



# Sesión clínica

Julia Rodríguez González

Luis Arto Millán

11 de septiembre de 2024

Varón, 63 años ...

Antecedentes (1)

- NAMC
- No hábitos tóxicos
- Profesión: mecánico
- Pareja estable sin hijos
- FRCV: HTA desde los 48 años.
- ERC E3
- Linfedema MID de varios años de evolución valorado por Cirugía Vascular en año 2017 realizando Doppler MID descartando TVP
- Intervenciones quirúrgicas: apendicectomía, miopía, estenosis de canal lumbar.

Varón, 63 años ...

Antecedentes (2):  
cardiológicos

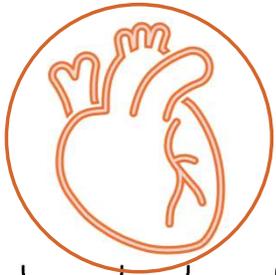
- Episodios de FA paroxística (desde 2010) → CVE en diversas ocasiones por síntomas. Intento de tto con amiodarona → hipotiroidismo (52 años)
- Cardiopatía isquémica. IAMCEST (abril 2014) con episodio de TV/FV → desfibrilación externa.
  - Coronariografía: lesión en DA media del 90% → ACP + stent fármaco-activo con éxito.
  - Cardio-RMN: infarto transmural en región septal medio-apical y ápex con extensión a región ínfero-apical, hipertrofia parietal asimétrica de predominio septo-basal (máximo 24 mm), con dilatación significativa del VI, acinesia segmentaria y FE global conservada (64%), no isquemia inducible tras adenosina, fibrosis intramiocárdica discreta en región ánterolateral. Dados sus antecedentes cardiovasculares se decidió implantar DAI.

Varón, 63 años ...

Antecedentes (3)

- ACVA isquémico (marzo/18) en la cápsula interna de etiología cardioembólica por fibrilación auricular. TAC craneal con lesión hipodensa en cápsula interna izquierda compatible con infarto isquémico subagudo. No secuelas. Al alta anticoagulación con Apixabán.
- Tratamiento habitual: Carvedilol 12,5 mg c/12 h, Enalapril 20 mg c/24h, Apixabán 5 mg c/12h, Pantoprazol 40 mg c/24h, Rosuvastatina 5 mg c/24h, Furosemida 40 mg c/24h
- Antecedentes familiares: Madre muerte súbita a los 66 años , ACVA a los 63 años. Tiene 3 hermanos, una hermana mayor HTA, y 2 hermanos menores sanos sin cardiopatía.

# Enfermedad actual



Disnea de moderados esfuerzos estable. Ortopnea de dos almohadas. Edemas en miembros inferiores de predominio derecho estables



Episodios de dolor abdominal difusos desde la infancia autolimitados. Alternancia entre estreñimiento y diarreas.



Acroparestesias en miembros superiores. Hipoacusia de predominio derecho y tinnitus. No cefalea ni otra clínica neurológica



# Exploración física



TA 128/69 mmHg, FC 50 lpm, afebril, peso 97 kg, talla 178 cm, IMC: 30.6 (obesidad grado I) Consciente, orientado, normocoloreado



ACP: MVC, tonos cardíacos rítmicos sin soplos



Abdomen: blando, depresible, no masas ni megalias, peristaltismo presente.



Extremidades: edemas en MMII, linfedema MID, pulsos pedios presentes.



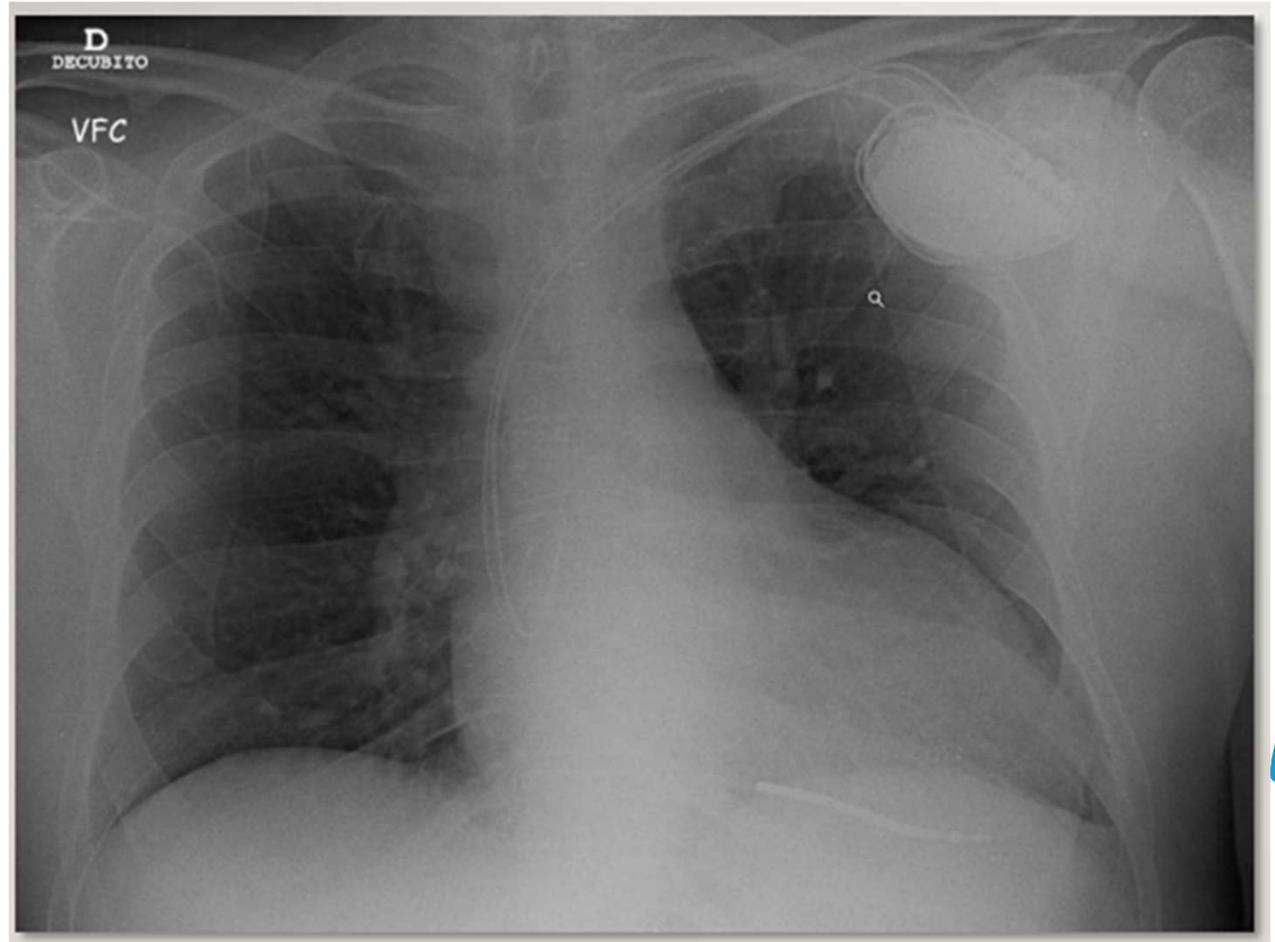
Neurológico: normal.



