



Original

Aportación de la resonancia magnética al diagnóstico de la afectación cardiaca en la enfermedad de Fabry

Viviana M. Serra^a, Miguel Angel Barba^d, Roser Torrá^b, Leopoldo Pérez De Isla^a, Mónica López^c, Andrea Calli^a, Gisela Feltes^a, Joan Torras^e, Victor Valverde^f y José L. Zamorano^{a,*}

^a Unidad de Imagen Cardiovascular, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Departamento de Nefrología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

^c Departamento de Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid, España

^d Departamento de Medicina Interna, Hospital General Albacete, España

^e Departamento de Nefrología, Hospital Bellvitge, Barcelona, España

^f Departamento de Nefrología, Hospital General de Elda, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2009

Aceptado el 12 de noviembre de 2009

On-line el 4 de junio de 2010

Palabras clave:

Doppler tisular

Resonancia magnética

Enfermedad de Fabry

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria con manifestaciones clínicas multisistémicas.

El diagnóstico suele ser tardío, por lo que la afectación orgánica puede ser irreversible. La detección precoz de la enfermedad, en especial la afectación cardiaca, es crucial para que los pacientes puedan beneficiarse del tratamiento de reemplazo enzimático.

El objetivo de este estudio fue valorar si la resonancia magnética con secuencia de realce tardío con gadolinio puede ser útil para la detección precoz de la afectación cardiaca.

Pacientes y métodos: Se estudió a 20 pacientes (9 varones) con diagnóstico de EF a quienes se les realizó ecografía, Doppler tisular (DTI) y resonancia magnética.

Se consideró hipertrofia un grosor del septo y la pared posterior mayor o igual a 12 mm. El DTI fue alterado con una velocidad de las ondas sistólicas, las ondas diastólicas tempranas o las ondas diastólicas tardías del anillo septal y lateral menor de 8 cm/s.

Se realizó la resonancia magnética con secuencias de realce tardío con gadolinio.

Resultados: Los pacientes incluidos se dividieron en 3 grupos según los resultados obtenidos: 1) DTI normal, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) 2) DTI alterado, sin HVI 3) DTI alterado e HVI

La resonancia detectó realce tardío en un paciente (DTI alterado e HVI).

Conclusiones: El DTI es la única herramienta de diagnóstico precoz de afectación cardiaca en la EF. La resonancia magnética podría ser de gran valor para la estratificación diagnóstica.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of cardiac magnetic resonance in cardiac involvement of Fabry disease

ABSTRACT

Background and objectives: Fabry disease is a hereditary disorder. Clinical manifestations are multisystemic. The majority of the patients remain undiagnosed until late in life, when alterations could be irreversible.

Early detection of cardiac symptoms is of major interest in Fabry's disease (FD) in order to gain access to enzyme replacement therapy. Echo-Doppler tissular imaging (TDI) has been used as a cardiologic early marker in FD.

Objectives: This study is intended to determine whether the cardiac magnetic resonance is as useful tool as TDI for the early detection of cardiac affection in FD.

Patients and methods: Echocardiography, tissue Doppler and Cardio magnetic resonance was performed in 20 patients with confirmed Fabry Disease.

Left ventricular hypertrophy was defined as septum and left ventricular posterior wall thickness ≥ 12 mm.

An abnormal TDI velocity was defined as (Sa), (Ea) and/or (Aa) velocities < 8 cm/s at either the septal or lateral corner.

Keywords:

Tissue Doppler

Magnetic resonance

Fabry cardiomyopathy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlzamorano@vodafone.es (J.L. Zamorano).

Late phase gadolinium-enhanced images sequences were obtained using magnetic resonance.

Results: Twenty patients included in the study were divided into three groups: 1. Those without left ventricular hypertrophy nor tissue Doppler impairment 2. Those without left ventricular hypertrophy and tissue Doppler impairment 3. Those with left ventricular hypertrophy and Tissue Doppler impairment.

Late gadolinium enhancement was found in only one patient, who has already altered DTI and LVH.

