



NEW HORIZONS IN FABRY DISEASE

INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES
IN THE TREATMENT OF FABRY DISEASE

PRAGUE, CZECH REPUBLIC
MAY 16–17, 2025

sanofi

AUTORES



Dr. Fernando J. Perretta

Matrícula nacional: 102.695

Médico nefrólogo. Director médico NEFRA Medical Care Escobar. Médico Coordinador del Servicio de Terapia Intensiva y Nefrología del Hospital Dr. Erill de Escobar. Miembro del Grupo de Enfermedades Renales Raras y Hereditarias de la Sociedad Argentina de Nefrología.

Mail: fjperretta@hotmail.com



Dr. Gustavo Cabrera

Médico especialista en Cardiología. Miembro Fundador del Grupo GADYTEF. Miembro del International Board del Fabry Registry. Coordinador del Departamento Médico de Ecocardiografía y director del Instituto de Enfermedades Lisosomales en el Centro Médico Santa María de la Salud, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Mail: gustavo.h.cabrera@hotmail.com

Disertaciones sobre:

- Enfermedad de Fabry y el riñón

- El papel de la biopsia renal en la comprensión de la fisiopatología y los efectos del tratamiento. (Camilla Tøndel - NOR)
- Monitoreo de la enfermedad renal: ¿Son suficientes la creatinina sérica y la TFGe? (David Warnock - USA)
- El Rol de los podocitos y los efectos del tratamiento. (Alberto Ortiz - ESP)

- Terapias actuales: Donde estamos?

- Switch de Agalsidasa Beta a Migalastat – Datos del Fabry Registry. (Antonio Pisani - ITA)

- Enfermedad de Fabry y el corazón

- Diagnóstico Diferencial del Corazón Hipertrófico (Perry M. Elliott)
- Contribución de la resonancia magnética cardíaca en la comprensión de la enfermedad de Fabry (James Moon)

- Enfermedad de Fabry y el SNC

- Eventos Cerebrovasculares en pacientes con enfermedad de Fabry. (Alessandro Burlina – Italia)

- Genética

- Nuevas perspectivas en la genética de Fabry. (Gheona Altarescu – ISR)

ENFERMEDAD DE FABRY Y EL RIÑÓN



El papel de la biopsia renal en la comprensión de la fisiopatología y los efectos del tratamiento.

Speaker: Camilla Tøndel. Universidad de Bergen, Noruega

En la enfermedad de Fabry (EF), el compromiso renal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en varones con el fenotipo clásico. **Desde etapas tempranas, incluso en la infancia, se observa acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en múltiples tipos celulares renales, incluyendo podocitos, células endoteliales glomerulares y peritubulares, células mesangiales, epitelio tubular distal, células intersticiales y musculares lisas vasculares.** Esta acumulación progresiva genera una cascada de eventos patológicos como daño celular, apoptosis, inflamación, fibrosis intersticial y esclerosis glomerular, llevando eventualmente a una pérdida irreversible de nefronas. Los podocitos, por su naturaleza de células longevas y escasa capacidad regenerativa, son particularmente vulnerables: la acumulación de Gb3 en estas células se asocia con ensanchamiento de los pies podocitarios, pérdida de densidad celular, podocituria y proteinuria, que es uno de los primeros signos clínicos de nefropatía Fabry. **Estudios histopatológicos y clínicos han demostrado que la severidad de la acumulación de Gb3 en podocitos se correlaciona directamente con el grado de daño renal y con el descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG).** En este contexto, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa beta ha mostrado ser efectiva en la reducción del contenido de Gb3 en el tejido renal. **En estudios de seguimiento de biopsias renales, se observó que agalsidasa beta logra una eliminación completa de Gb3 en el endotelio capilar y mesangial, y una reducción progresiva en podocitos y otras células más resistentes al aclaramiento.** Esta eliminación se asoció con mejoras clínicas significativas, como la estabilización de la función renal, reducción en la proteinuria y prevención de la progresión a enfermedad renal terminal. Además, **la respuesta al tratamiento parece ser dosis-dependiente y más eficaz cuando se inicia de forma precoz, antes de que el daño estructural renal se vuelva irreversible.** Por tanto, el abordaje temprano y sostenido con TRE representa una estrategia fundamental en la preservación de la función renal en pacientes con EF.

Un estudio en niños y adolescentes varones (edad media de 12 años) con EF clásica sin tratamiento previo y sin daño orgánico mayor evidente, demostró signos tempranos de daño renal, incluyendo acumulación de Gb3 en podocitos, células endoteliales, mesangiales y del túbulo distal, incluso antes de presentar síntomas clínicos como microalbuminuria o disminución de la TFG¹. Estos hallazgos evidencian que **el daño tisular renal puede iniciarse en etapas muy precoces de la enfermedad**, lo que respalda el inicio precoz de la TRE para prevenir daño irreversible.

En otro estudio de 55 varones (edad media de 27 años) con EF clásica, se demostró que **la acumulación progresiva de Gb3 en podocitos se asocia con lesión podocitaria, podocituria, proteinuria y disminución de la TFG².** Dado que los podocitos tienen una limitada capacidad de regeneración, se destaca la importancia de la intervención terapéutica temprana para **prevenir la pérdida crítica e irreversible de la masa podocitaria que conduce a la glomeruloesclerosis y a la progresión hacia la enfermedad renal terminal en la nefropatía de Fabry.**

Para evaluar el daño renal en mujeres, una investigación desarrolló un método para cuantificar la acumulación de Gb3 en podocitos de mujeres con EF, independientemente del mosaicismo genético. En un grupo de 28 mujeres sin tratamiento previo, se observó que la acumulación de Gb3 aumenta con la edad y se asocia con pérdida de podocitos y proteinuria³. Cabe destacar que **no se encontraron diferencias en la acumulación de Gb3 entre mujeres y varones pareados por edad, lo que sugiere que el daño podocitario en mujeres es comparable al de los varones**. Este hallazgo desafía la visión tradicional de que las mujeres están menos afectadas por la enfermedad y subraya la necesidad de un monitoreo y tratamiento temprano en ambos géneros.

Alternativamente un estudio multicéntrico evaluó durante 5 años dos regímenes de dosis bajas de agalsidasa beta en 31 pacientes pediátricos varones con EF clásica⁴. Los resultados no mostraron beneficios consistentes en el control de la sintomatología, los niveles urinarios de Gb3 ni en los hallazgos histológicos renales. En consecuencia, se concluyó que **la evidencia respalda el uso de la dosis estándar de 1,0 mg/kg cada 2 semanas para el tratamiento de estos pacientes**. Un análisis

retrospectivo comparó a siete varones con EF clásica tratados con agalsidasa beta desde la infancia frente a 23 pacientes no tratados, tras 10 años de seguimiento⁵. Los resultados mostraron que los pacientes tratados desde antes de los 16 años presentaron significativamente menos albuminuria, menor masa ventricular izquierda, y función renal normal en todos los casos comparado con el 30% de pacientes no tratados que tenían una TFG alterada. **Estos hallazgos sugieren que iniciar la TRE antes de los 16 años puede reducir las manifestaciones renales y cardíacas**.

Conclusiones y opinión del experto:

- El daño renal en la EF comienza en etapas muy tempranas, incluso sin síntomas clínicos evidentes.
- La acumulación de Gb3 en podocitos es un factor clave en la progresión de la enfermedad renal y afecta por igual a varones y mujeres.
- La TRE es más efectiva cuando se inicia precozmente, antes del daño orgánico irreversible.
- Esquemas de dosis bajas no mostraron beneficios consistentes; se recomienda la dosis estándar de 1.0 mg/kg cada 2 semanas.
- Iniciar TRE antes de los 16 años se asocia con mejor función renal y menor afectación cardíaca en pacientes varones clásicos.
- El diagnóstico y tratamiento temprano son fundamentales para mejorar el pronóstico a largo plazo en pacientes con EF clásica.



Monitoreo de la enfermedad renal: ¿Son suficientes la creatinina sérica y la TFGe?

Speaker: David Warnock. Universidad de Alabama, USA.

