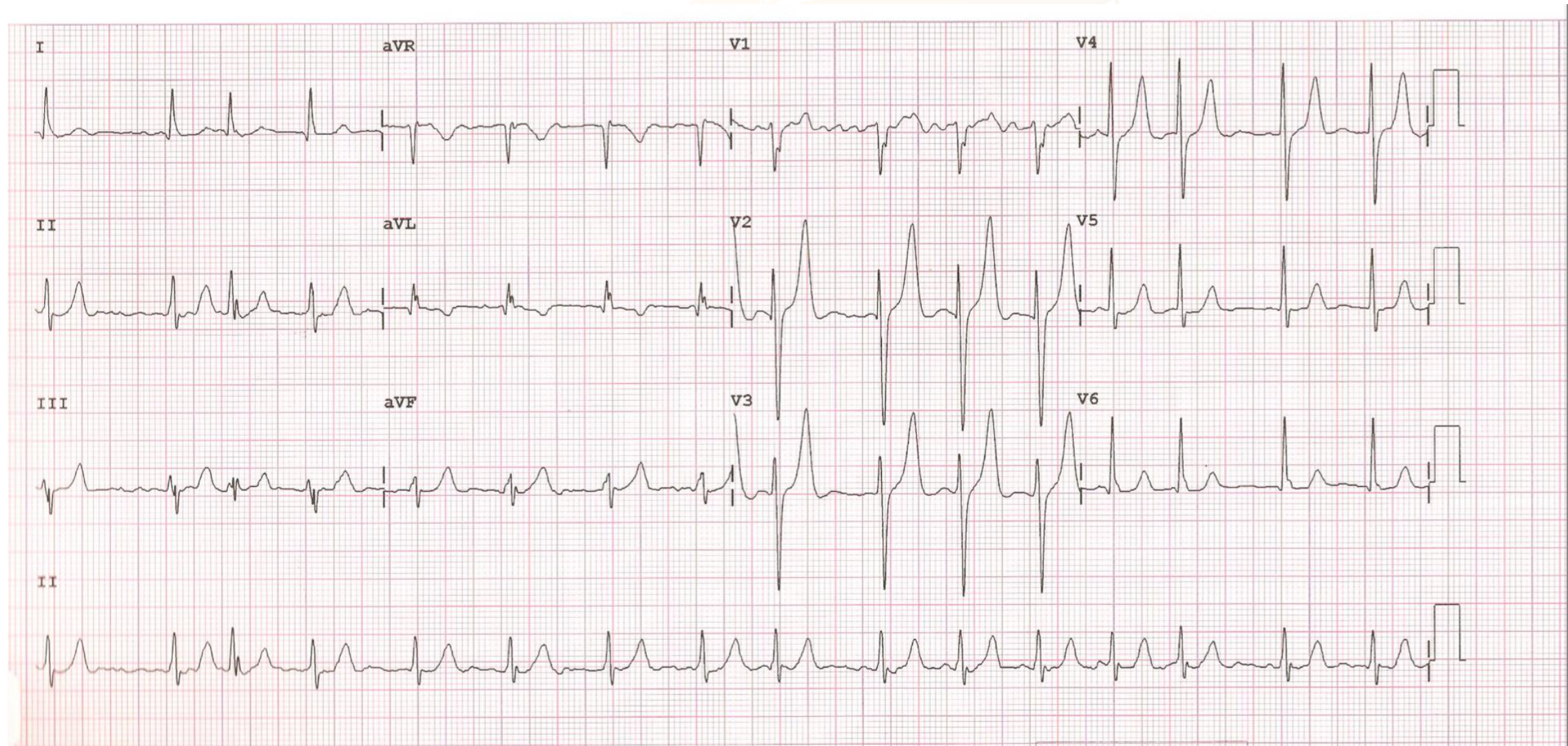


# EKG Danon

A



# EKG PRKAG2





# Analítica

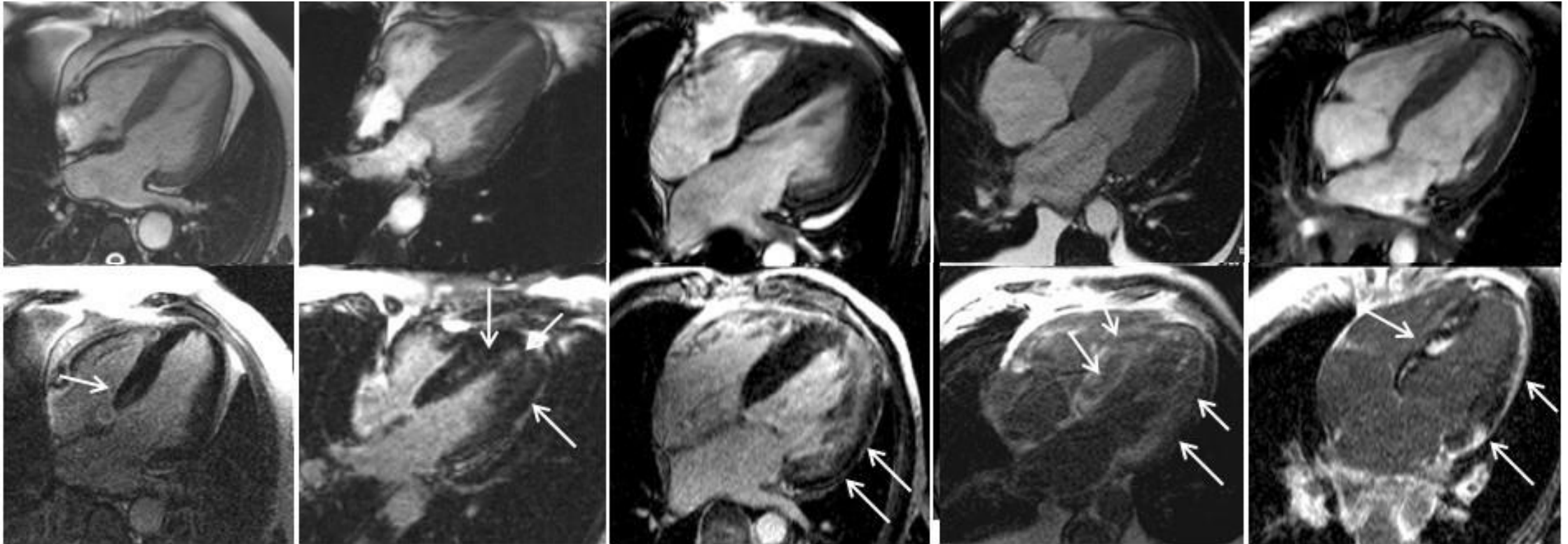
- ✓ ▲CK, ácido láctico: Enfermedad mitocondrial
- ✓ ▲Transaminasas: glucogenosis, Danon
- ✓ Proteinuria/insuficiencia renal: Fabry, amiloidosis
- ✓ Discrasia sanguínea: amiloidosis