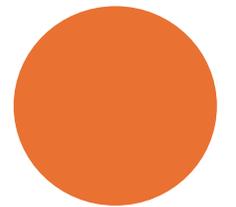
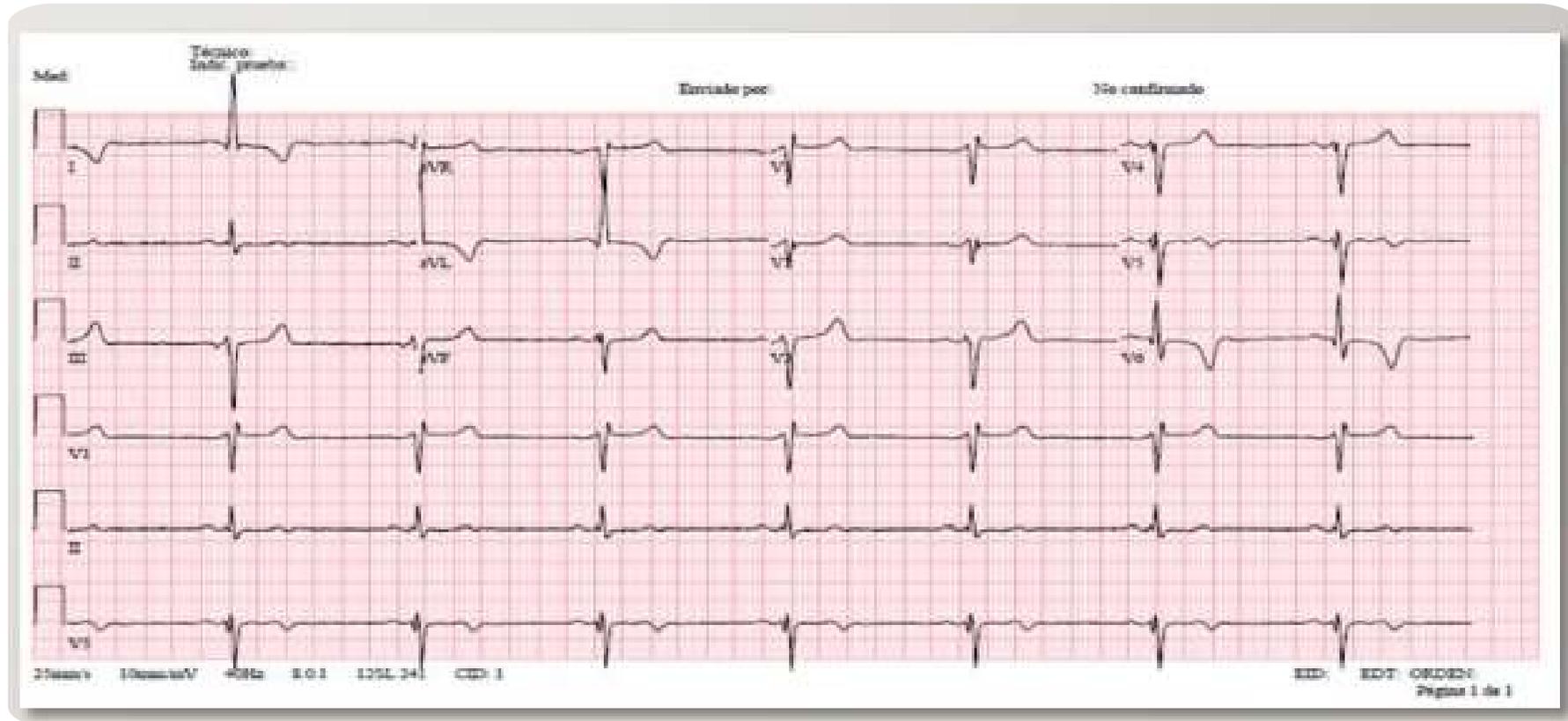
## Pruebas complementarias: Analítica

- Hemograma: leucocitos 6750 (fórmula normal). Hb 12.6 (índices normales), plaquetas 128000.
- Bioquímica: glucosa 135, urea 81, ácido úrico 9.9, Cr 2.41, FG 29, proteínas totales 5.8, perfil hepático, lipídico y iones normales. Fe 76, transferrina 191, IST 28%, ferritina 97. Fólico 5.50, vitamina B 12 218. TSH 3.38. 25OH vitamina D 27.
- Sistemático y sedimento de orina: proteínas 100 mg/dl, 2-5 hematíes/campo, 0-2 leucocitos/campo
- Orina 24 horas: 2.46 g