El monitoreo de la enfermedad renal debe adaptarse al propósito específico para el cual se realiza, ya que depender únicamente de la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) puede ser insuficiente en diferentes contextos. En los registros de datos (Registry Agents), el rol es principalmente administrativo, con escaso análisis clínico; en la práctica clínica, se siguen estándares rutinarios que incluyen creatinina, TFGe y análisis de orina con proteinuria y hematuria, pero existen limitaciones en la frecuencia de medición y en la evaluación clínica ante alteraciones como disminuciones inexplicadas de la TFGe, proteinuria intensa o hematuria persistente, que pueden requerir estudios adicionales como una biopsia renal. En los ensayos clínicos, el monitoreo es mucho más estructurado y riguroso, con mediciones frecuentes, análisis centralizados y planes estadísticos previamente definidos.

En la práctica clínica habitual, el uso de la creatinina plasmática y la TFGe, junto con análisis de orina (que incluye albuminuria y proteinuria), constituyen el estándar de cuidado en el seguimiento de la función renal. Estos parámetros son especialmente útiles para evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedades específicas como la enfermedad de Fabry (EF), donde se utilizan para monitorear la efectividad de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) o de la terapia oral con migalostat. Además, se destacan estrategias para el manejo de la enfermedad renal crónica (ERC), como una dieta baja en sodio, el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) para controlar la proteinuria, suprimir el tabaquismo, el control lipídico y evitar nefrotóxicos. Cabe destacar también la **importancia de analizar la pendiente de la TFGe mediante análisis de regresión o de tendencia como método estándar para evaluar el deterioro progresivo de la función renal.**

En síntesis, resulta fundamental realizar una valoración personalizada y permanente de los pacientes con EF. **También se enfatiza la necesidad de registros clínicos proactivos, sugiriendo recopilar al menos tres mediciones de creatinina sérica durante 18 meses, lo cual permite**

calcular

correctamente la pendiente de la TFGe y detectar pacientes con deterioro renal significativo. Esto resalta las limitaciones de las prácticas actuales y propone implementar planes de seguimiento personalizados para cada paciente.

Recomendaciones:

- El seguimiento de la función renal en la EF debe ser continuo y adaptado a las características individuales de cada paciente.
- El monitoreo renal debe adaptarse al contexto clínico y no depender solo de la creatinina y la TFGe.
- La evaluación de la pendiente de la TFGe constituye una herramienta clave para detectar de forma temprana el deterioro progresivo de la función renal.
- Es fundamental implementar esquemas de seguimiento personalizados.



El Rol de los podocitos y los efectos del tratamiento.

Speaker: DrAlbertoOrtiz,HospitaluniversitarioJimenezDiaz–España

En los podocitos de los pacientes con Enfermedad de Fabry, la acumulación de Gb3 aumenta con la edad. Es de destacar que los podocitos no son de fácil acceso para las terapias disponibles y además tienen una proliferación limitada, con escasa capacidad para compensar la pérdida celular. Esto pone de manifiesto **la necesidad de una intervención terapéutica antes de que se produzca una pérdida crítica de podocitos.** En la figura 1 se muestra una representación visual de las relaciones propuestas entre la edad y los parámetros podocitarios en pacientes con enfermedad de (EF) y en controles normales.

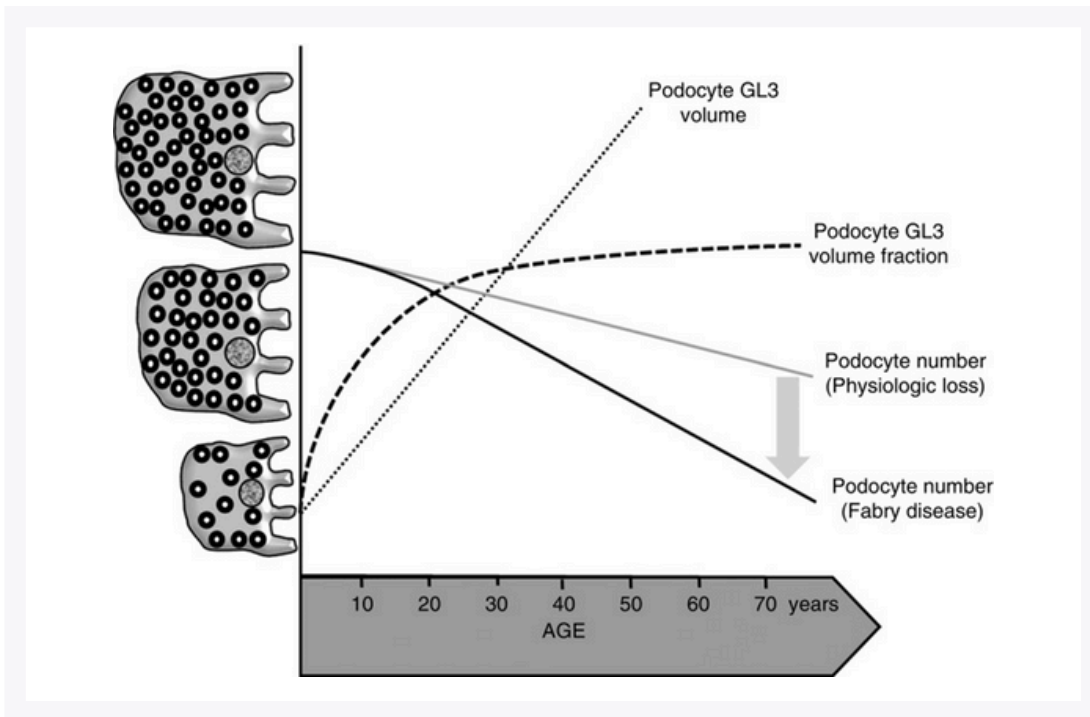


Figura 1. Se observan las relaciones entre la edad y el volumen de Gb3 en podocitos (línea de puntos), la fracción de volumen de Gb3 en podocitos (línea discontinua) y la pérdida de podocitos en la EF (línea negra gruesa). La línea gris representa la pérdida fisiológica de podocitos asociada al envejecimiento. Inicialmente, la tasa de acumulación de Gb3 es mayor que la tasa de crecimiento de los podocitos, lo que lleva a un aumento de la fracción de volumen de Gb3 en los podocitos con la edad, hasta aproximadamente los 25–30 años. A partir de entonces, esta fracción se estabiliza, mientras que la acumulación de Gb3 continúa paralelamente al agrandamiento de los podocitos, lo que se asocia a una pérdida de podocitos por envejecimiento, agravada por una pérdida adicional debido a la EF. Najafian B et al., J Am Soc Nephrol. 2020;31(4):865-875.

La insuficiencia renal progresiva es una complicación frecuente de la EF, cuya patogenia no se comprende completamente. Un estudio analizó biopsias y la función renal en 14 pacientes jóvenes con Fabry (edad media: 12 años)⁶. Las biopsias renales se obtuvieron poco antes de iniciar la TRE y se

compararon con controles sanos. Se observó que la densidad de volumen de inclusiones de Gb3 en los podocitos aumentaba progresivamente con la edad; sin embargo, no se encontraron relaciones significativas entre la edad y la densidad de volumen de inclusiones en las células endoteliales o mesangiales. El ancho de los pedicelos, mayor en los pacientes varones con Fabry, también aumentaba progresivamente con la edad en comparación con los controles y se correlacionaba directamente con la proteinuria. En comparación con las biopsias de los controles, la fenestración endotelial estaba reducida en los pacientes con Fabry. Por tanto, se evidenció relaciones entre parámetros cuantitativos de la estructura glomerular en la nefropatía Fabry, la edad y la excreción urinaria de proteínas.

Otro estudio evaluó los efectos dependientes de la dosis de terapia con agalsidasa en biopsias renales seriadas de pacientes tratados hasta 14 años⁷. Los resultados mostraron que tanto el grupo de dosis fija baja (0.2 mg/kg cada dos semanas) como el de dosis alta variable (0.2-1.0 mg/kg cada dos semanas) lograron una reducción significativa de Gb3 en podocitos, siendo mayor en el grupo de dosis alta y correlacionándose con la dosis acumulativa. Sin embargo, solo el grupo de dosis alta consiguió eliminar significativamente el Gb3 de la íntima arterial/arteriolar, mientras que los niveles plasmáticos de Lyso-Gb3 permanecieron más elevados en el grupo de dosis baja. **Se concluyó que la terapia con agalsidasa reduce efectivamente el Gb3 en podocitos de manera dosis-dependiente, y que los niveles plasmáticos residuales de Lyso-Gb3 se correlacionaron con la dosis acumulativa en hombres.**

Las terapias actuales para la EF buscan reducir la acumulación de Gb3, pero sus efectos en revertir el daño renal permanecen inciertos. Estudios con biopsias renales seriadas demostraron que, aunque la TRE reduce el Gb3 en podocitos a largo plazo, no revierte la disfunción podocitaria. Una investigación reciente identificó la acumulación de alfa-sinucleína (SNCA) como mediador clave de la disfunción lisosomal resistente a TRE, tanto en biopsias como en cultivos celulares⁸. Los lisosomas de podocitos Fabry presentan mayor tamaño, pH elevado y producción aumentada de especies reactivas del oxígeno debido a la acumulación de Gb3 y SNCA. La inhibición de SNCA mejoró significativamente la estructura y función lisosomal, superando los beneficios de la TRE sola. Estos hallazgos sugieren que combinar TRE con compuestos que reduzcan SNCA (como agonistas β -adrenérgicos) podría ser una estrategia terapéutica más efectiva, reconceptualizando la lesión celular en Fabry más allá de la simple acumulación de Gb3 y posicionando la modulación de SNCA como diana terapéutica adicional para la nefropatía Fabry.