Conclusion: Tissue Doppler imaging (TDI) is the only diagnostic tool able to provide early detection of cardiac affectation in patients with FD. Magnetic resonance provides information of the disease severity in patients with LVH, but can not be used as an early marker of cardiac disease in patients with FD. However MRI could be of great value for diagnostic stratification.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Anderson-Fabry (también conocida como enfermedad de Fabry [EF]) se describió por primera vez en 1898. Se trata de un trastorno metabólico ligado al cromosoma X, debido a una alteración en el gen que codifica la enzima alfa galactosidasa A; esta enzima participa en el metabolismo del esfingolípido globotriaosilceramida (Gb3). La deficiencia enzimática provoca la acumulación de Gb3 en el lisosoma celular, lo que produce daños en los tejidos y los órganos. El gen que codifica la enzima se encuentra en la región q22.1 del cromosoma X. La enfermedad se puede presentar tanto en hombres como en mujeres con la misma sintomatología e intensidad, si bien en las mujeres la afectación suele aparecer más tardíamente^{1,2}.

Aunque el inicio de los síntomas aparece ya en la infancia, estos suelen infravalorarse o diagnosticarse erróneamente, por lo que en ausencia de antecedentes familiares, la mayoría de los casos no se diagnostican hasta la edad adulta, cuando la afectación puede ser irreversible.

La afectación cardíaca, junto con la renal y la cerebrovascular son las principales causas de mortalidad en los pacientes con EF³. Por esto, la detección precoz de los síntomas, especialmente los cardíacos, relacionados con la EF es de suma importancia para que los pacientes puedan beneficiarse del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), antes de que exista un deterioro irreversible de la estructura y la función cardíaca.

Los problemas cardíacos más comunes en pacientes con EF incluyen: hipertrofia, retardo de la conducción (acortamiento del intervalo PR o bloqueo aurículo ventricular), arritmias y afectación valvular con engrosamiento de estas⁴. La hipertrofia concéntrica y el remodelado suponen la mayor afectación estructural del ventrículo izquierdo^{5,6}.

La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) se asocia a una mayor frecuencia de signos y síntomas de la EF, independientemente del sexo, la edad y la función renal⁷. El sustrato anatomopatológico muestra vacuolas perinucleares con contenido de Gb3; aunque existen datos que indican que los depósitos de Gb3 contribuyen solo un 1% al aumento de la masa del ventrículo izquierdo, se ha demostrado que el depósito intracitoplasmático de Gb3 actúa como iniciador en el desarrollo de la fibrosis intersticial. Sin embargo, el mecanismo subyacente del desarrollo de la fibrosis es aún desconocido⁸⁻¹⁰.

El TRE ha demostrado su eficacia en esta enfermedad, y sus resultados son mejores cuanto más precozmente se trate al paciente. Por esto, el diagnóstico precoz de la enfermedad es muy importante para iniciar el tratamiento antes de que exista un daño orgánico irreversible.

La ecocardiografía tradicional ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la HVI, así como en el de la disfunción diastólica valorada con el estudio del flujo mitral. Por otra parte, el Doppler tisular (DTI) ha confirmado su utilidad en la detección precoz de las alteraciones cardíacas que preceden el desarrollo de la hipertrofia¹¹.

La resonancia magnética ha demostrado ser útil no solo en el diagnóstico de la HVI, sino en la detección de las anomalías del intersticio a través del realce tardío con gadolinio.

El propósito de este estudio fue determinar si la resonancia magnética podía ser de utilidad para el diagnóstico precoz de la afectación cardíaca en la EF al compararla con los métodos ecocardiográficos.

Métodos

Diseño del estudio

Se estudió a 20 pacientes con diagnóstico confirmado de EF en los que se determinó la presencia o no de hipertrofia mediante resonancia magnética y ecocardiografía o alteración de las velocidades de las ondas sistólicas (Sa), las ondas diastólicas tempranas (Ea) y las ondas diastólicas tardías (Aa) del DTI. Las mediciones se realizaron en el Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Se consideró hipertrofia un grosor del septo y la pared posterior mayor de 12 mm.

Se consideraron alteraciones en la velocidad del DTI cuando la velocidad de las ondas Sa, Ea o Aa del anillo septal o lateral eran menores de 8 cm/s¹¹.