# 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



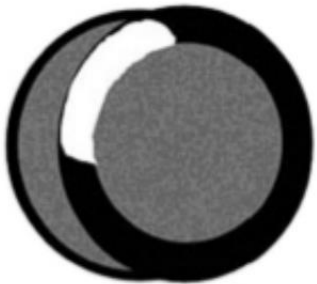
# HYPERENHANCEMENT PATTERNS

## Ischemic

A. Subendocardial Infarct

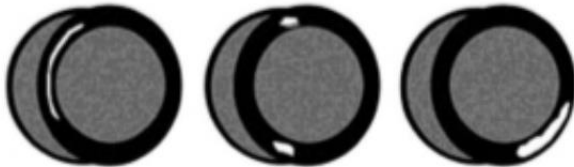


B. Transmural Infarct



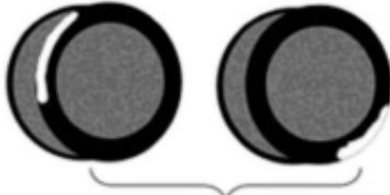
## Nonischemic

A. Mid-wall HE



- Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
- Myocarditis
- Hypertrophic Cardiomyopathy
- Right ventricular pressure overload (e.g. congenital heart disease, pulmonary HTN)
- Sarcoidosis
- Myocarditis
- Anderson-Fabry
- Chagas Disease