Pruebas  
complementarias:  
Radiografía de tórax

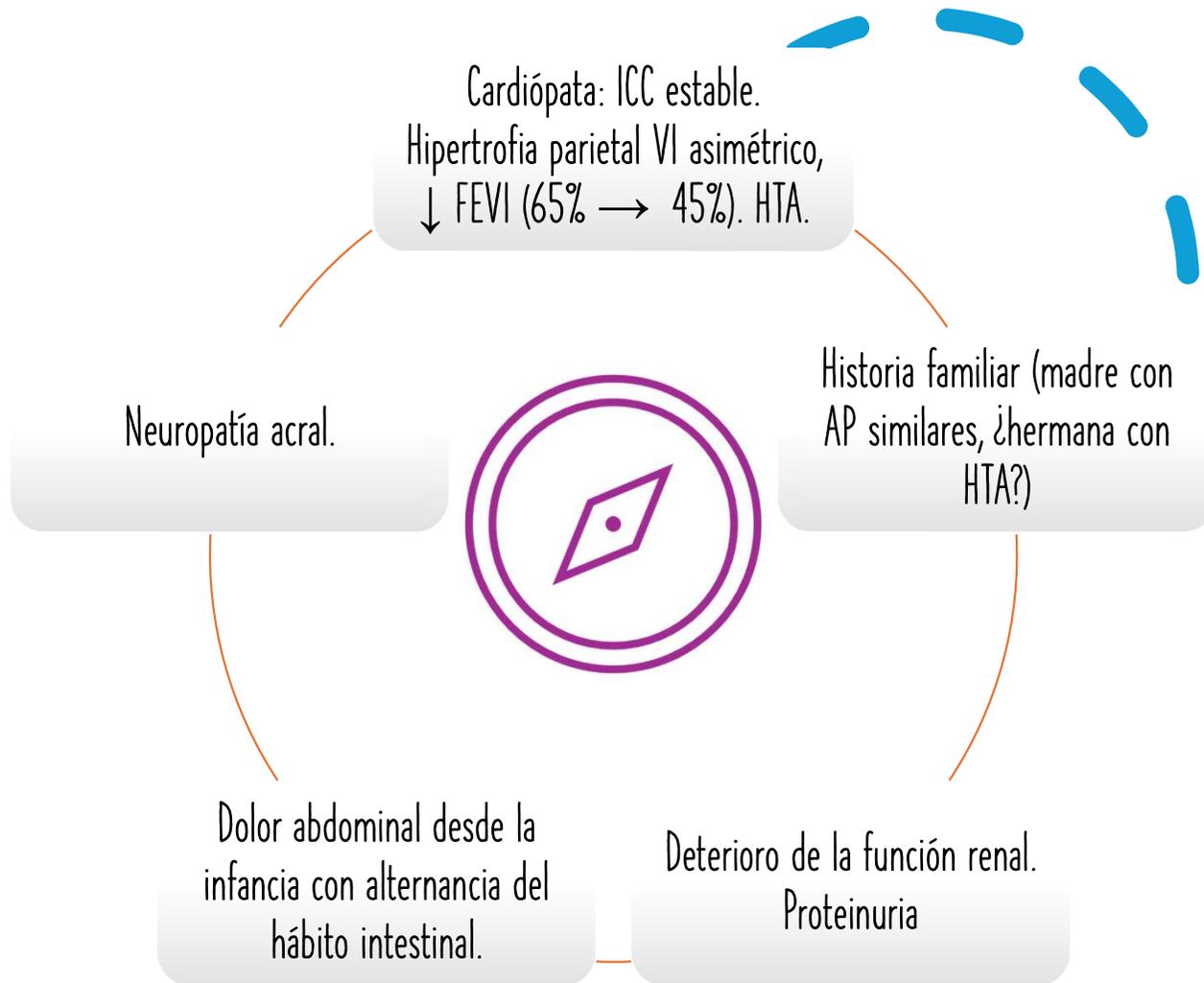


# Pruebas complementarias: ECG



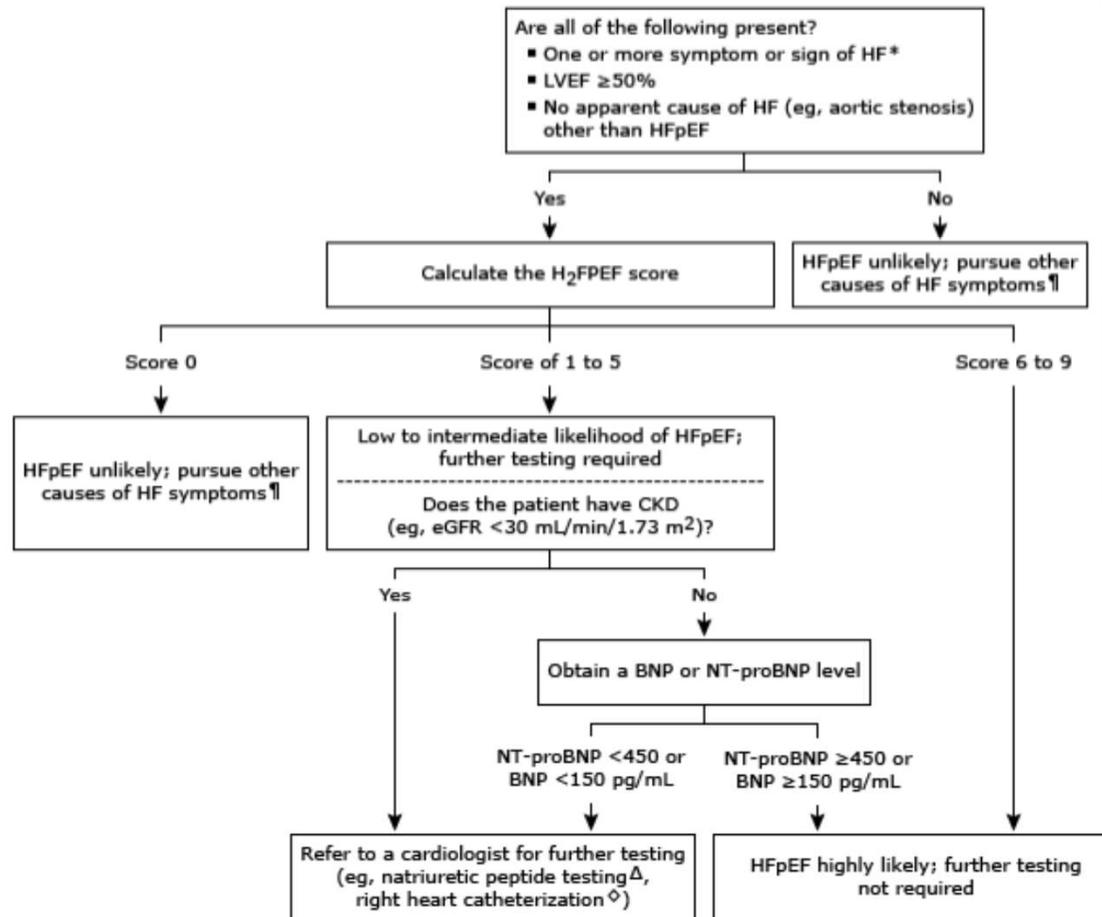
## Pruebas complementarias: Otras

- **Ecografía renal:** riñones con alteración difusa de la ecogenicidad compatible con nefropatía crónica, algún quiste cortical.
- **ETT 2018 :** disfunción sistólica ligera VI. FEVI 45-50%. Alteraciones de la contracción, aquinesia con escara septo-apical y casi todo el casquete apical. **Aumento moderado del espesor parietal del VI** (15 mm) más acusado a nivel **septo-basal** (25 mm). Insuficiencia aórtica moderada, calcio en anillo mitral, fibrosis de velos de válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica (42 mm). Disfunción diastólica grado I. Dilatación moderada de AI (45 ml/m<sup>2</sup>), cavidades derechas normales, no se aprecia IT que permita cálculo de PAPS. No derrame pericárdico, VCI no dilatada, arco aórtico normal



¿Qué tenemos?

## Approach to diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction



Calculation of the H <sub>2</sub> FPEF score	
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	2 points
Hypertensive or treated with $\geq 2$ antihypertensive medications	1 point
Paroxysmal or persistent atrial fibrillation	3 points
Pulmonary artery systolic pressure $> 35$ mmHg by echocardiography	1 point <sup>§</sup>
Age $> 60$ years	1 point
E/e' $> 9$ by echocardiography	1 point <sup>§</sup>

Nuestro paciente: Obesidad (2 puntos) + HTA con 2 fármacos (1 punto) + FA paroxística (3 puntos) + 63 años (1 punto) = 7 puntos

## Differential diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

<b>Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)</b>
HFpEF (contributing factors include hypertension, aging, coronary heart disease, diabetes mellitus, sleep-disordered breathing, chronic kidney disease, and obesity)
<b>Cardiomyopathies with preserved ejection fraction</b>
Restrictive cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"><li>Familial causes include sarcomeric gene mutations, familial amyloidosis (transthyretin [TTR] or apolipoprotein mutation), unknown gene mutation, familial causes of iron overload (hereditary hemochromatosis, hereditary anemias), Fabry disease, glycogen storage disease, desminopathy, and pseudoxanthoma elasticum</li><li>Nonfamilial causes include amyloid (immunoglobulin light chain [AL] or wild-type transthyretin [ATTR]), systemic sclerosis, endomyocardial fibrosis (idiopathic, caused by hypereosinophilic syndrome, or reaction to a drug), carcinoid heart disease, metastatic cancer, radiation, nonfamilial iron overload (eg, acquired iron-loading anemia, high-dietary intake), and drug toxicity (anthracycline)</li></ul>
Hypertrophic cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"><li>Familial causes in addition to sarcomere gene mutations include unknown mutations, glycogen storage disease, lysosomal disease (including Fabry disease), syndromic hypertrophic cardiomyopathy (eg, Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, Friedreich ataxia), and familial amyloidosis (TTR or apolipoprotein mutation)</li><li>Nonfamilial causes include nonfamilial amyloidosis (AL or wild-type ATTR)</li></ul>
Noncompaction cardiomyopathy
<b>Valvular heart disease</b>
Valvular stenosis
Valvular regurgitation
<b>Right heart failure</b>
Pulmonary hypertension
Right ventricular infarction
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
<b>Pericardial disease</b>
Cardiac tamponade
Constrictive pericarditis
Effusive-constrictive pericardial disease
<b>Obstructive lesion in heart or great vessel</b>
Atrial myxoma
Pulmonary vein stenosis
<b>High-output heart failure</b>
<b>Transient left ventricular systolic dysfunction</b>

# ¿Y si hay algo más?

Vamos descartando:

- ⊗ Fallo derecho → Cavidades normales, no IT....
- ⊗ Taponamiento cardiaco → No liquido pericárdico
- ⊗ Estenosis valvular (EAo) → IAo
- ⊗ Mixoma auricular → Cavidades sin ocupación
- ? Estenosis de las venas pulmonares
- ? Pericarditis