Puntos Clave:

- Los podocitos son células glomerulares longevas que acumulan grandes cantidades de glicolípidos en la
- El daño y la pérdida de los podocitos genera albuminuria y proteinuria, conduciendo progresivamente al deterioro funcional del riñón.
- Los podocitos no responden fácilmente a la TRE ni a migalastat y pueden sufrir daño no solo por acumulación intracelular de glicolípidos, sino también por mecanismos extracelulares, como el Lyso-Gb3 y la acumulación de α -sinucleína.

TERAPIAS DISPONIBLES



Switch de Agalsidasa Beta a Migalastat – Datos del Fabry Registry

Speaker: DrAntonioPisani-UniversidaddePavia-Italia

A la fecha, se conocen más de **1.200 variantes genéticas** asociadas a la enfermedad de Fabry (EF), y se estima que entre el 35 % y el 50 % son “amenables” o respondedoras a migalastat (mayoritariamente mutaciones con cambio de sentido o missense). **Estudios recientes demostraron que la amenabilidad in vitro no se correspondía necesariamente con la amenabilidad in vivo de los pacientes tratados con migalastat⁹**. Esta discrepancia podría deberse a limitaciones metodológicas del ensayo GLP-HEK (Buenas prácticas de laboratorio - ensayo validado con células HEK293). Por lo tanto, es responsabilidad del médico monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio para confirmar la eficacia del tratamiento.

Un análisis reciente del Fabry Registry reportó los resultados clínicos del cambio terapéutico de agalsidasa beta a migalastat en pacientes con enfermedad de Fabry¹⁰. Población estudiada: 83 pacientes. En la figura 1 se observan el diseño del estudio y los períodos de observación. **Las variables evaluadas fueron: tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), relación proteína/creatinina en orina (RPCU), Gb3 y Lyso-Gb3 en plasma, medidas cardíacas (Grosor del tabique interventricular [GTIV], pared posterior del ventrículo izquierdo [PPVI] y el índice de masa ventricular izquierda [iMVI]), y síntomas clínicos (Dolor abdominal, diarrea, dolor periférico y crisis de dolor agudo)**. Se utilizaron modelos lineales mixtos para estimar el cambio anual a lo largo del tiempo en los períodos previo y posterior al cambio.

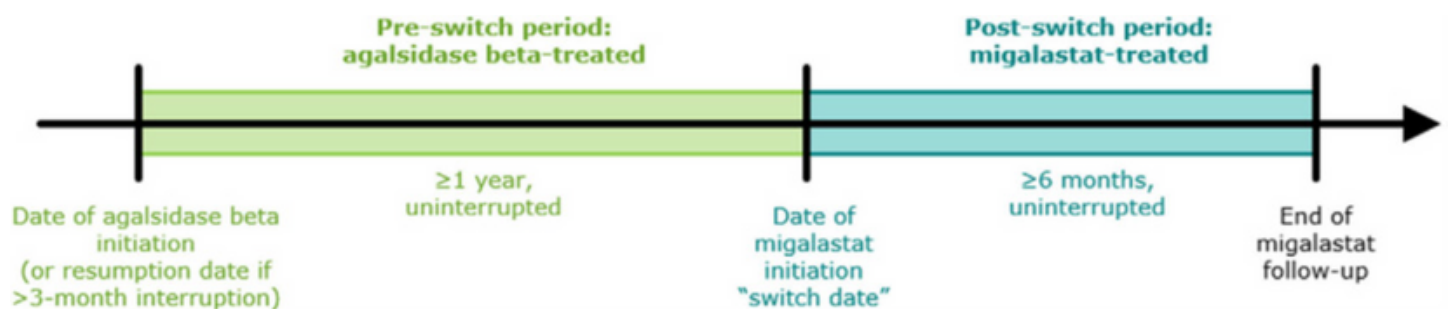


Figura 2. Diseño del estudio y períodos de observación. Nota: Para pacientes con interrupciones de >3 meses durante el tratamiento con agalsidasa beta, el período previo al cambio comenzó después de la interrupción, en la fecha de reanudación del tratamiento con agalsidasa beta, y las observaciones anteriores o durante la interrupción de >3 meses no fueron incluidas. Pisani et al., J Inherit Metab Dis. 2024;47(5):1080-1095.

Resultados obtenidos en el estudio:

- **Función renal:** La TFGe disminuyó durante ambos períodos (previo al cambio: $-0,85 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{año}$; posterior al cambio: $-1,96 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{año}$; ambos $p < 0,0001$), con un declive más pronunciado posterior al switch de Agalsidasa Beta a Migalastat ($p \text{ pre/post} = 0,01$) tanto en pacientes clásicos como de inicio tardío. En la figura 2 se observa la evolución de la TFGe antes y después del cambio de tratamiento según fenotipo.
- **Relación Proteína/ Creatinina urinaria (RPCU):** En pacientes con fenotipo clásico, aumentó significativamente tras el cambio ($p \text{ pre/post} = 0,003$). En los de inicio tardío, se mantuvo estable.
- **Biomarcadores (Gb3 y Lyso-Gb3):** Ambos aumentaron después del cambio, especialmente en pacientes clásicos ($p \text{ pre/post} = 0,0005$ clásico, $0,02$ inicio tardío). En la figura 3 se observan valores de Lyso-Gb3 a lo largo del tiempo.
- **Parámetros cardíacos:** La PPVI se mantuvo estable previo al cambio ($0,07 \text{ mm/año}$, $p = 0,25$) y disminuyó posterior al cambio ($-0,51 \text{ mm/año}$, $p = 0,0005$; $p \text{ pre/post} = 0,0009$), principalmente entre pacientes de inicio tardío. Las pendientes de GTIV e iMVI variaron significativamente según el fenotipo. Entre pacientes clásicos, GTIV e iMVI fueron estables y decrecientes, respectivamente, previo al cambio y en aumento posterior al cambio ($p \text{ pre/post} = 0,02$ GTIV, $0,01$ iMVI). Entre pacientes de inicio tardío, el GTIV disminuyó significativamente posterior al cambio ($p \text{ pre/post} = 0,0003$); el iMVI fue estable a lo largo del tiempo ($p \text{ pre/post} = 0,89$).
- **Síntomas clínicos:** No hubo diferencias significativas en dolor abdominal, diarrea o dolor periférico, aunque algunos síntomas aumentaron levemente tras el cambio.
- **Variabilidad individual:** Se observaron respuestas clínicas muy heterogéneas, incluso entre pacientes con variantes genéticas consideradas “amenables”.

Aunque migalastat ha demostrado eficacia en pacientes con variantes genéticas consideradas “amenables”, este estudio del Fabry Registry evidencia que **el cambio desde agalsidasa beta a migalastat puede asociarse con un deterioro clínico en ciertos casos, particularmente en aquellos con fenotipo clásico de la EF. Específicamente, se observó una mayor caída de la TFGe, aumento en los niveles de proteinuria y un incremento significativo de los biomarcadores plasmáticos Gb3 y lyso-Gb3, que sugieren una progresión bioquímica de la enfermedad tras el cambio de tratamiento.** En contraste, algunos parámetros cardíacos mostraron mejoría o estabilidad en pacientes con fenotipo de inicio tardío, lo que pone de manifiesto la gran heterogeneidad en la respuesta clínica.