B. Epicardial HE

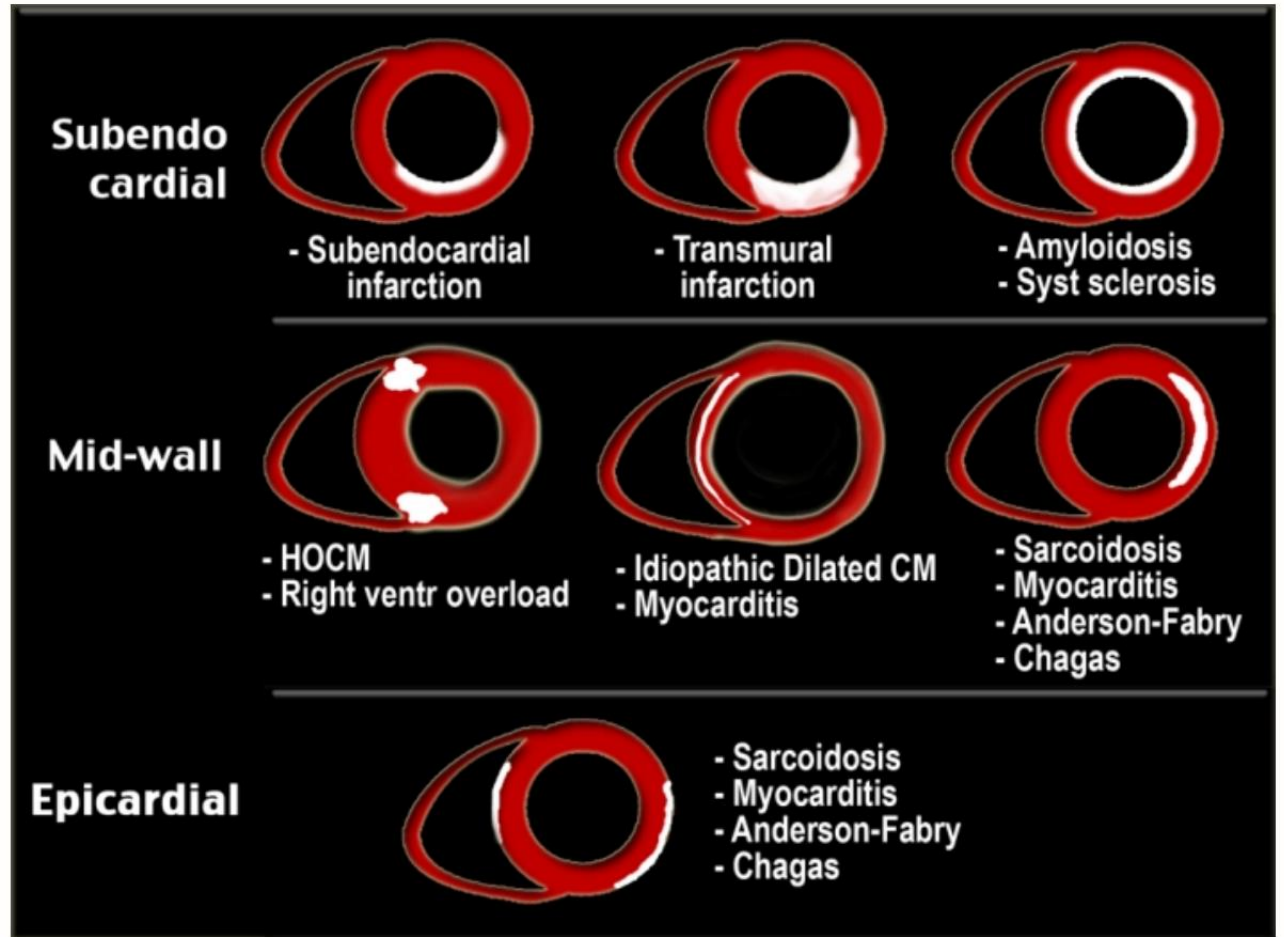


- Sarcoidosis, Myocarditis, Anderson-Fabry, Chagas Disease

C. Global Endocardial HE

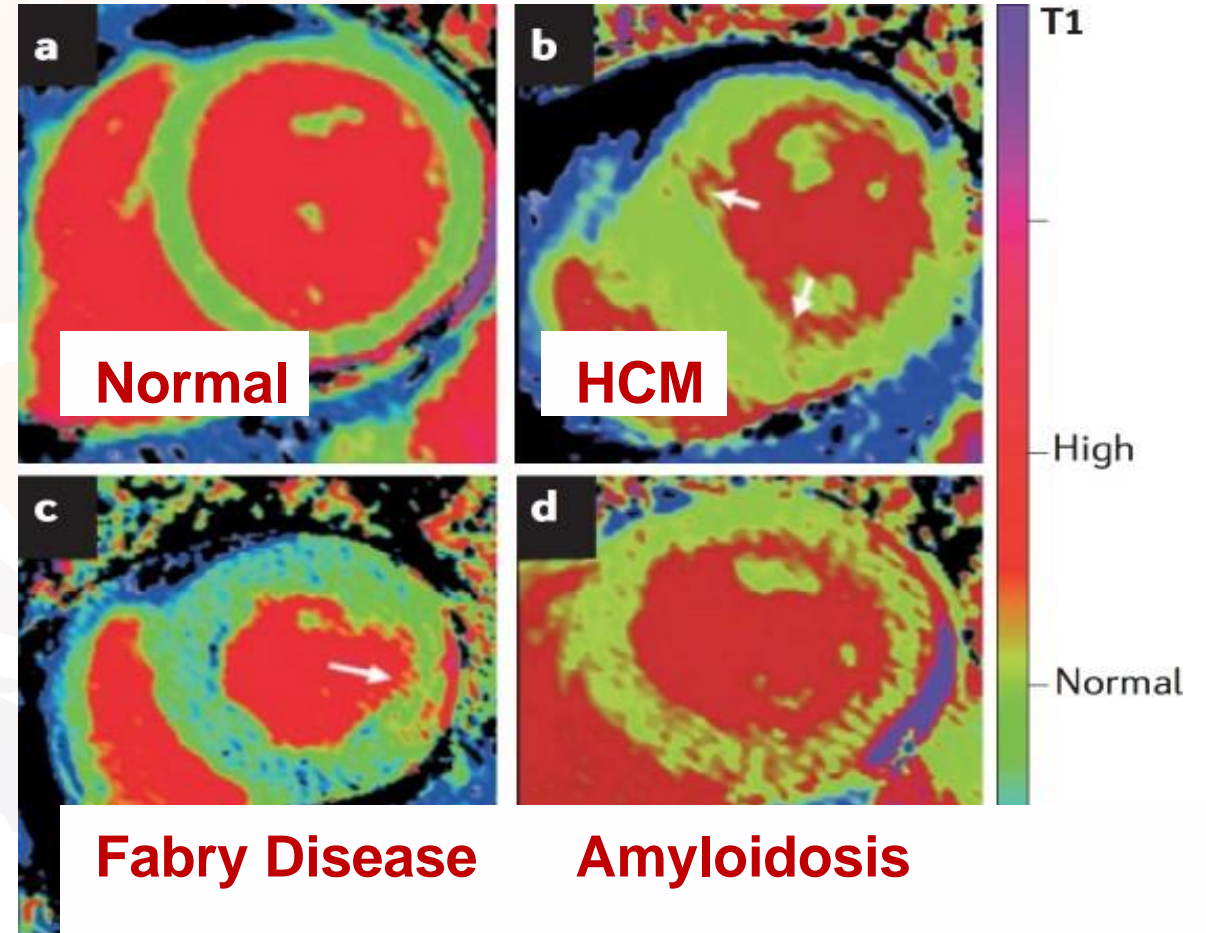


- Amyloidosis, Systemic Sclerosis, Post cardiac transplantation



Mahrholdt H, Eur Heart J 2005

# Diagnostico diferencial: T1 Mapping

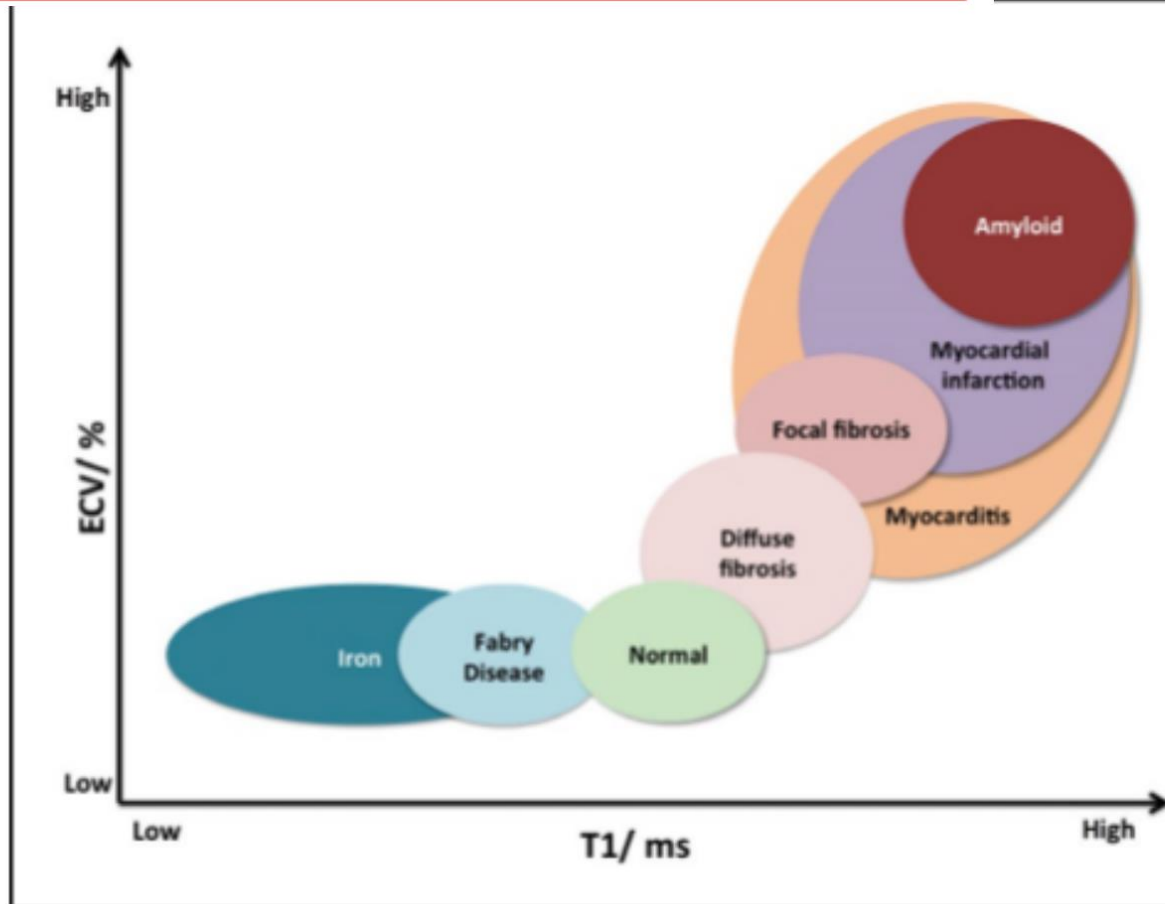


## Myocardial T1 Mapping

– Hope or Hype? –

Heerajnarain Bulluck, MD; Viviana Maestrini, MD; Stefania Rosmini, MD;  
Amna Abdel-Gadir, MD; Thomas A Treibel, MD; Silvia Castelletti, MD;  
Chiara Bucciarelli-Ducci, PhD; Charlotte Manisty, PhD; James C. Moon, MD