Se excluyó a los pacientes con enfermedades y comorbilidades que pudieran ser causa de HVI.

El Comité Ético del hospital aprobó el protocolo del estudio. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Población

Se incluyó a 20 pacientes con diagnóstico de EF confirmado mediante análisis tanto de los niveles de la enzima alfa galactosidasa A como genético.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica, ECG, ecocardiograma en sus variedades (bidimensional, Doppler espectral, Doppler color y Doppler tisular «DTI») y resonancia magnética cardíaca.

Ecocardiografía

Los estudios ecocardiográficos Doppler tisular «DTI» se realizaron con un equipo Philips 5.500 versión C.1 con sonda S3. Las imágenes se adquirieron y almacenaron en un sistema digital.

Los estudios se analizaron por parte de un observador que desconocía los datos genéticos y clínicos de los pacientes.

Se realizaron las mediciones (según criterios publicados) de los diámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo, el grosor del septo y la pared posterior, y el diámetro de la aurícula izquierda¹². La fracción de eyección se determinó con el método de Simpson modificado.

Se analizó en cada paciente el flujo de llenado ventricular con la medición de las ondas E (llenado precoz), las A (llenado tardío), la relación E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E.

En el flujo de las venas pulmonares se midió velocidad, tiempo de duración e integral velocidad-tiempo.

En el DTI se promediaron las 3 mediciones de las Sa, las Ea y las Aa realizadas en el anillo septal y lateral. El tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) se midió desde la onda Q al comienzo de la Sa; el tiempo de relajación isovolumétrica se realizó desde el final de la Sa hasta el comienzo de la Ea.

Resonancia magnética

Todos los estudios se realizaron en un equipo Siemens Sonata 1.5-T. Se adquirieron imágenes funcionales con secuencia eco de gradiente, precesión libre en estado estacionario (Fast imaging state precession [FISP]), y se realizaron múltiples cortes perpendiculares al septo interventricular, cubriendo el corazón de la base al ápex (eje corto). El grosor de corte fue de 7 mm, con un interespacio de 3 mm, y las distintas fases se reprodujeron en forma de asa continua. Se inyectaron 0,2 mmol/kg de gadolinio-ácido dietileno-triamina pentaacético a través de una vía periférica y, posteriormente, comenzando en el minuto 5, se adquirieron imágenes de realce tardío con secuencia segmentada de inversión-recuperación con los siguientes parámetros¹¹: pulso de inversión cada 2–3 RR en función de la frecuencia cardíaca del paciente, adquisición de 17–23 líneas por segmento y pulso de presaturación de 90° sobre el líquido cefalorraquídeo para evitar artefactos (*ghosting*). Se adquirieron imágenes en los planos 2, 4, cámaras y eje corto de la base al ápex en 2 ocasiones, cada una con una dirección de codificación de fase distinta para evitar diagnósticos erróneos en relación con posibles artefactos. El tiempo de inversión se modificó en el tiempo para conseguir una correcta supresión miocárdica. El tamaño típico del vóxel fue de 1,7 × 1,4 × 8 mm.

Análisis de las imágenes: para el cálculo de la función ventricular se empleó la secuencia *true*-FISP en el plano eje corto mediante la segmentación manual¹². Se calculó el volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En las secuencias de realce tardío, la presencia de este únicamente se consideró en los casos en los que la imagen se reproducía en el mismo corte y localización en ambas secuencias con una dirección de codificación de fase distinta. En las imágenes obtenidas sobre el eje corto del ventrículo izquierdo se trazaron manualmente las áreas que mostraban realce tardío.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (SPSS versión 11.0, SPSS Inc.). Los datos se expresaron como media ± desviación estándar (DE) o como números o porcentajes. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Se utilizó la prueba T de Student para variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas (no emparejadas).