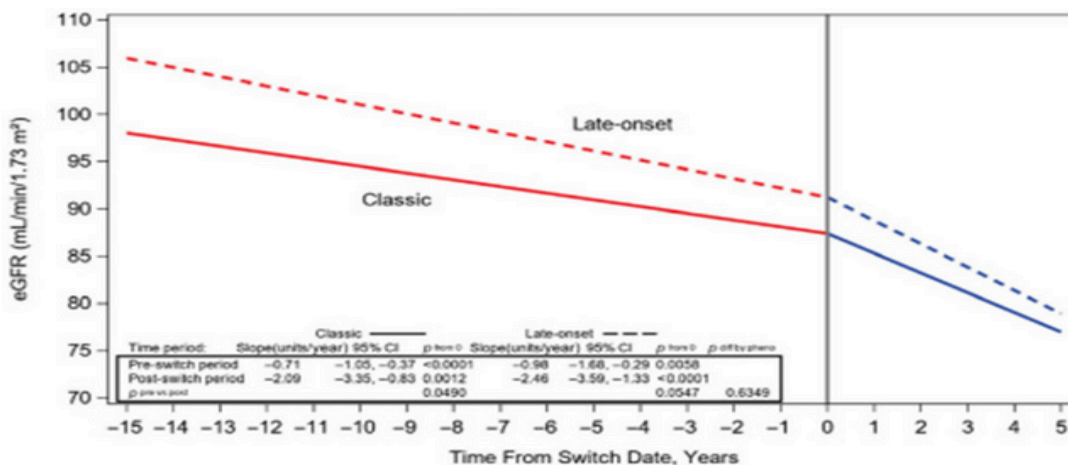


Figura 3. Evolución de la TFGe antes y después del cambio de tratamiento según fenotipo. Pisani et al., J Inherit Metab Dis. 2024;47(5):1080-1095

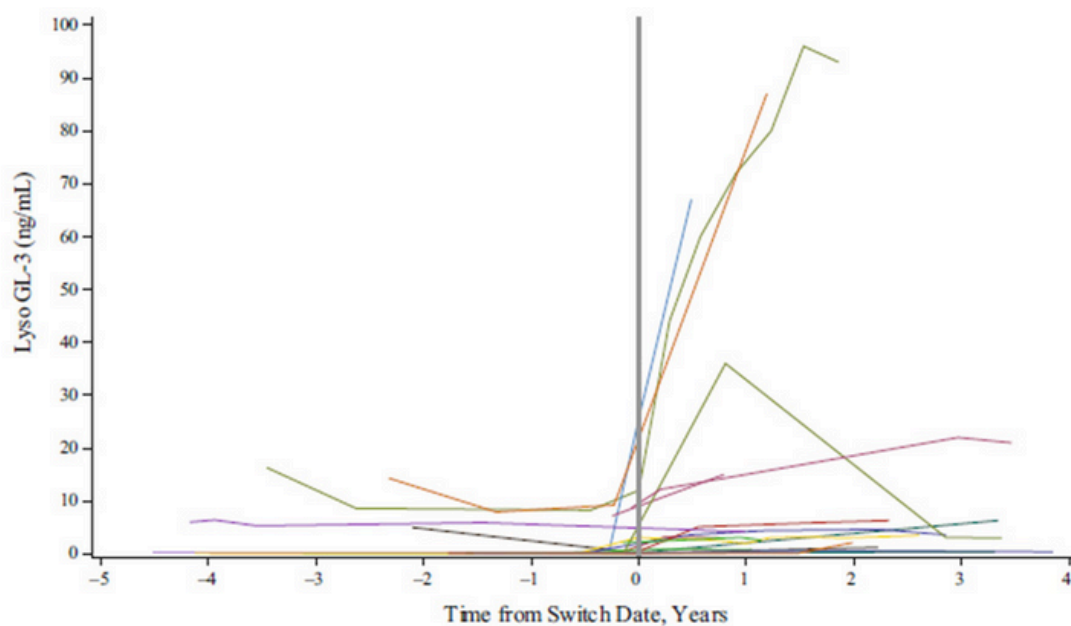


Figura 4. Lyso-Gb3 a lo largo del tiempo en pacientes con mediciones tanto antes como después del cambio de tratamiento (n = 22). Pisani et al., J Inherit Metab Dis. 2024;47(5):1080-1095

Conclusiones y opinión del experto:

Estos resultados refuerzan la idea de que, aunque migalastat puede ser beneficioso para determinados pacientes, no todos responden de manera favorable, incluso si su variante genética es catalogada como "amenable" in vitro. Por ello, se destaca la necesidad de una evaluación individualizada antes de realizar el cambio, considerando no solo la variante del gen GLA, sino también el estado clínico, la función renal, la progresión cardíaca, los niveles de biomarcadores y la respuesta previa a la TRE. Una vez realizado el cambio, es crucial mantener un seguimiento clínico y bioquímico riguroso, para detectar precozmente signos de progresión y permitir intervenciones a tiempo. Esta estrategia de medicina personalizada es clave para optimizar los resultados a largo

ENFERMEDAD DE FABRY Y EL CORAZON



Diagnóstico Diferencial del Corazón Hipertrófico.

Speaker: Perry M. Elliott – Bart's Hearth Center – Reino Unido

Una miocardiopatía se define como “un trastorno del miocardio en el cual el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión arterial, valvulopatías o cardiopatía congénita, suficientes para causar la anomalía cardíaca”. Esta definición se aplica tanto a niños como a adultos y no incluye suposiciones a priori sobre la etiología (que puede ser familiar/genética o adquirida) o patología miocárdica.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó en 2023 sus primeras guías clínicas integrales para el manejo de las miocardiopatías, que ofrecen un enfoque estructurado para el diagnóstico y tratamiento a lo largo de toda la vida del paciente¹¹.

La clasificación de las miocardiopatías se basa en fenotipos (y se centra en las características morfológicas y funcionales del miocardio), identificando cinco fenotipos principales:

- Miocardiopatía Hipertrófica (MCH): Hipertrofia del ventrículo izquierdo sin causas secundarias.
- Miocardiopatía Dilatada (MCD): Dilatación y disfunción ventricular sin causas identificables.
- Miocardiopatía no Dilatada del Ventrículo Izquierdo (MCNDVI): Nueva entidad caracterizada por fibrosis no isquémica o disfunción sistólica sin dilatación.
- Miocardiopatía Arritmogénica del Ventrículo Derecho (MCAVD): Compromiso predominante del ventrículo derecho, incluso con afectación biventricular.
- Miocardiopatía Restrictiva (MCR): Disfunción diastólica con agrandamiento biauricular sin causa identificable y sin criterios para otra miocardiopatía.

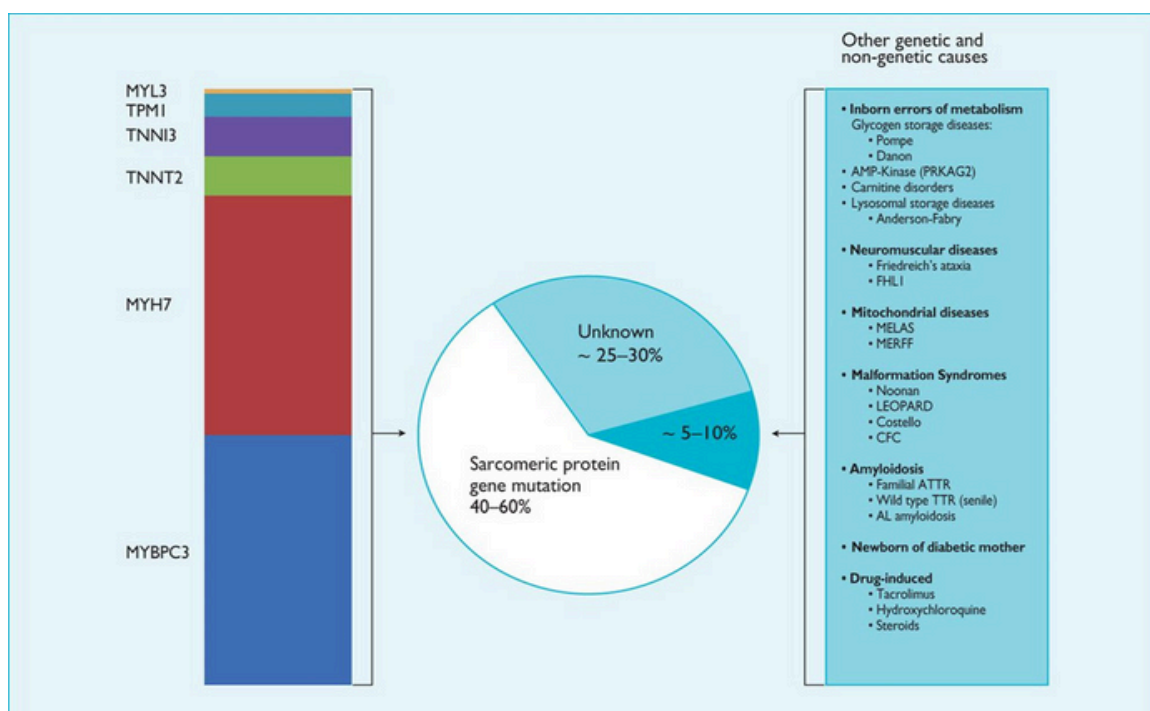
Miocardiopatía Hipertrófica (MCH)

Se define como el incremento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo que no solo se explica por el aumento de las condiciones de carga.