# Cardiomiopatías

Genetic	Hematologic/oncologic	Endomyocardial diseases
<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetic hypertrophic cardiomyopathy*<sup>¶</sup></li> <li>Genetic dilated cardiomyopathy<sup>Δ</sup></li> </ul>	<b>Hematologic disorders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukemia<sup>Δ</sup></li> <li>Myeloma</li> <li>Sickle cell anemia<sup>Δ</sup></li> <li>Anemia<sup>Δ</sup></li> <li>Henoch-Schonlein purpura<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Neoplastic diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary neoplasms<sup>¶</sup></li> <li>Metastatic neoplasms<sup>¶</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endomyocardial fibrosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Hyper eosinophilic heart disease (Löffler)<sup>¶</sup></li> <li>Endocardial fibroelastosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> </ul>
Metabolic	Deposits	Inflammatory
<b>Endocrine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acromegaly*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Thyrotoxicosis<sup>Δ</sup></li> <li>Hypothyroidism*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Pheochromocytoma*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul> <b>Familial storage diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glycogen storage diseases*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Refsum disease</li> <li>Niemann-Pick disease</li> <li>Hand-Schuller-Christian disease</li> <li>Fabry disease*<sup>Δ</sup></li> <li>Gangliosidosis</li> <li>Gaucher disease<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Sandhoff disease<sup>Δ</sup></li> <li>Mucopolysaccharidosis<sup>Δ</sup></li> <li>Hunter syndrome</li> <li>Hurler syndrome</li> </ul> <b>Nutritional</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beriberi<sup>Δ</sup></li> <li>Kwashiorkor<sup>Δ</sup></li> <li>Pellagra</li> <li>Selenium deficiency (Keshan disease)<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Other</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypokalemia<sup>Δ</sup></li> <li>Carnitine deficiency<sup>Δ</sup></li> <li>Uremia<sup>Δ</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemochromatosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Oxalosis</li> <li>Ochronosis</li> <li>Amyloid disease<sup>¶</sup></li> </ul> <b>Hereditary familial neurologic and neuromuscular diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressive muscular dystrophy (Duchenne)<sup>Δ</sup></li> <li>Limb-girdle muscular dystrophy (Erb)<sup>Δ</sup></li> <li>Fascioscapulothoracic dystrophy (Landouzy-Dejerine)</li> <li>Humeroperoneal ataxia</li> <li>Friedreich ataxia*</li> <li>Myotonia atrophica (Steinert)<sup>Δ</sup></li> <li>Myasthenia gravis</li> <li>Chronic progressive external ophthalmoplegia (Kearns-Savre)</li> <li>Familial centronuclear myopathy</li> <li>Juvenile progressive spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander)</li> <li>Neurofibromatosis*</li> </ul>	<b>Connective tissue diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rheumatoid heart disease<sup>Δ</sup></li> <li>Ankylosing spondylitis</li> <li>Systemic lupus erythematosus<sup>Δ</sup></li> <li>Scleroderma<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Dermatomyositis<sup>Δ</sup></li> <li>Periarteritis nodosa</li> </ul> <b>Granulomatous</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoid<sup>Δ</sup></li> <li>Wegener granulomatosis<sup>Δ</sup></li> <li>Granulomatous myocarditis<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Other inflammation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giant cell myocarditis<sup>Δ</sup></li> <li>Hypersensitivity myocarditis<sup>Δ</sup></li> </ul>

Infectious		Toxins and drugs
<b>Bacterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diphtheria*</li> <li>Tuberculosis*</li> <li>Typhoid fever*</li> <li>Rheumatic fever*</li> <li>Scarlet fever*</li> <li>Meningococcal*</li> <li>Pneumococcal</li> <li>Gonococcal</li> <li>Brucellosis</li> <li>Tetanus</li> <li>Melioidosis</li> <li>Tularemia</li> <li>Pertussis</li> </ul> <b>Spirochetal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Syphilis</li> <li>Leptospirosis*</li> <li>Lyme disease*</li> </ul> <b>Rickettsial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Typhus</li> <li>Rocky mountain spotted fever*</li> <li>Q fever</li> </ul> <b>Viral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parvovirus B19*</li> <li>Human herpesvirus 6*</li> <li>Poliomyelitis*</li> <li>Influenza*</li> <li>Mumps*</li> <li>Rubella*</li> <li>Rubeola*</li> <li>Variola*</li> <li>Varicella*</li> <li>Epstein-Barr*</li> <li>Coxsackievirus*</li> <li>Echovirus*</li> <li>Cytomegalovirus*</li> <li>Hepatitis*</li> <li>Rabies*</li> <li>Mycoplasma*</li> <li>Psittacosis*</li> <li>Herpes</li> <li>Encephalitis</li> <li>Arboviruses*</li> </ul>	<b>Mycotic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Actinomycosis</li> <li>Blastomycosis</li> <li>Moniliasis</li> <li>Aspergillosis</li> <li>Histoplasmosis*</li> <li>Coccidiomycosis</li> <li>Cryptococcosis*</li> <li>Candidiasis</li> </ul> <b>Protozoal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>South American trypanosomiasis*</li> <li>African trypanosomiasis*</li> <li>Toxoplasmosis*</li> <li>Malaria</li> <li>Amebiasis</li> <li>Leishmaniasis</li> <li>Balantidiasis</li> <li>Sarcosporidiosis</li> </ul> <b>Helminthic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trichiniasis*</li> <li>Echinococcosis</li> <li>Schistosomiasis*</li> <li>Ascariasis</li> <li>Heterophyiasis</li> <li>Filariasis</li> <li>Paragonimiasis</li> <li>Strongyloidiasis</li> <li>Cysticercosis</li> <li>Visceral larva migrans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amphetamine*</li> <li>Antimony</li> <li>Arsenic*</li> <li>Carbon monoxide</li> <li>Carbon tetrachloride</li> <li>Catecholamines*</li> <li>Cobalt*</li> <li>Cocaine*</li> <li>Emetine</li> <li>Ethyl alcohol*</li> <li>Lithium</li> <li>Lead</li> <li>Methysergide</li> <li>Phenothiazine drugs</li> <li>Phosphorus*</li> <li>Tricyclic antidepressants</li> <li>Zidovudine*</li> </ul>
		Cancer therapies
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Anthracyclines*</li> <li>Cyclophosphamide</li> <li>Immune checkpoint inhibitors</li> <li>Radiation</li> <li>HER-2 targeted monoclonal antibodies (eg, trastuzumab)</li> <li>Proteasome inhibitors (eg, carfilzomib)</li> <li>MEK inhibitors (eg, trametinib)</li> <li>Selective VEGF inhibitors (eg, sunitinib)</li> <li>Osimertinib</li> <li>Ibrutinib</li> <li>CAR-T cell therapy</li> <li>Mitomycin</li> <li>Aflibercept</li> </ul>