Resultados

Se incluyó a 20 pacientes con diagnóstico de EF, 9 de ellos eran varones (45%). La edad media de la población del estudio fue de 36,7 años (DE de 14). Según los resultados obtenidos, los pacientes se dividieron en 3 grupos (tabla 1):

- Grupo 1: Sin HVI ni DTI alterado (DTI–/HVI–)
- Grupo 2: DTI anormal, sin HVI (DTI+/HVI–)
- Grupo 3: DTI alterado e HVI (DTI+/HVI+)

La edad media de los 3 grupos fue significativamente diferente (grupo 1: 21,8 años [DE de 4,0]), grupo 2: 35,8 años [DE de 9,9] y grupo 3: 48,5 años [DE de 10,3]; $p < 0,001$).

En la tabla 2 se muestra el tipo de mutación encontrado en los pacientes de nuestro grupo. No encontramos una relación entre la mutación y la presencia de afectación cardíaca. Además, se observó variabilidad sintomática entre pacientes con el mismo tipo de mutación.

Los datos de los pacientes tratados se muestran en la tabla 3. Doce pacientes (60%) estaban tratados con TRE. De ellos, 2 (16,7%) presentaban DTI–/HVI–, 4 (33%) DTI+/HVI– y 6 (50%) DTI+/HVI+. Solo un enfermo estaba en tratamiento con agalsidasa β (1 mg/kg), el resto de los pacientes utilizaba agalsidasa α (0,2 mg/kg). No pudimos analizar la presencia de cambios en los pacientes en tratamiento, ya que se trataba de una población pequeña y no homogénea en cuanto a la fecha del inicio del tratamiento y a sus indicaciones.

Doppler tisular

Los resultados del DTI se muestran en la tabla 4. Al comparar los pacientes con DTI+/HVI– (grupo 2) con los pacientes con DTI+/HVI+ (grupo 3), se observó un significativo descenso de las

Tabla 1

Datos demográficos y ecocardiográficos en la población de estudio

	DTI–/HVI–	DTI+/HVI–	DTI+/HVI+
Edad	21,8 ± 4,02	35,8 ± 9,9	48,5 ± 10,3
Sexo			
Varones	2 (10%)	3 (15%)	5 (25%)
Mujeres	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)
Grosor septal, mm	9,6 (0,8)	10,6 (0,8)	15,7 (2,0)*
Grosor de la pared posterior, mm	9,5 (0,8)	11,0 (0,9)	15,0 (2,0)*
DDVI, mm	45,3 (4,0)	40,6 (1,0)	45,5 (4,7)**
DSVI, mm	32,5 (6,6)	25,6 (2,1)	28,7 (5,1)**
Aurícula izquierda, mm	28,8 (5,8)	33,8 (4,16)	40,7 (7,2)
FEVI, %	66,3 (6,1)	65,3 (4,0)	68,7 (7,4)**

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; DTI–/HVI–: Doppler tisular normal, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI–: Doppler tisular alterado, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI+: Doppler tisular alterado e hipertrofia del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

* $p = 0,07$ cuando se la compara con el grupo con DTI+/HVI–.

** No significativo cuando se lo compara con el grupo con DTI+/HVI–.

Tabla 2

Tipo de mutación identificada en el examen genético de los pacientes

Mut.: Y216fsX15/c646_64insT
Mut.: S345fsX27/c.1033_1034delTC
Mut.: Q57X/c.169C > T
Mut.: delección del nucleótido 1 en 14
Mut.: Ile270Thr
Mut.: E48Term/WT

Mut.: mutación.

Tabla 3

Datos del tratamiento de reemplazo enzimático agrupados según la afectación cardíaca del paciente

TRE	FIT	DTI–/HVI–	DTI+/HVI–	DTI+/HVI+
Agalsidasa α de 0,2 mg/kg	2001	1	3	1
Agalsidasa α de 0,2 mg/kg	2002	1		
Agalsidasa α de 0,2 mg/kg	2003		1	4
Agalsidasa β de 1 m/kg	2004			1

DTI–/HVI–: Doppler tisular normal, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI–: Doppler tisular alterado, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI+: Doppler tisular alterado e hipertrofia del ventrículo izquierdo; FIT: fecha de inicio del tratamiento; TRE: tratamiento de reemplazo enzimático.