En adultos se considera su diagnóstico cuando el grosor de cualquiera de las paredes es ≥ 15 mm
En niños cuando dicho grosor es mayor a 2 desvíos estándar del valor medio (Z score > 2)

Esta entidad no es en sí misma un diagnóstico ya que son múltiples las etiologías de este fenotipo. La mayoría de las variantes genéticas que la originan están relacionadas a genes que codifican para proteínas sarcoméricas (40-60%), en un 25-30% el origen es desconocido y un 5 al 10% son un conjunto de enfermedades genéticas, como la enfermedad de Fabry, Danon, Amiloidosis, etc.

En promedio, los distintos estudios de screening arrojan una **prevalencia de 0.9% para la enfermedad de Fabry en pacientes con MCH.**



Las guías europeas de miocardiopatía hipertrófica 2023 proponen un enfoque multidisciplinario caracterizado por la caracterización detallada del fenotipo clínico y morfológico, considera la presencia de síntomas y/o signos extracardiacos que pueden orientar hacia enfermedades específicas, la utilización de biomarcadores, el análisis del historial familiar (árboles genealógicos), búsqueda de características tisulares distintivas (ej: presencia de fibrosis o depósitos de proteínas lípidos, etc. a través de la utilización de la resonancia cardiaca multiparamétrica) y la evaluación genética y asesoramiento apropiado.

Los distintos patrones de imágenes en la resonancia magnética cardiaca multiparamétrica podrán ser de gran valor al hacer el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, **la presencia del mapeo T1 bajo nos podrá orientar hacia la enfermedad de Fabry**, la presencia de realce tardío (fibrosis) subendocárdico con un T1 nativo elevado nos orientará hacia la amiloidosis, mientras que parches de fibrosis mesocárdico en áreas hipertróficas nos hará pensar en MCH sarcomérica.

Un estudio reciente realizado en Australia, utilizó múltiples variables ecocardiográficas para diferenciar la miocardiopatía Fabry, de la miocardiopatía por amiloide y la hipertrofia secundaria a hipertensión arterial¹². La utilización de un modelo de análisis discriminante lineal (LDA) con cuatro variables: strain basal, strain longitudinal global, el índice de masa ventricular izquierda y un promedio del valor de la onda e', permitió discriminar entre la miocardiopatía Fabry, de la miocardiopatía amiloidótica y la hipertrofia ventricular secundaria a hipertensión arterial en el 79% de los casos. Concluyendo que la ecocardiografía puede ser una herramienta de cribado eficaz y económico para distinguir entre estas condiciones, evitando pruebas más costosas o invasivas (como la resonancia o la biopsia). Los algoritmos automáticos basados en ecocardiografía podrían incorporarse en el software clínico.

En resumen debemos comprender que el término miocardiopatía hipertrófica describe una familia de enfermedades genéticas y adquiridas, y que un enfoque clínico iterativo sigue siendo la piedra angular del diagnóstico



Contribución de la resonancia magnética cardíaca en la comprensión de la enfermedad de Fabry

Speaker: James Moon – University College London – Reinonido

La medición del grosor parietal máximo (GPM) del ventrículo izquierdo es central en el diagnóstico y estratificación de riesgo en la miocardiopatía hipertrófica (MCH), sin embargo la medición humana resulta ser variable. Recientemente se publicó un estudio en el que se analizaron 1440 mediciones correspondientes a dos escaneos de 60 participantes, realizados por 12 observadores¹³. Los expertos difirieron en las mediciones, que oscilaron entre 14,9 y 19 mm, mientras que la medición promedio mediante aprendizaje automático fue de 16,8 mm (DE 4,1). La precisión del aprendizaje automático fue superior, con una diferencia test-retest de 0,7 mm, en comparación con los expertos, cuyas diferencias oscilaron entre 1,1 mm (0,9) y 3,7 mm. Los autores concluyeron que la medición del GPM mediante aprendizaje automático en la MCH es superior a la realizada por expertos humanos, con posibles implicaciones en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el diseño de ensayos clínicos.

Una reciente publicación en febrero 2025 en JACC analizó la exactitud de utilizar un umbral fijo de grosor de pared máxima (GPM) ≥ 15 mm, sin considerar características individuales (edad, sexo, tamaño corporal)¹⁴. Para ello estudiaron con resonancia magnética cardíaca (RMC) con IA validada para medir el GPM. Establecieron 3 cohortes: 5.067 adultos sanos, 43.239 individuos de la población general, con variadas comorbilidades y 2.424 pacientes con diagnóstico de MCH de 6 centros internacionales. A partir de la cohorte de referencia, calcularon umbrales personalizados (10–17 mm) y puntuaciones z basadas en edad, sexo y superficie corporal (BSA). EN la población general la utilización del umbral fijo (≥ 15 mm), diagnóstico HVI en un 4,3 %, siendo hombres el 89%. Mientras que con el umbral demográfico solo el 2,2 % fue diagnosticado con HVI, con un equilibrio de sexos (56 % hombres). En la población con MCH se observó un sobrediagnóstico utilizando el umbral fijo, en mujeres fue 27 vs 7% y en varones 18 vs. 15%. Las mujeres presentaron un valor absoluto de GPM más bajo pero un z score más alto. **Los autores concluyen que el enfoque personalizado mejora la equidad diagnóstica, evitando tanto infra como sobrediagnósticos.**

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la principal manifestación cardíaca de la enfermedad de Fabry (EF). En el estudio publicado por Monda E, et al.¹⁵ Se incluyeron 393 pacientes, 214 (edad promedio $35,8 \pm 13,8$ años; 61 [29%] hombres) no presentaban HVI en la evaluación inicial. Durante un seguimiento mediano de 9,4 años, 55 pacientes (24,6%) desarrollaron HVI. **La incidencia estimada de HVI fue del 11,3% a 5 años, 29,1% a 10 años, y 45,0% a los 15 años de seguimiento.** En el análisis multivariable, los predictores independientes para el desarrollo de HVI fueron la edad (HR: 1,04), el sexo masculino (HR: 2,9) y las anomalías en el ECG (HR: 3,1).

Por otro lado en otra publicación el objetivo fue el de identificar patrones electrocardiográficos que reflejen las diferentes etapas de progresión de la EF¹⁶. Se analizaron 4 grupos con grosores parietales del VI crecientes. Grupo A ≤ 9 mm, GB: 10-14, GC: 15-19 y GD ≥ 20 mm. En el Grupo A el 77% tenían ECG normal, en los grupos B y C, los patrones fueron más heterogéneos con signos de HVI (17%), bloqueo incompleto de rama derecha con alteraciones de la repolarización (9%). Estos hallazgos indican que a medida que aumenta el grosor del VI, se incrementan las alteraciones en el

ECG, reflejando una progresión de la afectación cardíaca en la EF. Este análisis destaca la **importancia del ECG como una herramienta accesible y no invasiva para el seguimiento de la progresión cardíaca en la EF.**

La EF suele diagnosticarse en forma tardía, especialmente en mujeres, lo que empeora el pronóstico. La EF puede reducir la esperanza de vida hasta 20 años en varones y 15 en mujeres. Su cardiopatía asociada incluye hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción ventricular, isquemia miocárdica, arritmias y enfermedad valvular, siendo la disfunción microvascular el principal mecanismo subyacente de la isquemia.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una herramienta clave para evaluar la estructura y función cardíaca de manera precisa. A diferencia del ecocardiograma, permite valorar el tejido miocárdico con técnicas avanzadas como el realce tardío con gadolinio (LGE), el mapeo T1 nativo y el volumen extracelular (VCE). Permite detectar afectación cardíaca en fases muy tempranas o subclínicas, incluso en portadores asintomáticos e influyendo en la decisión terapéutica temprana.