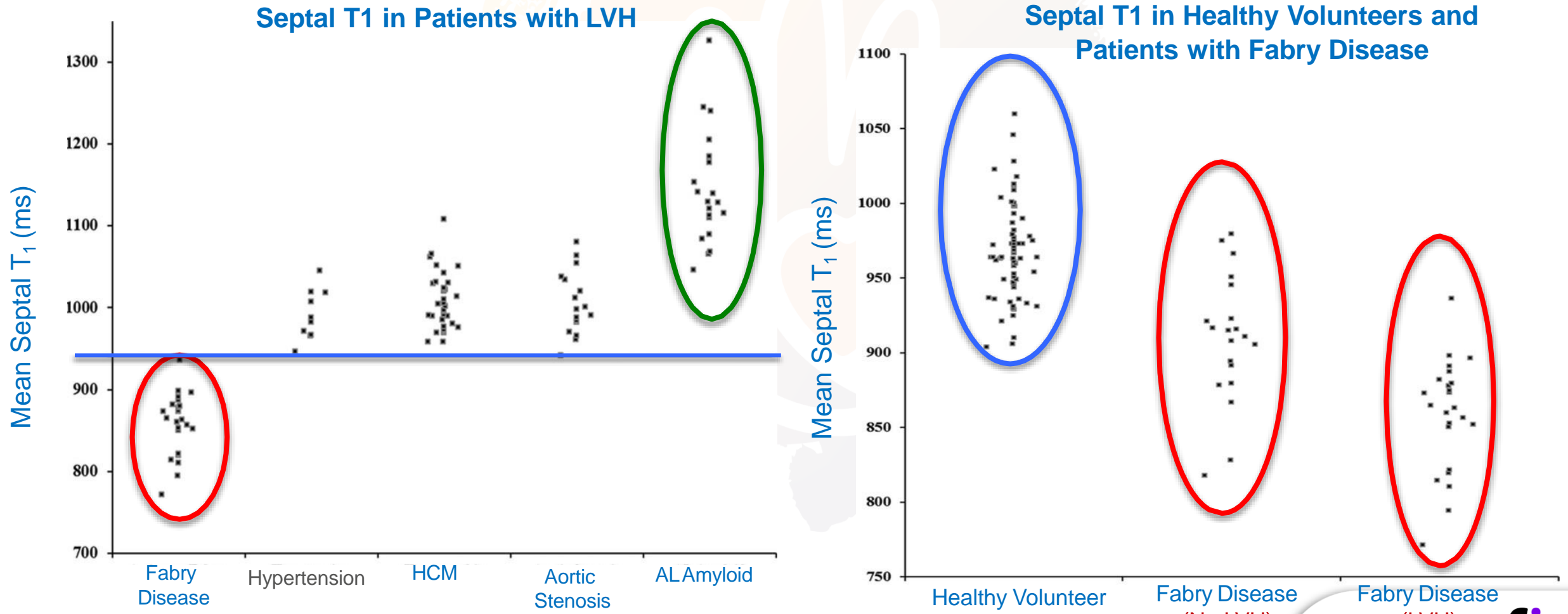
Circulation J 2015



**Figure 7.** Native T1 values vs. extracellular volume (ECV) in various myocardial processes. (concept slide from Martin Ugander SCMR 2014)

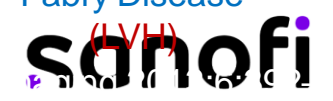


# T1 Mapping in HCM



AL, amyloid light chain; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LVH, left ventricular hypertrophy.

Sado DM, et al. Circ Cardio





# Banderas rojas

## Miocardiopatía Fabry

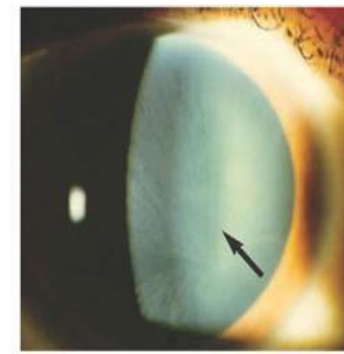
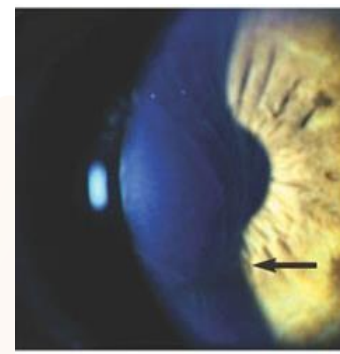


- Transmisión ligada al X
- Historia clínica y examen físico
- Intervalo PR <120 msec
- LVH concéntrica con músculos papilares prominentes
- LGE Posterolateral
- Valores de Mapping t1 bajos
- Dolor torácico con enfermedad coronaria no significativa

# Cuando el especialista debe sospechar Fabry

- ❖ Hipertrofia ventricular izquierda sin filiar
- ❖ Alteraciones en la conducción cardíaca
- ❖ Varones de  $\leq 55$  o mujeres  $\leq 65$  años con ictus (isquémico o hemorrágico) o AIT de etiología indeterminada
- ❖ Historia familiar