Tabla 4
Mediciones con Doppler tisular

	DTI-/HVI- (n=4)	DTI+/HVI- (n= 8)	DTI+/HVI+ (n=8)
Velocidad de las Sa, cm/s	10,0 (2,2)	9,3 (0,8)	6,9 (1,12)*
Velocidad de las Ea, cm/s	13,3 (2,9)	7,8 (3,3)	5,6 (1,4)**
Velocidad de las Aa, cm/s	9,0 (3,0)	8,3 (1,4)	7,6 (1,2) ± 4,5***
TCIV, ms	68,3 (13,3)	73,3 (10,3)	74,0 (19) ± 4,5***
TRIV, ms	81,6 (18,3)	95,8 (39,5)	94,4 (31,1)***

Aa: onda diastólica tardía; DTI-/HVI-: Doppler tisular normal, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI-: Doppler tisular alterado, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI+: Doppler tisular alterado e hipertrofia del ventrículo izquierdo; Ea: onda diastólica temprana; Sa: onda sistólica; TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

* $p < 0,04$ cuando se la compara con el grupo con DTI*/HVI-.

** $p < 0,001$ cuando se la compara con el grupo con DTI+/HVI-.

*** p no significativa cuando se la compara con el grupo con DTI+/HVI-.

Tabla 5
Mediciones obtenidas con resonancia magnética cardiaca

	DTI-/HVI-	DTI+/HVI-	DTI+/HVI+
MVIFD, g	97,8	104,5	162,4
MVIFS, g	123,7	145,7	207,8
VFD, ml	126,6	122,1	114,0
VFS, ml	55,7	46,1	34,8
FEVI, %	56,6	63,3	70,5
RTG, n, (%)	0	0	1 (12,5)

En la tabla se muestran los cálculos efectuados en pacientes asignados en los distintos grupos según los datos ecocardiográficos.

DTI-/HVI-: Doppler tisular normal, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI-: Doppler tisular alterado, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo; DTI+/HVI+: Doppler tisular alterado e hipertrofia del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MVIFD: masa ventricular izquierda en fin de la diástole; MVIFS: masa ventricular izquierda en fin de la sístole; RTGn: realce tardío con gadolinio; VFD: volumen en fin de la diástole; VFS: volumen en fin de la sístole.

velocidades de las Ea promediadas del anillo mitral y septal en el grupo con HVI (7,8 cm/s [DE de 3,3]; 5,6 cm/s [DE de 1,4]; $p < 0,04$). No hubo diferencias significativas entre las mediciones del tiempo de relajación isovolumétrica y las del TCIV cuando se compararon ambos grupos (DTI+/HVI- y DTI+/HVI+). Al comparar el grupo 1 (DTI-/HVI-) con el grupo 3 (DTI+/HVI+), no se obtuvo significación estadística para ningún parámetro debido a que la población del grupo 1 era tan solo de 4 pacientes. Se observó, sin embargo, que la velocidad de las Sa, las Ea y las Aa fue mayor en el grupo 1 que en el grupo 3, como era de esperar.

Resonancia magnética

Los resultados de la resonancia magnética (tabla 5) mostraron un aumento significativo de la masa ventricular en el grupo con DTI+/HVI+ cuando lo comparamos con los otros 2 grupos (DTI-/HVI- y DTI+/HVI-; $p < 0,05$); por otra parte, como era de esperar, la fracción de eyección fue mayor y los volúmenes sistólico y diastólico fueron menores en el grupo con hipertrofia. Únicamente se detectó realce tardío con gadolinio en un paciente del grupo 3 (DTI+/HVI+), que se localizaba en la pared inferior. El paciente presentaba DTI+/HVI+ y se estaba tratando con TRE. No se detectó realce en ninguno de los pacientes del grupo con DTI+/HVI- (grupo 2).

Discusión

La afectación cardiaca es muy frecuente en la EF y representa uno de los mayores factores de su morbilidad. La miocardiopatía

en la EF se caracteriza por hipertrofia, fibrosis y alteración funcional del ventrículo izquierdo^{7,13}.