Si bien la RMC no es tan accesible como el ecocardiograma y requiere personal especializado, es más precisa para evaluar función ventricular y cambios sutiles con el tiempo, lo cual es útil para valorar la respuesta al tratamiento.

La enfermedad de Fabry se diferencia de otras miocardiopatías porque la acumulación de GL3 es intracelular, generando un verdadero aumento del grosor del miocardio. Esta acumulación reduce la función ventricular y favorece la insuficiencia cardíaca.

El realce tardío con gadolinio (LGE), refleja el reemplazo fibroso del miocardio y ayuda a diferenciar la cardiopatía Fabry de la isquémica y de otros fenotipos hipertróficos. Se observa LGE en casi la mitad de los pacientes (frecuentemente en las regiones inferolaterales basales y medias del ventrículo izquierdo) y **un 25% de las mujeres con EF presentan LGE sin HVI, lo que evidencia actividad de la enfermedad que puede pasar desapercibido con ecocardiograma, pero no con la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC).**

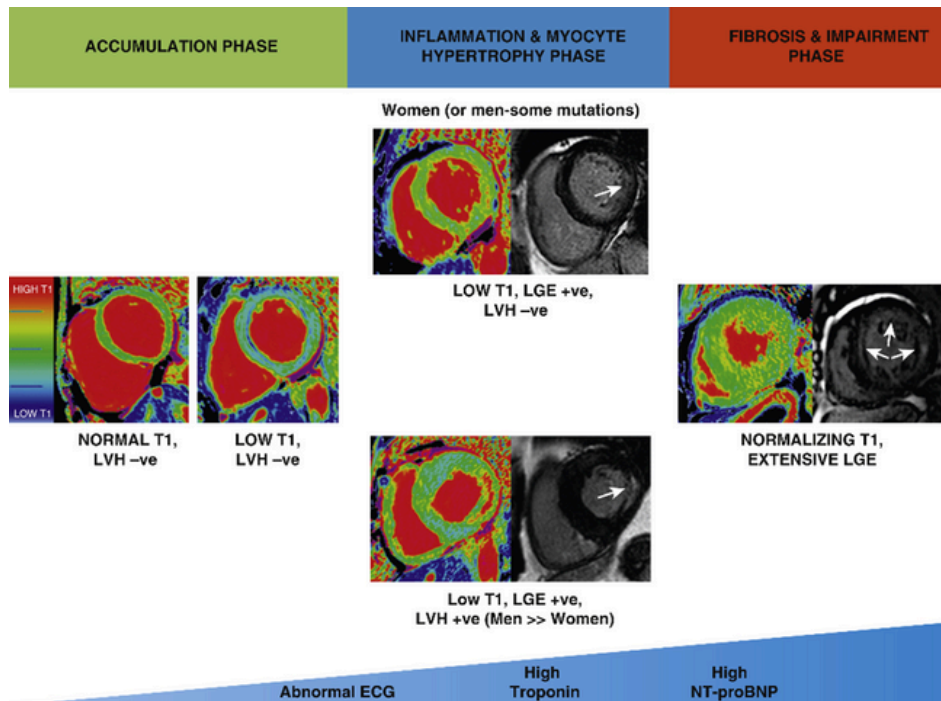
El **mapeo T1** detecta cambios microscópicos precoces. **En la EF, los valores nativos de T1 están reducidos por la acumulación de esfingolípidos,** al igual que la hemosiderosis, mientras que el resto de las patologías presentan T1 elevado. Esta técnica es especialmente útil cuando no se puede administrar gadolinio (por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal). Estudios han demostrado que la reducción de T1 precede a otros signos estructurales o funcionales y puede ser un marcador sensible y específico, incluso en pacientes sin HVI.

El mapeo T2, que mide edema e inflamación, también puede ser útil. Valores elevados de T2 se asocian a inflamación activa, y están relacionados con la elevación de troponina y áreas con LGE. Esto refuerza la idea de que la EF también tiene un componente inflamatorio crónico.

El **VCE** es habitualmente normal en EF (por ser una enfermedad de depósito intracelular), pero puede aumentar con la progresión de la fibrosis miocárdica.

Finalmente, la **perfusión miocárdica** puede evaluarse con RMC para detectar disfunción microvascular, que se correlaciona con la cantidad de fibrosis. Esta herramienta es útil en pacientes con angina sin enfermedad coronaria obstructiva.

La utilización de la RMC multiparamétrica permitirá evaluar en que estadio se encuentra la cardiopatía Fabry, desde su inicio sin HVI pero con mapeo T1 bajo, hasta sus formas más avanzadas.



Estadios propuestos sobre el desarrollo del fenotipo cardiaco en le Enfermedad de Fabry.
 Nordin S, et al. J Am Coll Cardiol Img. 2019 Aug, 12 (8_Part_2) 1673–1683

Conclusiones y opinión del experto : La afectación cardíaca debe ser detectada de forma temprana en los pacientes con enfermedad de Fabry (EF) para prevenir la progresión de la enfermedad y complicaciones potencialmente mortales. La imagen cardíaca por resonancia magnética (RMC) multiparamétrica puede desempeñar un papel crucial en el diagnóstico correcto del miocardio hipertrófico y en su diferenciación de otros fenotipos. Las técnicas emergentes como la FT-RMC y el mapeo paramétrico tienen el potencial de detectar de forma precoz la afectación cardíaca y de monitorizar la respuesta al tratamiento. En particular, el mapeo T1 es una técnica superior para detectar la acumulación de GL3 y la fibrosis difusa. Tiene potencial para una evaluación cuantitativa de la eficacia del tratamiento, aunque los datos actuales son insuficientes y se necesita más investigación para confirmar este papel.

ENFERMEDAD DE FABRY Y SNC



Eventos Cerebrovasculares en pacientes con enfermedad de Fabry

Speaker Alessandro Burlina - St Bassiano Hospital – Italia

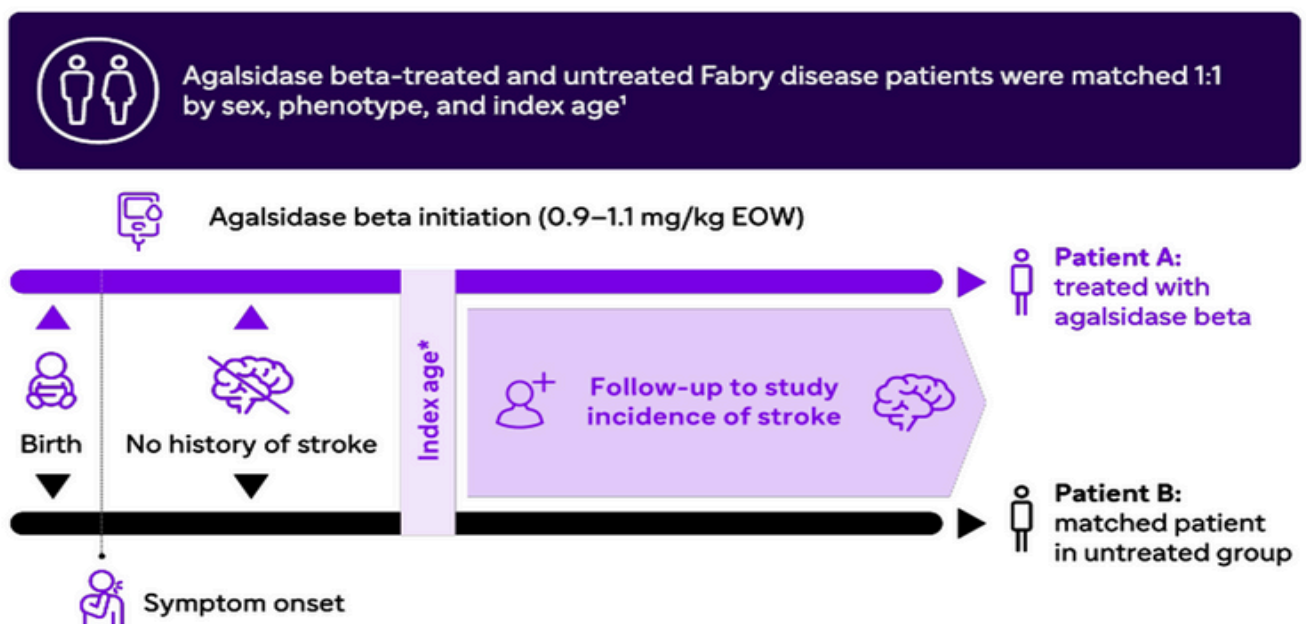
La **enfermedad cerebrovascular** incluyendo stroke isquémico, hemorrágico o Accidente Isquémico Transitorio (IAT) es una complicación frecuente en pacientes con Enfermedad de Fabry, y se manifiesta más frecuentemente y a edades más tempranas que en la población general. Es causal de morbilidad y discapacidad a edad temprana. La acumulación de GL3 en el endotelio y en el músculo liso vascular juegan un papel principal en la vasculopatía intracraneal. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos son complejos e incluyen, la proliferación de las células de músculo liso mediada por el Lyso GL-3, un estado pro-trombótico, flujo cerebral anormal, disfunción autonómica y el incremento de especies reactivas de oxígeno.