# Examen Físico



Cornea verticillata



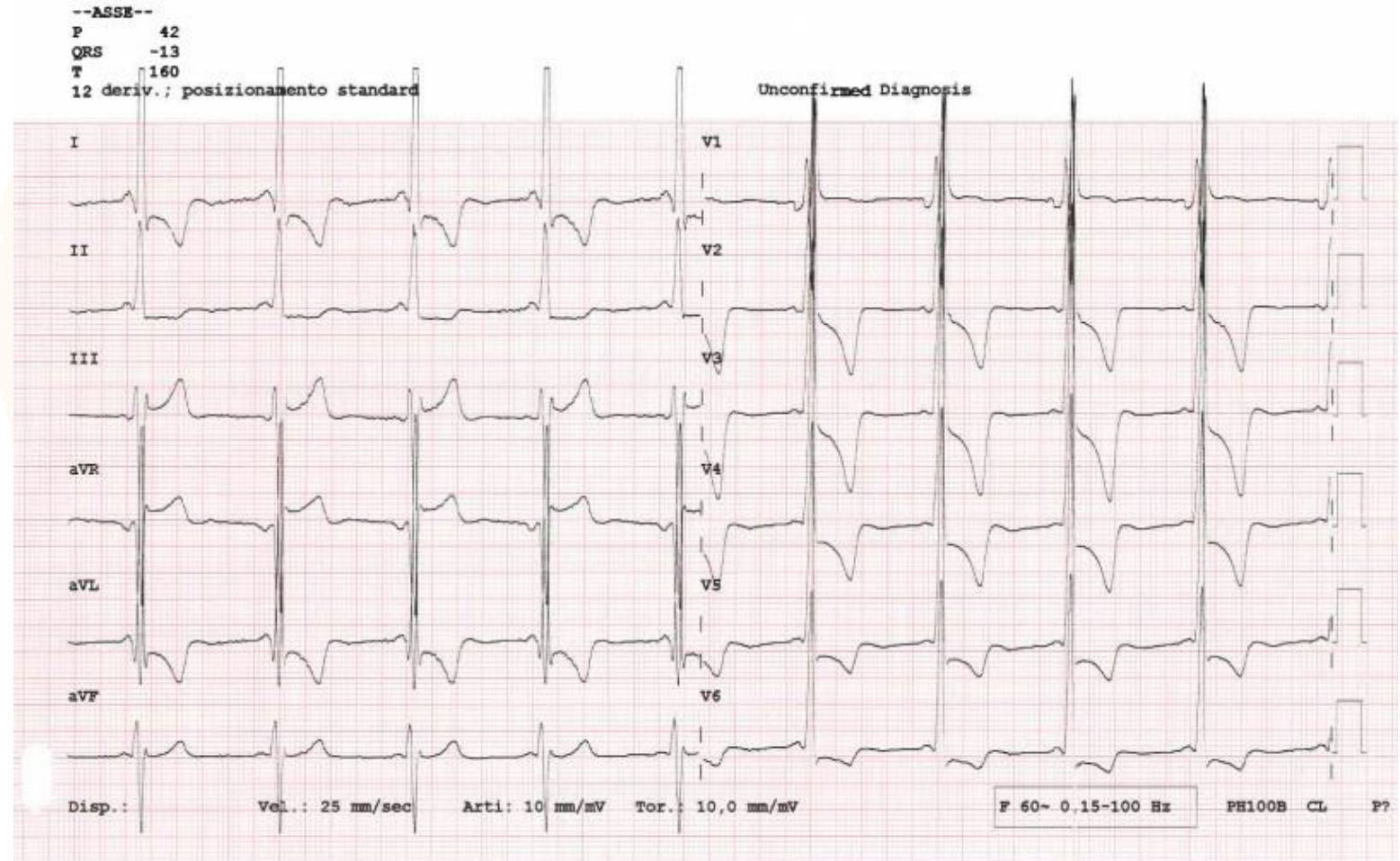
Angiokeratomas



Neuropatía periférica y dolor

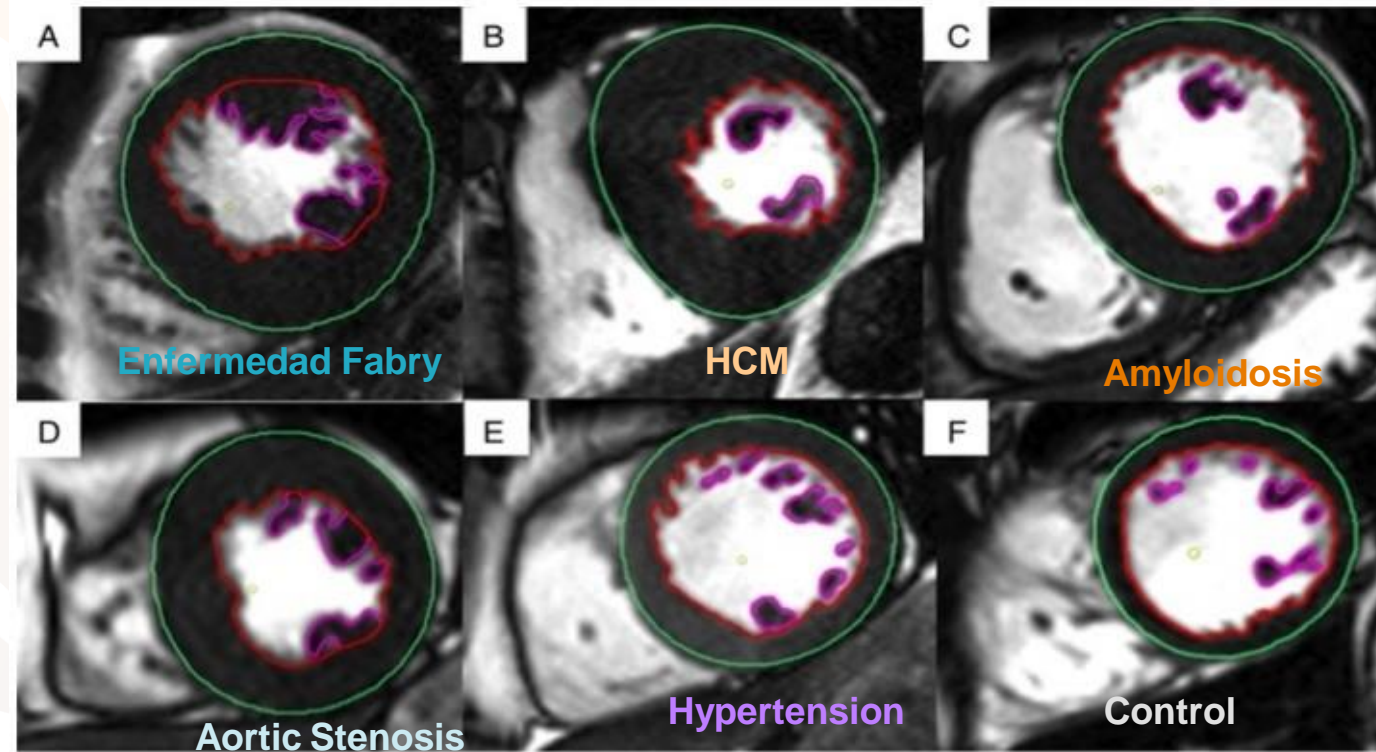
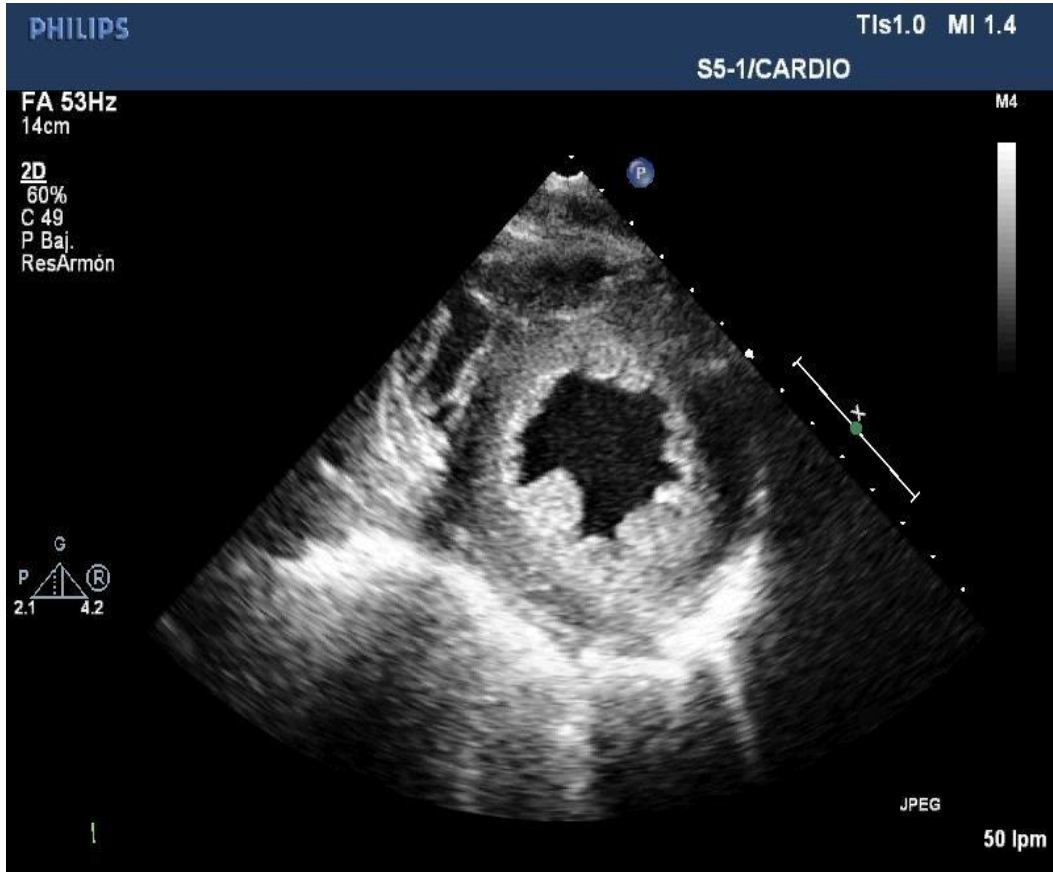