# Cardiomiopatías

Genetic	Hematologic/oncologic	Endomyocardial diseases
<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetic hypertrophic cardiomyopathy*<sup>¶</sup></li> <li>Genetic dilated cardiomyopathy<sup>Δ</sup></li> </ul>	<b>Hematologic disorders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukemia<sup>Δ</sup></li> <li>Myeloma</li> <li>Sickle cell anemia<sup>Δ</sup></li> <li>Anemia<sup>Δ</sup></li> <li>Henoch-Schonlein purpura<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Neoplastic diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary neoplasms<sup>¶</sup></li> <li>Metastatic neoplasms<sup>¶</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endomyocardial fibrosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Hyper eosinophilic heart disease (Löffler)<sup>¶</sup></li> <li>Endocardial fibroelastosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> </ul>
Metabolic	Deposits	Inflammatory
<b>Endocrine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acromegaly*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Thyrotoxicosis<sup>Δ</sup></li> <li>Hypothyroidism*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Pheochromocytoma*<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul> <b>Familial storage diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glycogen storage diseases*<sup>Δ</sup></li> <li>Refsum disease</li> <li>Niemann-Pick disease</li> <li>Hand-Schuller-Christian disease</li> <li>Fabry disease*<sup>Δ</sup></li> <li>Gangliosidosis</li> <li>Gaucher disease<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Sandhoff disease<sup>Δ</sup></li> <li>Mucopolysaccharidosis<sup>Δ</sup></li> <li>Hunter syndrome</li> <li>Hurler syndrome</li> </ul> <b>Nutritional</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beriberi<sup>Δ</sup></li> <li>Kwashiorkor<sup>Δ</sup></li> <li>Pellagra</li> <li>Selenium deficiency (Keshan disease)<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Other</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypokalemia<sup>Δ</sup></li> <li>Carnitine deficiency<sup>Δ</sup></li> <li>Uremia<sup>Δ</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemochromatosis<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Oxalosis</li> <li>Ochronosis</li> <li>Amyloid disease<sup>¶</sup></li> </ul> <b>Hereditary familial neurologic and neuromuscular diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressive muscular dystrophy (Duchenne)<sup>Δ</sup></li> <li>Limb-girdle muscular dystrophy (Erb)<sup>Δ</sup></li> <li>Fascioscapulothoracic dystrophy (Landouzy-Dejerine)</li> <li>Humeroperoneal ataxia</li> <li>Friedreich ataxia*</li> <li>Myotonia atrophica (Steinert)<sup>Δ</sup></li> <li>Myasthenia gravis</li> <li>Chronic progressive external ophthalmoplegia (Kearns-Savre)</li> <li>Familial centronuclear myopathy</li> <li>Juvenile progressive spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander)</li> <li>Neurofibromatosis*</li> </ul>	<b>Connective tissue diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rheumatoid heart disease<sup>Δ</sup></li> <li>Ankylosing spondylitis</li> <li>Systemic lupus erythematosus<sup>Δ</sup></li> <li>Scleroderma<sup>¶</sup><sup>Δ</sup></li> <li>Dermatomyositis<sup>Δ</sup></li> <li>Periarteritis nodosa</li> </ul> <b>Granulomatous</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoid<sup>Δ</sup></li> <li>Wegener granulomatosis<sup>Δ</sup></li> <li>Granulomatous myocarditis<sup>Δ</sup></li> </ul> <b>Other inflammation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giant cell myocarditis<sup>Δ</sup></li> <li>Hypersensitivity myocarditis<sup>Δ</sup></li> </ul>

Infectious		Toxins and drugs
<b>Bacterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diphtheria*</li> <li>Tuberculosis*</li> <li>Typhoid fever*</li> <li>Rheumatic fever*</li> <li>Scarlet fever*</li> <li>Meningococcal*</li> <li>Pneumococcal</li> <li>Gonococcal</li> <li>Brucellosis</li> <li>Tetanus</li> <li>Melioidosis</li> <li>Tularemia</li> <li>Pertussis</li> </ul> <b>Spirochetal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Syphilis</li> <li>Leptospirosis*</li> <li>Lyme disease*</li> </ul> <b>Rickettsial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Typhus</li> <li>Rocky mountain spotted fever*</li> <li>Q fever</li> </ul> <b>Viral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parvovirus B19*</li> <li>Human herpesvirus 6*</li> <li>Poliomyelitis*</li> <li>Influenza*</li> <li>Mumps*</li> <li>Rubella*</li> <li>Rubeola*</li> <li>Variola*</li> <li>Varicella*</li> <li>Epstein-Barr*</li> <li>Coxsackievirus*</li> <li>Echovirus*</li> <li>Cytomegalovirus*</li> <li>Hepatitis*</li> <li>Rabies*</li> <li>Mycoplasma*</li> <li>Psittacosis*</li> <li>Herpes</li> <li>Encephalitis</li> <li>Arboviruses*</li> </ul>	<b>Mycotic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Actinomycosis</li> <li>Blastomycosis</li> <li>Moniliasis</li> <li>Aspergillosis</li> <li>Histoplasmosis*</li> <li>Coccidiomycosis</li> <li>Cryptococcosis*</li> <li>Candidiasis</li> </ul> <b>Protozoal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>South American trypanosomiasis*</li> <li>Toxoplasmosis*</li> <li>Malaria</li> <li>Amebiasis</li> <li>Leishmaniasis</li> <li>Balantidiasis</li> <li>Sarcosporidiosis</li> </ul> <b>Helminthic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trichiniasis*</li> <li>Echinococcosis</li> <li>Schistosomiasis*</li> <li>Ascariasis</li> <li>Heterophyiasis</li> <li>Filariasis</li> <li>Paragonimiasis</li> <li>Strongyloidiasis</li> <li>Cysticercosis</li> <li>Visceral larva migrans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amphetamine*</li> <li>Antimony</li> <li>Arsenic*</li> <li>Carbon monoxide</li> <li>Carbon tetrachloride</li> <li>Catecholamines*</li> <li>Cobalt*</li> <li>Cocaine*</li> <li>Emetine</li> <li>Ethyl alcohol*</li> <li>Lithium</li> <li>Lead</li> <li>Methysergide</li> <li>Phenothiazine drugs</li> <li>Phosphorus*</li> <li>Tricyclic antidepressants</li> <li>Zidovudine*</li> </ul>
		Cancer therapies
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Anthracyclines*</li> <li>Cyclophosphamide</li> <li>Immune checkpoint inhibitors</li> <li>Radiation</li> <li>HER-2 targeted monoclonal antibodies (eg, trastuzumab)</li> <li>Proteasome inhibitors (eg, carfilzomib)</li> <li>MEK inhibitors (eg, trametinib)</li> <li>Selective VEGF inhibitors (eg, sunitinib)</li> <li>Osimertinib</li> <li>Ibrutinib</li> <li>CAR-T cell therapy</li> <li>Mitomycin</li> <li>Aflibercept</li> </ul>

# Cardiomiopatías

## Restrictivas

- Familiares
  - Mutaciones de los genes del sarcómero
  - Amiloidosis familiar (TTR o Apolipoproteína)
  - Hemocromatosis o anemia hereditaria
  - Enfermedades de depósito (Fabry, depósito glucógeno)
  - Desmiopatía
- No familiares
  - Amiloidosis (AL, TTR)
  - EM
  - Neoplasias (Enfermedad carcinoide, metástasis..)
  - Anemia ferropénica o ingesta alta de hierro
  - Radiación o tóxicos (antraciclina)

## Hipertróficas

- Familiares
  - Enfermedad de Fabry.
  - Enfermedad por depósito de glucógeno.
  - Síndrome de miocardiopatía hipertrófica (Noonan, LEOPARD, Ataxia de Friedrich).
  - Amiloidosis familiar.
- No familiares
  - Amiloidosis no familiar (AL o ATTR).

# Cardiomiopatías

## Restrictivas

- Familiares
  - Mutaciones de los genes del sarcómero
  - Amiloidosis familiar (TTR o Apolipoproteína)
  - Hemocromatosis o anemia hereditaria
  - Enfermedades de depósito (Fabry, depósito glucógeno)
- No familiares
  - Amiloidosis (AL, TTR)
  - EM
  - Neoplasias (Enfermedad carcinoide, metástasis..)
  - Anemia ferropénica o ingesta alta de hierro
  - Radiación o tóxicos (antraciclina)

## Hipertróficas

- Familiares
  - Enfermedad de Fabry.
  - Enfermedad por depósito de glucógeno.
  - Síndrome de miocardiopatía hipertrófica (Noonan, LEOPARD, Ataxia de Friedrich).
  - Amiloidosis familiar.
- No familiares
  - Amiloidosis no familiar (AL o ATTR).