La extensión y el grado de hipertrofia constituyen un marcador de la gravedad de la enfermedad. Los estudios con biopsia miocárdica han puesto en evidencia que existen vacuolas con contenido lipídico en las fibras miocárdicas hipertróficas de los pacientes afectados. La afectación del intersticio puede iniciarse incluso antes de la aparición de la hipertrofia. Sin embargo, la presencia de fibrosis intersticial indica un estadio más avanzado de la enfermedad cardiaca; la fibrosis podría ser el sustrato anatomopatológico relacionado con el mecanismo de reentrada y muerte súbita^{14,15}.

La resonancia magnética con gadolinio ha mostrado su utilidad en la detección de la afectación intersticial en la miocardiopatía producida por la EF. El realce cardiaco ocurre como consecuencia de la persistencia del gadolinio en el espacio intersticial durante un tiempo mayor; esto es posible en presencia de fibrosis o de un aumento del espacio intercelular. Este fenómeno se observó inicialmente en pacientes con infarto de miocardio, donde el realce tardío tiene un patrón de distribución subendocárdico^{9,15}. Silva et al analizaron el patrón de distribución del realce tardío en distintas miocardiopatías. En este estudio observaron un patrón de distribución intramiocárdico del gadolinio en la miocardiopatía de la EF, como también ocurre en la miocarditis, y en la cardiopatía por depósito de glucógeno¹⁰.

La demostración de realce tardío en pacientes con EF indica que, además de la acumulación de esfingolípidos dentro de los miocitos, se produce una expansión intersticial de mecanismo hasta ahora desconocido; sin embargo, se especula que la presencia de esfingolípidos intracelulares podría ser el gatillo para una activación neurohormonal y de factores de crecimiento que produciría fibrosis intersticial. Moon et al analizaron a 20 pacientes (12 varones) con diagnóstico confirmado de EF; en 13 de los pacientes se detectó realce tardío, proporcional al grado de hipertrofia, con excepción de un paciente que presentó un ECG y un ecocardiograma normales. Otro hallazgo interesante en la preferente localización de la fibrosis en los segmentos basales inferolaterales (observada en 12 de los 13 pacientes con realce tardío)⁸. Weidemann et al analizaron a 39 pacientes con diagnóstico de EF a los que se les realizó resonancia magnética; se detectó realce tardío en 12 de ellos, que además presentaban HVI en el ecocardiograma. En este estudio, demostraron que el estadio final de la miocardiopatía por EF se caracteriza por la coexistencia de HVI, el realce tardío como marcador de fibrosis y la disfunción regional del ventrículo izquierdo¹⁶.

En nuestra serie, solo un paciente presentó realce tardío en la resonancia magnética. Se trataba de un varón de 35 años en TRE y que presentaba HVI. Esta discrepancia con los datos publicados previamente podría deberse a que la población estudiada en

nuestra serie es más joven que en los estudios arriba referidos. Por otra parte, la fibrosis representa un estadio avanzado de la enfermedad que implica cambios irreversibles.

En nuestro grupo de pacientes, el comienzo de la afectación cardiaca está relacionado con la edad y el sexo del paciente. La edad media de aparición de las alteraciones en las velocidades del DTI fue de $35,8 \pm 9$ años. La aparición de HVI medida mediante ecocardiograma bidimensional fue a los $48,5 \pm 10,3$ años de media. Estudios previos indican que la afectación cardiaca es más frecuente en varones homocigotos que en mujeres heterocigotas debido a la menor actividad de alfa galactosidasa A en los primeros. Las primeras anomalías en la estructura cardiaca se manifiestan a partir de los 30 años y aumentan con la edad^{5,14,17}. Sin embargo, es muy difícil predecir el comportamiento de la enfermedad dado el gran número de mutaciones descritas causantes de la EF y, asimismo, por la falta de correlación fenotipo/genotipo de esta enfermedad, la que se manifiesta de manera muy variable en pacientes con una mutación común. De hecho, en nuestra serie no encontramos correlación entre el tipo de mutación y el grado de afectación cardiaca.