La evolución clínica del stroke dependerá de su tipo (isquémico vs hemorrágico), su localización, lacunar vs gran vaso, la presencia de enfermedades concomitantes, edad, etc.

Para evaluar su incidencia en pacientes tratados con agalsidasa beta comparado con los no tratados, se analizó la base de datos con aproximadamente 8000 pacientes cargados en Fabry Registry (con patrocinio de Sanofi), en los últimos 20 años. Ambos grupos estaban apareados en número (1:1), por edad, fenotipo (clásico, late onset, otros). Todos los pacientes tuvieron al menos un año de seguimiento. El seguimiento se hizo hasta que ocurriera el stroke, o que hubiera un cambio en la medicación, iniciara la TRE con Agalsidasa Beta en los casos en que no estuvieran tratados o el final del seguimiento del Registry.

Study design¹

Analysis of Fabry Registry data, collected from 2001 up to May 03, 2024 (NCT00196742)

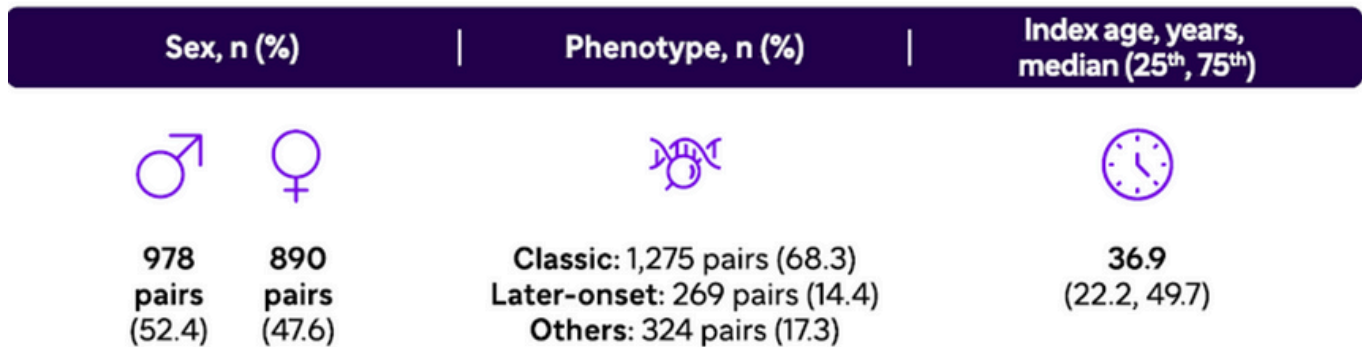


Adapted from Burlina A et al. 2025.¹

¹Index age was defined as the age of agalsidase beta treatment initiation in the treated patients.¹

Se definió la presencia de stroke basado en el reporte del evento, ya sea isquémico, hemorrágico y no clasificados. No se incluyeron los ataques isquémicos transitorios en el análisis. Se incluyeron 1868 pacientes en el grupo tratado vs. 1868 en el no tratado. Los porcentajes de pacientes clásicos en ambos grupos fueron iguales a 68.3%.








Demographics¹



Adapted from Burlina A et al. 2025.¹
 EOW, every other week.

Hubo un total de 70 strokes en el grupo de agalsidasa beta, siendo la mayoría isquémicos (78.6%), mientras que en el grupo de no tratados el número de strokes fue de 102 (68.6% isquémicos). Debido a falta de datos no se pudo informar el origen, el tamaño del vaso ni el territorio afectado. La edad promedio al primer stroke fue de 52.3 años en el grupo tratado vs. 45.3 años en el grupo no tratado y la incidencia anual fue de 5.55 vs. 11.18/1000/año, respectivamente. Demostrando que el grupo tratado con agalsidasa beta presentó un riesgo 64% menor (HR: 0.36 (0,23-0.56; p<0.001) con respecto al grupo no tratado. Esta reducción de riesgo de stroke en los pacientes tratados fue consistente en todas las subcategorías de pacientes, sexo, edad, etc.

Incidence of stroke¹

	 Agalsidase beta-treated patients (n=1,868)	 Untreated patients (n=1,868)
 Number of events/person-year	70/12,621.5	102/9,125.9
 Median age at first stroke, years	52.3	45.3
 Median time of follow-up, years	5.8	3.3
 Incidence rate per 1000 person-years	5.55	11.18
 Hazard ratio (95% CI, p value)	0.36 (0.23, 0.56; p<0.0001)	

Adapted from Burlina A et al. 2025.¹

Conclusiones:

Fabry Registry es el mayor recurso global de datos reales en población con enfermedad de Fabry, la nueva evidencia sugiere:

- El stroke es común en la enfermedad de Fabry, particularmente en las formas clásica y ocurre a temprana edad en los pacientes no tratados vs. aquellos pacientes tratados
- El uso de agalsidasa beta se asoció a una significativa reducción del riesgo de stroke del 64%
- El riesgo de stroke fue significativamente menor en el grupo tratado con agalsidasa beta aún en los diferentes subgrupos categorizados por fenotipo, sexo y edad.

GENETICA



Nuevas perspectivas en la genética de Fabry

Speaker: Gheona Altarescu – Shaare Zedek Medical Center - Israel

El diagnóstico genético continúa siendo el método más confiable para detectar la enfermedad de Fabry en mujeres, tanto para confirmar la enfermedad como para el cribado neonatal. El análisis genético actualmente consiste en la secuenciación del gen GLA, para detectar variantes puntuales (missense, nonsense, de sitios de corte y empalme) y pequeñas inserciones o deleciones. Sin embargo, dependiendo del método utilizado, este análisis puede no identificar deleciones o duplicaciones de uno o varios exones, o incluso del gen completo. Por ello, si no se detectan variantes, se recomienda continuar con estudios específicos de deleción/duplicación. Este enfoque es especialmente importante en mujeres, para quienes los métodos bioquímicos pueden fallar, lo que convierte al análisis genético en la herramienta más confiable para confirmar el diagnóstico.

Diversos estudios han demostrado que la metilación del promotor del gen GLA, tanto en el alelo mutado como en el sano, se correlaciona con la gravedad del cuadro clínico, especialmente en mujeres heterocigotas. En casos severos, se ha observado una mayor metilación del alelo sano, lo que reduce su expresión y contribuye a la deficiencia enzimática. Las técnicas avanzadas, como el análisis de epialelos mediante secuenciación de bisulfito de alta cobertura o secuenciación Nanopore, podrían permitir en el futuro predicciones más precisas sobre la evolución de la enfermedad y facilitar intervenciones terapéuticas tempranas. En conclusión, **la metilación del ADN representa un componente clave en la expresión clínica de la EF en mujeres y constituye una vía prometedora para el desarrollo de biomarcadores epigenéticos predictivos**¹⁷.