# Dolor abdominal

- Desde la infancia.
- Isquemia crónica mesentérica
- Enfermedad celiaca
- Síndrome del intestino irritable
- Intolerancia a la lactosa
- Enfermedad inflamatoria intestinal



## Causes of diffuse abdominal pain

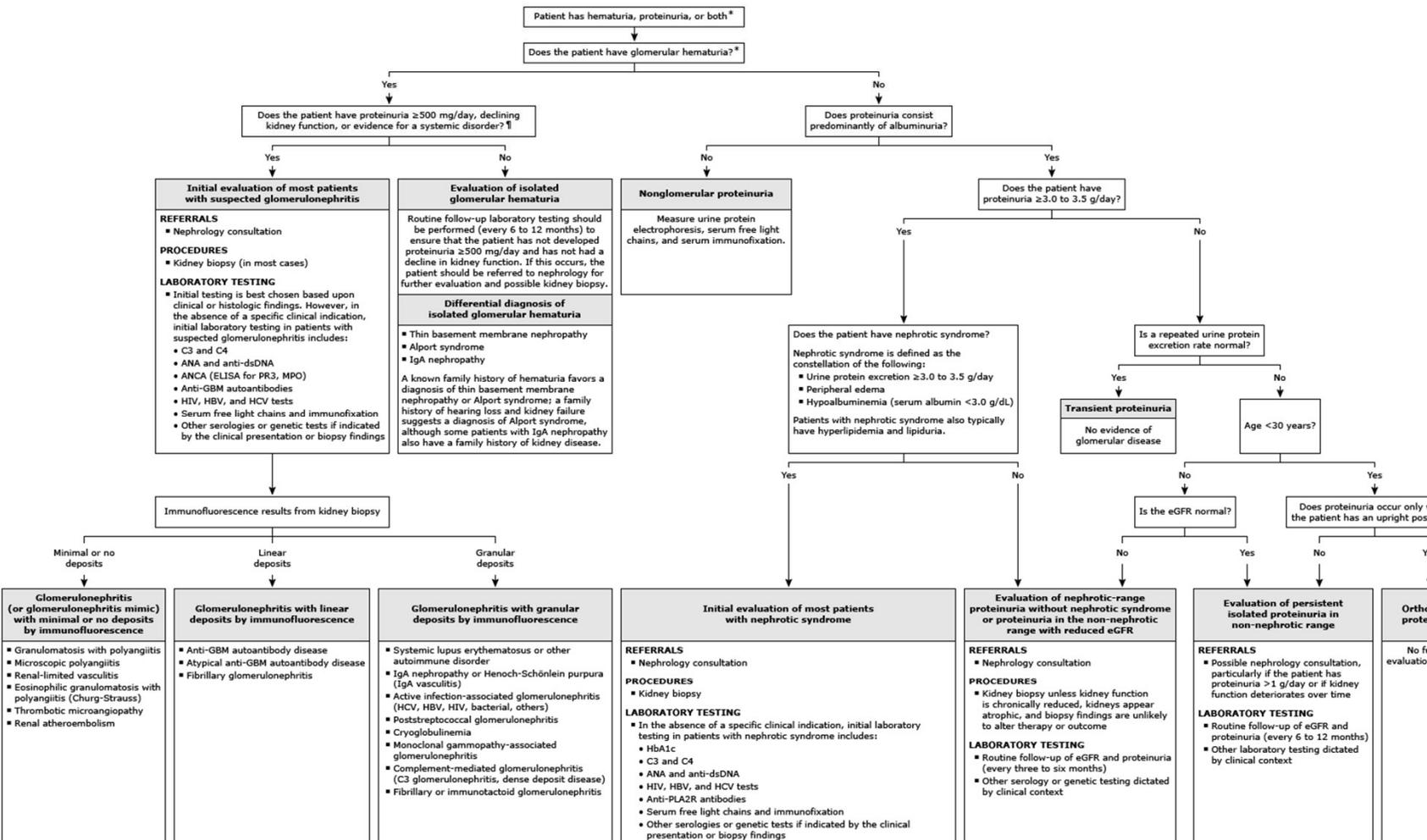
Diffuse/poorly characterized	Clinical features	Comments
Bowel obstruction	Most common symptoms are nausea, vomiting, crampy abdominal pain, and obstipation. Distended, tympanic abdomen with high-pitched or absent bowel sounds.	Multiple etiologies.
Perforation of the gastrointestinal tract	Severe abdominal pain, particularly following procedures.	Can present acutely or in an indolent manner, particularly in immunosuppressed patients.
Acute mesenteric ischemia	Acute and severe onset of diffuse and persistent abdominal pain, often described as pain out of proportion to examination.	May occur from either arterial or venous disease. Patients with aortic dissection can have abdominal pain related to mesenteric ischemia.
Chronic mesenteric ischemia	Abdominal pain after eating ("intestinal angina"), weight loss, nausea, vomiting, and diarrhea.	May occur from either arterial or venous disease.
Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis/Crohn disease)	Associated with bloody diarrhea, urgency, tenesmus, bowel incontinence, weight loss, and fevers.	May have symptoms for years before diagnosis. Associated extraintestinal manifestations (eg, arthritis, uveitis).
Viral gastroenteritis	Diarrhea accompanied by nausea, vomiting, and abdominal pain.	
Spontaneous bacterial peritonitis	Fever, abdominal pain, and/or altered mental status.	Most often in cirrhotic patients with advanced liver disease and ascites.
Dialysis-related peritonitis	Abdominal pain and cloudy peritoneal effluent. Other symptoms and signs include fever, nausea, diarrhea, abdominal tenderness, and rebound tenderness.	Only in peritoneal dialysis patients.
Colorectal cancer	Variable presentation, including obstruction and perforation.	
Other malignancy	Vary depending on malignancy.	
Celiac disease	Abdominal pain in addition to including diarrhea with bulky, foul-smelling, floating stools due to steatorrhea and flatulence.	
Ketoacidosis	Diffuse abdominal pain and nausea and vomiting.	
Adrenal insufficiency	Diffuse abdominal pain and nausea and vomiting.	Patients with adrenal crisis may present with shock and hypotension.
Foodborne illness	Mixture of nausea, vomiting, fever, abdominal pain and diarrhea.	
Irritable bowel syndrome	Chronic abdominal pain with altered bowel habits.	
Constipation		Associated with a variety of neurologic and metabolic disorders, obstruction lesions of the gastrointestinal tract, endocrine disorders, psychiatric disorders, and side effect of medications.
Diverticulosis	May have symptoms of abdominal pain and constipation.	Often an asymptomatic and incidental finding on colonoscopy or sigmoidoscopy.
Lactose intolerance	Associated with abdominal pain, bloating, flatulence, and diarrhea. Abdominal pain may be cramping in nature.	