Por esto, es muy importante utilizar todas las técnicas disponibles para la detección precoz de la afectación cardiaca que permitan aplicar el TRE antes de que exista un daño estructural y funcional irreversible en el corazón. Un análisis realizado con 33 pacientes españoles incluidos en la base de datos del Fabry Outcome Survey en TRE con agalsidasa α ha mostrado la eficacia del tratamiento tanto en los síntomas que afectan la calidad de vida como en aquellos que afectan la morbimortalidad (lesión renal y cardiaca)¹⁸. Sin embargo, el tratamiento parece ser menos eficaz si se inicia en fases avanzadas de la enfermedad¹⁸⁻²¹.

El DTI ha demostrado una alta sensibilidad en la detección de la disfunción miocárdica, incluso anterior al desarrollo de la HVI, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica²². Asimismo, su uso como herramienta para el diagnóstico preclínico de la disfunción miocárdica en la EF se ha confirmado previamente^{11,15}. Pieroni et al mostraron que todos los pacientes con EF confirmada tenían disminuidas las velocidades de las ondas Sa, Ea y Aa tanto en el anillo septal como en el lateral. Además, observaron que las velocidades eran inversamente proporcionales al aumento del grosor parietal. Así, postularon que una velocidad de Sa inferior a 10 cm/s poseía una sensibilidad y especificidad del 100% para identificar un paciente con EF, y que el DTI era sensible y específico para detectar la afectación cardiaca preclínicamente en pacientes con EF¹⁵. Toro et al analizaron el DTI en una población de 59 pacientes con diagnóstico confirmado de EF; ellos encontraron que el mejor parámetro para la detección precoz de la afectación cardiaca era el TCIV, con un punto de corte de 105 ms, que mostró una alta sensibilidad y especificidad (del 100 y el 91%, respectivamente; ABC: 0,97)¹¹. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre los diferentes grupos cuando se analizó el TCIV, pero se trataba de una población mucho menor. Sin embargo, pudimos observar que las velocidades de las Sa, las Ea y las Aa eran notablemente más bajas en el grupo 3 de pacientes con HVI que en los otros 2. Hubo una diferencia significativa entre las velocidades de las Sa y las Ea promediadas del anillo septal y lateral del grupo 2 y del grupo 3.

Conclusiones

El análisis con DTI sigue siendo la única técnica capaz de proporcionar una detección precoz y preclínica de la afectación cardiaca en la EF. La resonancia magnética cardiaca aporta importante información adicional acerca del grado de afectación cardiaca en pacientes que ya han desarrollado HVI, por esto es una técnica de gran valor para la estratificación diagnóstica de la EF.

No obstante, la información que aportan los distintos métodos no invasivos en el estudio de las manifestaciones cardiológicas en la EF es complementaria, por lo que ha de integrarse y utilizarse tanto para el diagnóstico como para un posterior buen tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. José Manuel de Toro Santos, del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Ourense, por colaborar en el presente artículo y facilitarnos pacientes para su inclusión en el grupo objeto del estudio.

Agradecemos a la Sociedad Española de Cardiología su ayuda para la investigación en este proyecto.

Bibliografía

- López Rodríguez M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Enfermedad de Fabry: una entidad multidisciplinar con nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp*. 2003;203:292–5.
- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2006;43:347–52.
- Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: Focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz*. 2002;27:699–702.
- Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol*. 2002;91:786–95.
- Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139:1101–8.
- Linhart A, Magage S, Palecek T, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91:15–20.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28:1228–35.
- Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24:2151–5.
- Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:479–82.
- Silva C, Moon JC, Elkington AG, John AS, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Myocardial late gadolinium enhancement in specific cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance: a preliminary experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8:1076–9.
- Toro R, Pérez-Isla L, Doxastaquis G, Barba MA, Rivera GA, Pintos G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;132:38–44.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358–67.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24:75–83.
- Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:842–6.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107:1978–84.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: Potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1221–7.
- Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:1157–61.
- Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MA, García de Lorenzo Y, Mateos, Pintos Morelle G. Fabry disease in Spain: First analysis of the response to enzyme replacement therapy(1). *Med Clin (Barc)*. 2006;127:481–4.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:77–86.
- Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, Engblom E, Sundell J, Hannukainen JC, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial

- perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:112–8.
21. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007;2:e598.
22. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation.* 2001;104:128–30.