# Cuándo el especialista debe sospechar Enfermedad Fabry





# Prominencia de músculos Papilares y HVI concéntrica



AS, aortic valve stenosis; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LVH, left ventricular hypertrophy; LVPM, left ventricular papillary muscles; MRI, magnetic resonance imaging.

Kozor R, et al. Eur Heart J - Cardiovasc Imaging 2017;18:1034–1040.

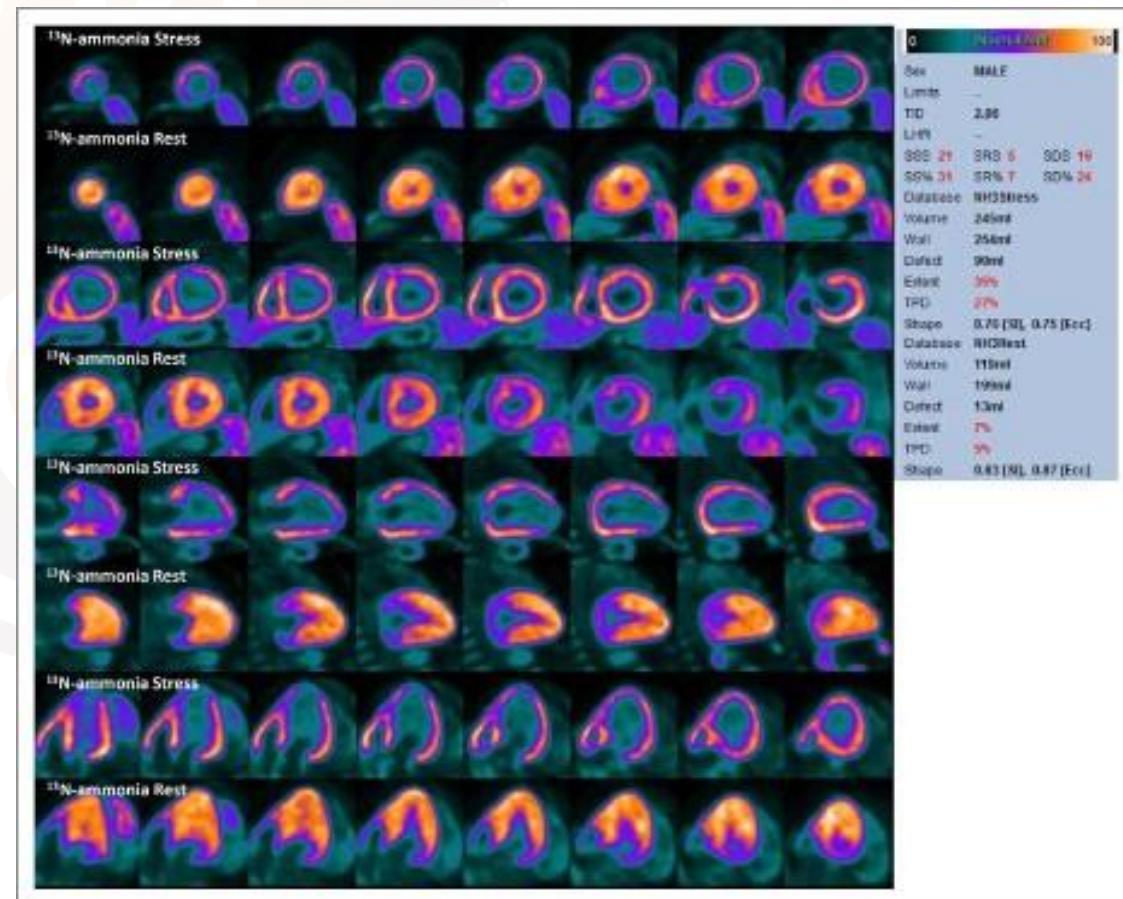
# Disfunción micro vascular

Disease: Cardiomyopatía

## ECG-gated Coronary CT Scan



## <sup>13</sup>N-Labelled Ammonia PET



ADA, anterior descending artery; CT, computed tomography; D1, first diagonal branch; PET, positron emission tomography; RI, ramus intermedius

Graziani F, et al. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12.

# Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

**Pablo Garcia-Pavia** <sup>1,2,3\*</sup>, **Claudio Rapezzi**<sup>4,5</sup>, **Yehuda Adler**<sup>6</sup>, **Michael Arad**<sup>7</sup>,  
**Cristina Basso** <sup>3,8,9</sup>, **Antonio Brucato** <sup>10</sup>, **Ivana Burazor** <sup>11</sup>,  
**Alida L.P. Caforio** <sup>3,12</sup>, **Thibaud Damy** <sup>3,13</sup>, **Urs Eriksson** <sup>14</sup>,  
**Marianna Fontana** <sup>15</sup>, **Julian D. Gillmore** <sup>15</sup>, **Esther Gonzalez-Lopez**<sup>1,3</sup>,  
**Martha Grogan**<sup>16</sup>, **Stephane Heymans**<sup>17,18,19</sup>, **Massimo Imazio** <sup>20</sup>,  
**Ingrid Kindermann**<sup>21</sup>, **Arnt V. Kristen** <sup>22,23</sup>, **Mathew S. Maurer**<sup>24</sup>,  
**Giampaolo Merlini** <sup>25,26</sup>, **Antonis Pantazis**<sup>27</sup>, **Sabine Pankuweit**<sup>28</sup>,  
**Angelos G. Rigopoulos**<sup>29</sup>, and **Ales Linhart** <sup>30</sup>



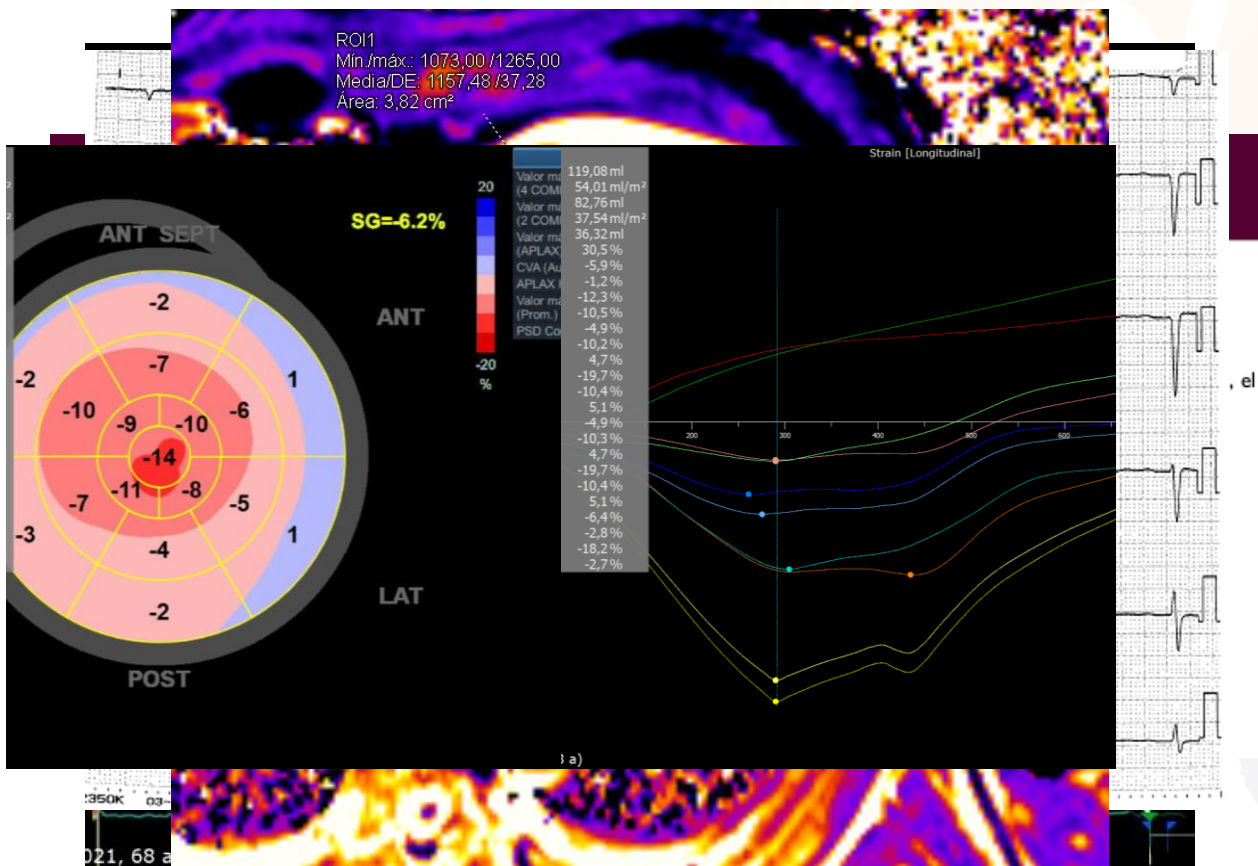
# ESC

European Society  
of Cardiology

## Pasos a seguir para diagnosticarla



# Banderas rojas



Falla cardiaca en  $\geq 65$  años

Estenosis aórtica en  $\geq 65$  años

Hipo o normotenso si previamente tenía HTA

Polineuropatía periférica

Compromiso del sensorio, disfunción autonómica

Proteinuria

Equimosis en piel

Sd del túnel del carpo bilateral

Ruptura del tendón del biceps

Presencia de Pseudo Q en EKG

Alteraciones en la conducción AV.