Nefropatía +  
proteinuria en rango  
no nefrótico

- 
- Glomerular (macromoléculas, albúmina)
  - Tubular (proteínas de bajo peso molecular, cadenas ligeras)
  - Postrenal (proteínas de bajo peso molecular, IgA o IgG)
  - Por reflujo (una única proteína)

# Overview of the evaluation and differential diagnosis of glomerular disease



## Differential diagnosis of nephrotic syndrome according to biopsy findings

- PODOCYTOPATHIES** (minimal change disease or FSGS)
- Primary minimal change disease
  - Primary FSGS
  - Infection – HIV
  - Drugs/toxins – NSAIDs, interferon, pamidronate, lithium, vaccines, envenomation
  - Malignancy – Hodgkin lymphoma, thymoma
  - Genetic – Mutations of nephrin, podocin, etc<sup>o</sup>
- MEMBRANOUS NEPHROPATHY**
- Anti-PLA2R-associated membranous nephropathy
  - Primary membranous nephropathy
  - Autoimmune disorder – Systemic lupus erythematosus
  - Infection – HBV, malaria, syphilis
  - Drugs/toxins – NSAIDs, captopril, penicillamine, gold, mercury, heavy metals
  - Malignancy – Solid organ tumors
- MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS**
- Autoimmune disorder – Systemic lupus erythematosus, acquired C3 glomerulopathy, other
  - Infection – HCV, chronic bacterial infections (eg, endocarditis)
  - Malignancy – Neoplasms associated with a monoclonal gammopathy
  - Genetic – C3 glomerulopathy due to inherited defects in alternative complement cascade
  - Thrombotic microangiopathy (mimics membranoproliferative pattern)
- DEPOSITION DISEASES**
- Diabetes mellitus
  - Amyloidosis (AL, AA, and others)
  - Monoclonal deposition disease (immunoglobulin deposition disease, immunotactoid GN)
  - Nodular glomerulosclerosis associated with heavy smoking
- OTHER LESIONS**
- Alport syndrome
  - APOL1-associated nephropathy
  - Fabry disease
  - Nail-patella syndrome
  - Partial lipodystrophy
  - Preeclampsia

## Differential diagnosis of persistent non-nephrotic glomerular proteinuria

- SECONDARY FSGS**
- Due to an adaptive response to glomerular hyperfiltration or glomerular hypertension (eg, as a result of diabetes, reduced nephron mass)
  - Healing from a prior inflammatory or other injury (eg, as a result of prior interstitial nephritis or lupus nephritis)
  - Podocyte injury caused by infection, drugs, or toxins
- EARLY OR MILD MEMBRANOUS NEPHROPATHY OR DEPOSITION DISEASE**
- GLOMERULONEPHRITIS**
- Occasionally, glomerulonephritis may present with hematuria but without RBC casts or acanthocyturia; the diagnosis could be a mild form of a glomerulonephritis listed elsewhere in this algorithm.
- OTHER LESIONS**
- Fabry disease
- NO STRUCTURAL LESION**
- Some patients with normal eGFR and albuminuria <300 mg/day may have no glomerular lesions; inflammation and endothelial dysfunction may contribute to albuminuria in such patients.

## Causes of hearing loss

Conductive	Sensorineural
<b>Outer-ear causes</b>	<b>Inner-ear causes</b>
Congenital microtia or atresia	Hereditary hearing loss
External otitis	Congenital viral infections
Trauma	Congenital malformations
Squamous cell carcinoma	Presbycusis
Exostosis	Meningitis
Osteoma	Thyrotoxicosis
Psoriasis	Viral cochleitis
Cerumen	Ototoxic drugs
<b>Middle-ear causes</b>	Otologic surgery
Congenital atresia or ossicular chain malformation	Meniere disease
Otitis media	Noise exposure
Cholesteatoma	Barotrauma
Otosclerosis	Penetrating trauma
Tympanic membrane perforation	Acoustic neuroma
Temporal bone trauma	Meningioma
Glomus tumors	Autoimmune disease
	Multiple sclerosis
	Cerebrovascular ischemia
	Arnold-Chiari malformation
	Otosyphilis

## Otros síntomas

### Causas de polineuropatía

Comunes	Menos común	Causas genéticas
Diabetes mellitus	Uremia	CMT
Enfermo crítico	Enfermedad del tejido conectivo	Síndrome de Dejerine- Sottas
Carcinoma	Hipoglucemia/corrección aguda de la hiperglucemia	Polineuropatías amiloides hereditarias
<b>Raros</b>	Deficiencia de VitB12	Neuropatía sensorial tipo 1
Porfiria (4 tipos)	Hepatopatía crónica	Neuropatía porfírica
CBP	Síndromes malabsortivos	Enfermedad de Fabry
Amiloidosis primaria	VIH	Neuropatía sensorial hereditaria
Hipotiroidismo	Enfermedad de Lyme	Enfermedad de Refsum
EPOC	Linfoma	Ataxia-telangectasia
Acromegalia	Esclerosis múltiple	Ataxia de Friedrich
Crioglobulinemia	Déficit de IgA, IgG o IgM	

# Impresión diagnóstica

## Enfermedad de Fabry

- Hipoacusia (uni o bilateral) y tinnitus.
- Acroparestesias (neuropatía periférica de fibra fina)
- Síntomas GI: Alternancia del hábito intestinal + dolor abdominal
- ERC con proteinuria
- Hipertrofia VI + valvulopatías (Ao y M)+ arritmias
- Ictus isquémico
- Linfedema
- Hipotiroidismo no inmune.
- ¿Azoospermia?
- Opacidad corneal, hipohidrosis, intolerancia al ejercicio, Clínica neurológica, respiratoria, angioqueratomas...

## Amiloidosis (AL, ATTR)

- Nefropatía con proteinuria (en rango nefrótico), raro en ATTR.
- Miocardiopatía restrictiva (disfunción sistólica + diastólica) + arritmia/bloqueo (raro infarto)
- Neuropatía periférica (de fibra fina)
- Ictus embolígeno
- Disfunción intestinal
- Edema de MMII (IgD)
- Hepatomegalia, macroglosia (o engrosamiento muscular), púrpura, hemorragias, afectación pulmonar...

# ¿Qué podemos hacer?



Ahondar en  
historia clínica de  
la madre.

Buscar otros  
familiares afectos.



Biopsia renal

EMG

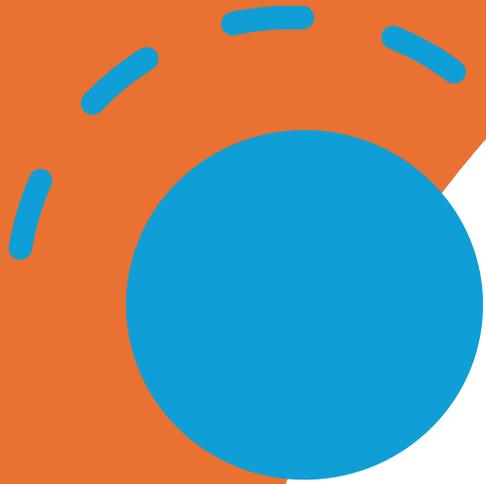
Serologías

Paraproteinemia, Actividad alfa-  
Gal-A

Test genético



Ajustar tto IC:  
añadir iSGLT2.



¡Muchas gracias!

# Bibliografía

- [https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-with-preserved-ejection-fraction-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history\\_widget#H675079040](https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-with-preserved-ejection-fraction-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history_widget#H675079040)
- [https://www.uptodate.com/contents/determining-the-etiology-and-severity-of-heart-failure-or-cardiomyopathy?search=insuficiencia%20card%C3%ADaca%20%20fevi%20reducida&source=search\\_result&selectedTitle=7%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=7#H9](https://www.uptodate.com/contents/determining-the-etiology-and-severity-of-heart-failure-or-cardiomyopathy?search=insuficiencia%20card%C3%ADaca%20%20fevi%20reducida&source=search_result&selectedTitle=7%7E150&usage_type=default&display_rank=7#H9)
- [https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults?search=proteinuria&topicRef=3101&source=see\\_link#H2182240253](https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults?search=proteinuria&topicRef=3101&source=see_link#H2182240253)
- [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy?source=history_widget)
- <https://www.uptodate.com/contents/definition-and-classification-of-the-cardiomyopathies?source=autocomplete&index=0-10&search=cardiomi>
- [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-abdominal-pain?search=dolor%20abdominal&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-abdominal-pain?search=dolor%20abdominal&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