Recientemente se publicó una investigación sobre el potencial diagnóstico de los perfiles de microARN (miARN) circulantes en suero como biomarcadores no invasivos para la EF¹⁸. Los investigadores compararon dos métodos de aislamiento de miARN: uno manual (Qiagen miRNeasy) y otro automatizado (KingFisher con MagMAX mirVana), utilizando la plataforma de detección digital NanoString nCounter. A pesar de que ambos métodos demostraron un rendimiento técnico confiable y reproducible, se observaron diferencias en el rango de miARNs detectados y en los perfiles de expresión, lo que resalta la importancia de mantener una metodología consistente en los estudios clínicos que emplean perfiles de miARN. **Se detectaron miARNs diferencialmente expresados entre pacientes y controles sanos, involucrados en procesos clave como la angiogénesis, la autofagia y las vías de señalización TGF- β , Notch, MAPK y PI3K-Akt, todas relacionadas con la fisiopatología de Fabry. Además, varios miARNs mostraron cambios de expresión en respuesta a la terapia de reemplazo enzimático, lo que sugiere su posible utilidad para monitorear la respuesta al tratamiento.**

Se ha reportado recientemente un mecanismo patogénico alternativo en la EF, independiente del almacenamiento lisosomal clásico. **Se identificaron variantes missense del gen GLA que producen una α -galactosidasa A mal plegada, la cual se retiene en el retículo endoplásmico (ER) y activa de forma crónica el estrés del ER y la respuesta de proteínas mal plegadas (UPR), generando daño celular sin acumulación de glicosfingolípidos¹⁹.** Este fenómeno, denominado **AGALopatía**, podría explicar síntomas en pacientes con actividad enzimática residual o sin depósitos lisosomales evidentes, especialmente en mujeres. Además, se ha evidenciado que terapias como migalastat pueden agravar esta respuesta en ciertas variantes, mientras que nuevos compuestos como BRD4780 podrían reducir el estrés del ER y mejorar la función enzimática, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas para variantes específicas en la EF.

Desafíos Pendientes :

- **Clasificación de Variantes:** Muchas variantes permanecen con significado incierto.
- **Correlación Genotipo-Fenotipo:** La misma mutación causa síntomas diferentes en algunas familias.
- **Rol de genes modificadores, epigenética, y estrés del retículo endoplásmico (ER):** Factores desconocidos que afectan la expresión de la enfermedad.
- **Optimización de la Terapia:** Individualizar el tratamiento en base al perfil genético.

REFERENCIAS

1- Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124987. Published 2015 May 8. doi:10.1371/journal.pone.0124987

2- Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, Gubler MC, Oliveira JP, Mauer M. Accumulation of Globotriaosylceramide in Podocytes in Fabry Nephropathy Is Associated with Progressive Podocyte Loss. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(4):865-875. doi:10.1681/ASN.2019050497

3- Najafian B, Silvestroni A, Sokolovskiy A, et al. A novel unbiased method reveals progressive podocyte globotriaosylceramide accumulation and loss with age in females with Fabry disease. *Kidney Int*. 2022;102(1):173-182. doi:10.1016/j.kint.2022.03.023

4- Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):86-94. doi:10.1016/j.ymgme.2019.03.010

5- van der Veen SJ, Körver S, Hirsch A, et al. Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):163-169. doi:10.1016/j.ymgme.2021.12.004

6- Najafian B, Svarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2011;79(6):663-670. doi:10.1038/ki.2010.484

7- Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1470-1479. doi:10.2215/CJN.01820217

8- Braun F, Abed A, Sellung D, et al. Accumulation of α -synuclein mediates podocyte injury in Fabry nephropathy. *J Clin Invest*. 2023;133(11):e157782. Published 2023 Jun 1. doi:10.1172/JCI157782

9- Lenders M, Stappers F, Brand E. In Vitro and In Vivo Amenability to Migalastat in Fabry Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;19:24-34. Published 2020 Aug 20. doi:10.1016/j.omtm.2020.08.012

10- Pisani A, Wilson KM, Batista JL, et al. Clinical outcomes in patients switching from agalsidase beta to migalastat: A Fabry Registry analysis [published correction appears in *J Inher Metab Dis*. 2025 Mar;48(2):e70023. doi: 10.1002/jimd.70023.]. *J Inher Metab Dis*. 2024;47(5):1080-1095. doi:10.1002/jimd.12773

11- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657.

12- Ferkh A, Tjahjadi C, Stefani L, Geenty P, Byth K, De Silva K, Boyd AC, Richards D, Mollee P, Korczyk D, Taylor MS, Kwok F, Kizana E, Ng ACT, Thomas L. Cardiac "hypertrophy" phenotyping: differentiating aetiologies with increased left ventricular wall thickness on echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 3;10:1183485. doi: 10.3389/fcvm.2023.1183485. PMID: 37465456; PMCID: PMC10351962.

13- Augusto JB, Davies RH, Bhuva AN, Knott KD, Seraphim A, Alfarih M, Lau C, Hughes RK, Lopes LR, Shiwani H, Treibel TA, Gerber SE, Hamilton-Craig C, Ntusi NAB, Pontone G, Desai MY, Greenwood JP, Swoboda PP, Captur G, Cavalcante J, Bucciarelli-Ducci C, Petersen EL, Schelbert E, Manisty C, Moon JC. Diagnosis and risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning wall thickness

measurement: a comparison with human test-retest performance. *Lancet Digit Health*. 2021 Jan;3(1):e20-e28. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30267-3. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33735065.

14- Shiwani H, Davies RH, Topriceanu CC, Ditaranto R, Owens A, Raman B, Augusto J, Hughes RK, Torlasco C, Dowsing B, Artico J, Joy G, Miranda I, Witschey W, Rodriguez-Palomares JF, Badia-Molins C, Crotti L, Cortina-Borja M, Chuang ML, Kwong RY, Kramer CM, Manning W, Ho CY, Kellman P, Hughes AD, Biagini E, Mohiddin S, Lopes L, Litt H, Ferrari VA, Captur G, Moon JC; PRECISION-HCM Collaborative. Demographic-Based Personalized Left Ventricular Hypertrophy Thresholds for Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Feb 25;85(7):685-695. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.082. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39772357.

15- Monda E, Bakalakos A, Cannie D, O'Mahony C, Syrris P, Kaski JP, Limongelli G, Elliott PM. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2024 Jun;12(6):1101-1111. doi: 10.1016/j.jchf.2024.02.012. Epub 2024 Apr 3. PMID: 38573261.

16- Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R, Di Nicola F, Parisi V, Lombardo A, Spinelli L, Biagini E, Pieroni M, Pisani A, Crea F, Iaccarino G, Limongelli G, Olivetto I, Graziani F. Prognostic Implications of the Extent of Cardiac Damage in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Oct 10;82(15):1524-1534. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.026. PMID: 37793750.

17- Di Risi T, Vinciguerra R, Cuomo M, et al. DNA methylation impact on Fabry disease. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):24. Published 2021 Feb 2. doi:10.1186/s13148-021-01019-3

18- Fang JY, Ayyadurai S, Pybus AF, Sugimoto H, Qian MG. Exploring the diagnostic potential of miRNA signatures in the Fabry disease serum: A comparative study of automated and manual sample isolations. *PLoS One*. 2024;19(10):e0301733. Published 2024 Oct 28. doi:10.1371/journal.pone.0301733.

19- Živná M, Lenders M, Kmoch S. Lysosomal Storage-Independent Fabry Disease Variants with α -Galactosidase A Misprocessing-Induced ER Stress and the Unfolded Protein Response. *Nephron*. Published online March 20, 2025. doi:10.1159/000545388

The Sanofi logo is displayed in a bold, black, lowercase sans-serif font. The letter 's' is unique, featuring a small purple dot at its top left and another at its bottom left. The letter 'i' also has a small purple dot at its top right. The background of the page is a gradient from light blue at the top to white at the bottom, with a white silhouette of a city skyline at the top.

Este material está dirigido exclusivamente a profesionales de la salud que prescriben y dispensan, con el propósito de brindar información científica y educativa. Cualquier mención de indicación OFF LABEL tiene 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 por la Autoridad Regulatoria Local. Más información disponible a petición: **México:** Sanofi – Aventis de México S.A. de C.V. – Avenida Real de Mayorazgo N° 130, Torre M, Piso 25, Colonia Xoco, Alcaldía Benito Juárez, Código postal 03330, Ciudad de México, México. Teléfono: 55 2586 4400, www.sanofi.com.mx **Colombia:** Sanofi Aventis de Colombia S.A. – Transversal 23 N° 97 - 73, Edificio City Business, Piso 9, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono (57) 601 621 4400, www.sanofi.com.co **Argentina:** Sanofi Aventis Argentina S.A. – Tucumán 1, Piso 4, C1049AAA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Teléfono (011) 4732500, www.sanofi.com.ar **Chile:** Sanofi Aventis de Chile S.A. – Av. Presidente Riesco 5435, of.1802, Las Condes, Santiago de Chile. Tel: 56 2 3340 8400 2025 – Todos los derechos reservados. M
MAT-AR-2502233 V1.0 12/08/2025