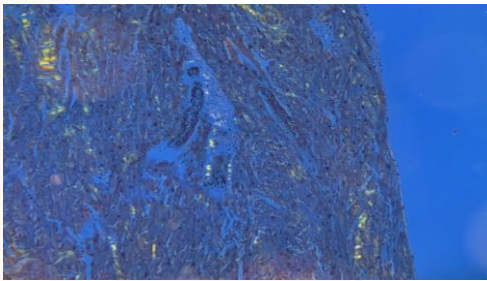
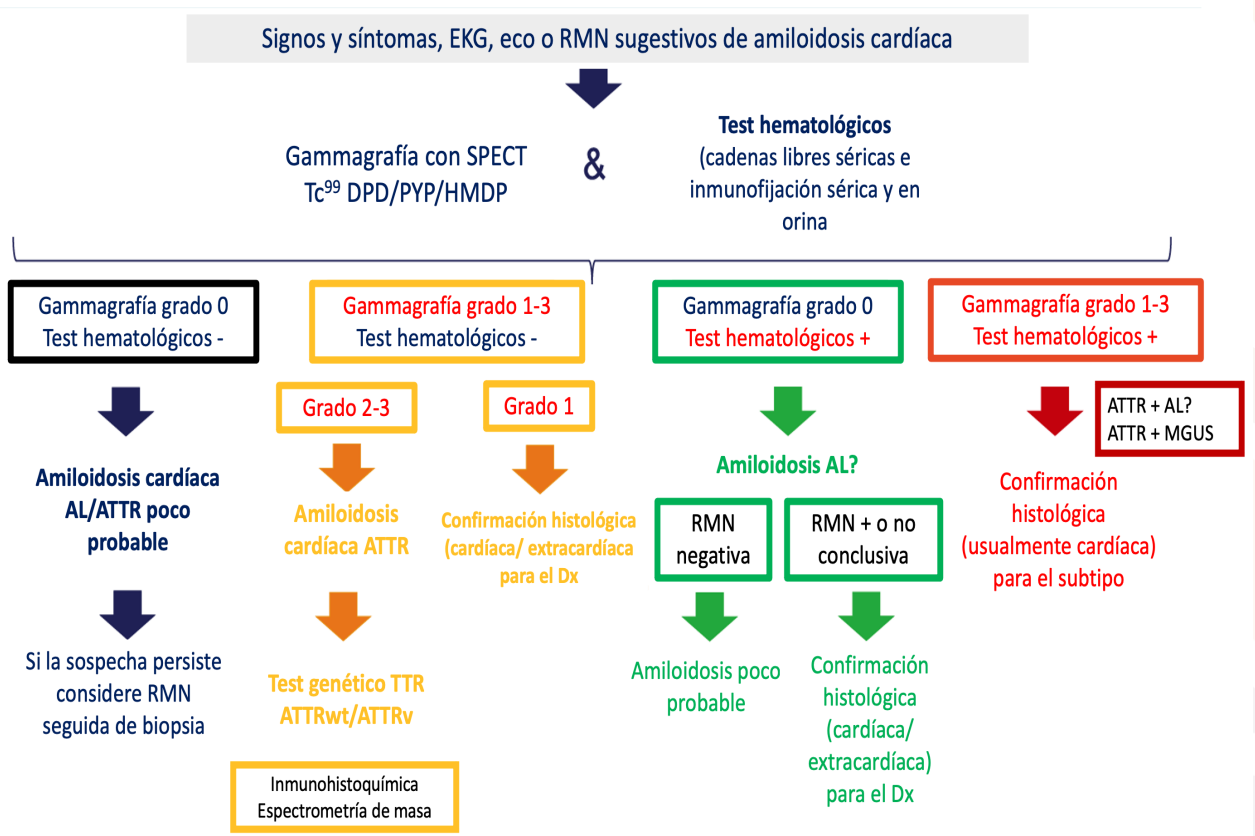
Disminución del voltaje QRS / masa ventricular

Realce subendocárdico/transmural o  $\uparrow$  ECV

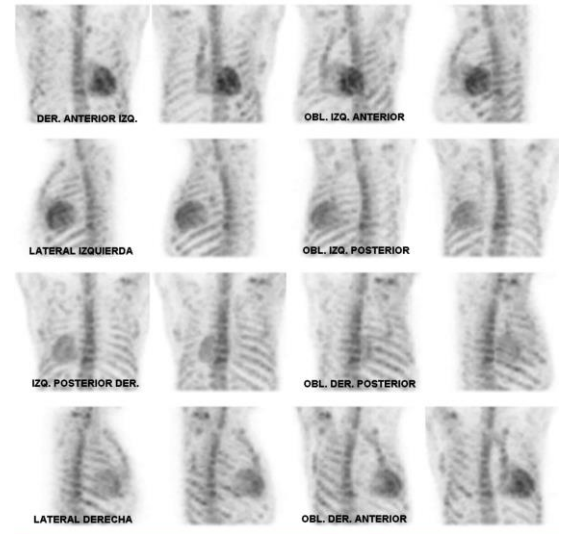
Disminución del strain longitudinal

Posible historia familiar





Biopsia endomiocárdica: Tinción de rojo congo

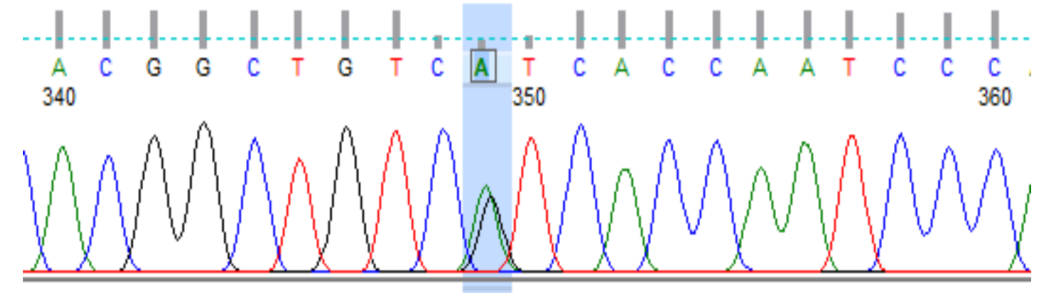


GRADO 3 DE PERUGINI

**RESULTADO: POSITIVO**

En el exón 4 del gen *TTR* se identificó la variante c.424G>A (p.Val142Ile) en heterocigosis (Figura 1).

Figura 1. Electroferograma que indica la presencia de la variante c.424G>A



Signos y síntomas, EKG, eco o RMN sugestivos de amiloidosis cardíaca

Gammagrafía con SPECT  
Tc<sup>99</sup> DPD/PYP/HMDP

&

Test hematológicos  
(cadenas libres séricas e  
inmunofijación sérica y en  
orina)

Gammagrafía grado 0  
Test hematológicos -

Gammagrafía grado 1-3  
Test hematológicos -

Gammagrafía grado 0  
Test hematológicos +

Gammagrafía grado 1-3  
Test hematológicos +

Amiloidosis cardíaca  
AL/ATTR poco  
probable

Grado 2-3

Amiloidosis  
cardíaca ATTR

Test genético TTR  
ATTRwt/ATTRv

Inmunohistoquímica  
Espectrometría de masa

Grado 1

Confirmación histológica  
(cardíaca/ extracardíaca  
para el Dx)

Amiloidosis AL?

RMN  
negativa

Amiloidosis poco  
probable

RMN + o no  
conclusiva

Confirmación  
histológica  
(cardíaca/  
extracardíaca)  
para el Dx

ATTR + AL?  
ATTR + MGUS

Confirmación  
histológica  
(usualmente cardíaca)  
para el subtipo

Si la sospecha persiste  
considere RMN  
seguida de biopsia

# Conclusiones

A large, faint background graphic in the center of the slide. It depicts a hand with fingers spread, holding a heart. The hand and heart are rendered in white outlines, set against a circular, textured background that transitions from light orange at the top to light blue at the bottom.

- El diagnóstico de MCH es solo el comienzo
- La identificación de subtipos tiene implicaciones clínicas
- Herramientas de primera línea
- Pronóstico y tratamiento



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-GO-2202558

**sanofi**