# SESIÓN CLÍNICA 11 SEPTIEMBRE 2024

Dra Julia Rodriguez Gonzalez

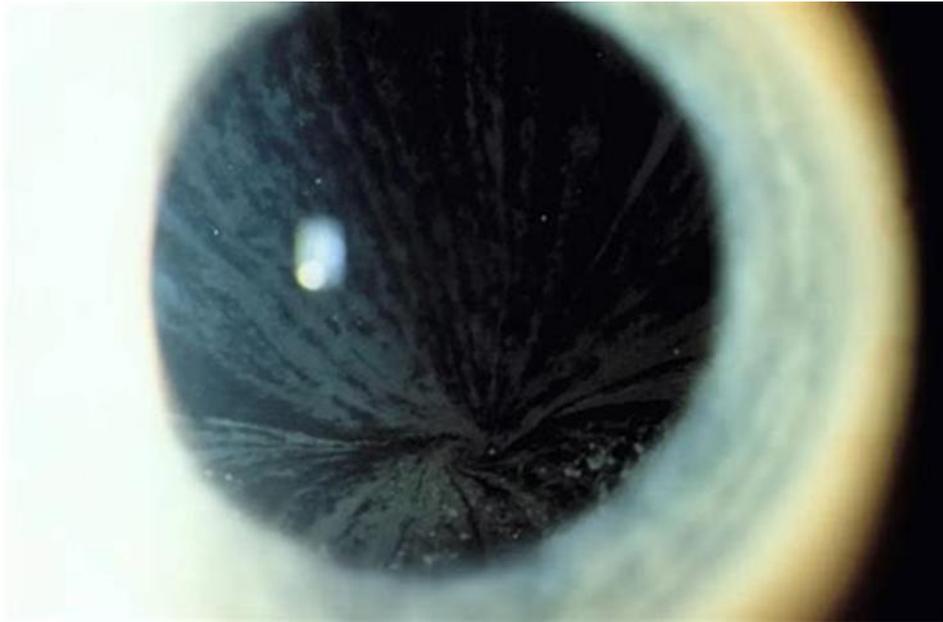
Dr Luis María Arto

Servicio de Medicina Interna

CAULE

ORL: hipoacusia neurosensorial bilateral moderada. Tinnitus

Oftalmología: córnea verticillata



Dermatología: angioqueratomas



# RESULTADOS

- Niveles alfa-galactosidasa: 0.3  $\mu\text{mol/l/h}$  (N: 2.0-11.7)
- Liso-Gb3 plasmática: 74,1 ngr/ml (N< 1,8)
- Estudio genético para E. Fabry: se identifica la mutación c.658C>T p.(Arg220\*) p.R220X. Variante patogénica

# ENFERMEDAD DE FABRY

- Descrita por Johannes Fabry y William Anderson en 1898
- Segunda enfermedad lisosomal más prevalente, tras enfermedad de Gaucher: 1/15000, pero probablemente infradiagnosticada: se observan mutaciones asociadas con las manifestaciones clásicas en 1:22000 a 1:40000 varones, y mutaciones asociadas con la forma atípica (later-onset) en 1:1000 a 1:3000 varones y 1:6000 a 1:40000 mujeres
- Genética: mutaciones en gen GLA (Xq22,1) que codifica enzima alfa galactosidasa – A (identificadas alrededor de mil)
- Transmisión recesiva ligada al cromosoma X, afecta más a hombres (hemicigotos), pero puede afectar a mujeres (heterocigotas), de forma más severa si hay inactivación de X

# FISIOPATOLOGÍA

- Deficiencia en hidrosilasa lisosomal alfa galactosidasa A que cataliza la escisión hidrolítica de la galactosa terminal de las fracciones alfa-galactosilo de glicolípidos como la globotriaosilceramida (Gb3) y las glicoproteínas, con acúmulo de Gb3 en diferentes tejidos, con efectos citotóxicos, proinflamatorios y profibróticos, particularmente en endotelio vascular, músculo liso vascular y pericitos
- Clínicamente significativa por debajo del 30-35%
- Varones con la forma clásica son mutantes nulos, con actividad inferior a 1%
- En mujeres y formas atípicas (later onset) puede haber niveles en el rango inferior de lo normal

# CLINICA

- Forma clásica: predominante en varones
  - los síntomas suelen aparecer en un orden predecible:
    - infancia: acroparestesias, telangiectasias en orejas y conjuntiva, hipohidrosis, intolerancia al ejercicio, náuseas, diarreas, dolor abdominal, fenómeno de Raynaud, anomalías corneales (córnea verticilata)
    - adulto joven: angioqueratomas, telangiectasias cutáneas y conjuntivales, hematuria, albuminuria, cuerpos grasos ovals en orina, náuseas, diarrea, dolor abdominal, fiebre, golpe de calor, proteinuria, cornea verticillata, linfedema
    - 30-40 años: enfermedad cardíaca (HVI, alteraciones del ritmo y conducción, enfermedad valvular, enfermedad coronaria de pequeño vaso), deterioro de la función renal con proteinuria, enfermedad cerebrovascular, neuropatía progresiva de fibra pequeña: acroparestesias, pérdida de sensibilidad calor-frío
    - otras manifestaciones: afectación pulmonar, linfedema, hipotiroidismo no autoinmune, osteoporosis, fatiga crónica, ansiedad, depresión

# CLÍNICA

- Mujeres heterocigotas:
  - desde portadoras asintomáticas hasta forma clásica, por inactivación no aleatoria del cromosoma X
  - afectación cardiaca, cerebrovascular y renal generalmente una década después que en varones
- Variante atípica (later onset):
  - actividad residual ente 2 y 30%.
  - manifestaciones clásicas hacia la 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> década, predominando afectación de un solo sistema, sobre todo corazón
- Variante cardiaca: 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> década, con miocardía hipertrófica, anomalías de la conducción y arritmias
- Variante renal: hemodiálisis entre los 25 y 56 años

# DIAGNÓSTICO

- Sospechar en:
- historia familiar de enfermedad de Fabry
- acroparestesias, angioqueratomas, hipo o anhidrosis, alteraciones corneales características, dolor abdominal, diarrea o náuseas inexplicadas en joven adulto, HVI en adulto joven, arritmias de origen desconocido en jóvenes, ictus de etiología indeterminada a cualquier edad, ERC y/o proteinuria de etiología desconocida, múltiples quistes en seno-pelvis renal, fiebre recurrente de origen desconocido

# DIAGNÓSTICO

- Determinación de alfa galactosidasa A en leucocitos
  - Varones:
    - <3 %: confirmado. Test genético
    - 3-30%: muy probable. Confirmar con test genético; si VSI, biopsia de tejido afectado con demostración de Gb3 elevada
    - > 35%: descartado
  - Mujeres: - test genético
- Determinación de lysoGb3: elevada en varones hemicigotos, y en menor nivel en mujeres heterocigotas. Puede confirmar el diagnóstico en casos con VSI, y sirve como marcador de respuesta a TRE
- Biopsia de tejidos: fibroblastos de piel, riñón

# ESTUDIO FAMILIAR

- Varones: determinación enzimática y/o estudio genético
- Mujeres: test genético
- Prenatal: amniocentesis (16 semanas) o biopsia de vellosidades coriónicas (9 semanas)

# TRATAMIENTO

- Terapia de reemplazo enzimático (TRE): agalsidasa alfa (Replagal) y beta(Fabrazyme), pegunigalsidasa alfa (Elfabrio)
- Chaperonas farmacológicas: migalastat (Galafold)
- Tratamiento sintomático: manejo del dolor, control de la insuficiencia renal y cardiaca
- Terapias futuras: terapia génica

# PRONÓSTICO

- Variable según gravedad e inicio de tratamiento:
  - en varones con forma clásica no tratados, supervivencia media 50 años; en mujeres, 70 años
  - con tratamiento, mejoría de 10-20 años
  - mortalidad por enfermedad cardiovascular 50%, enfermedad cerebrovascular 12.5%, enfermedad renal 10%

