Enfermedad de Fabry

Fabry's disease

Adrián Fernández^{1,2*}, María J. Rodríguez-González^{2,3} y Juan E. Gómez⁴

¹Grupo de Trabajo en Miocardiopatías Familiares, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina; ²Consejo de Miocardiopatías de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); ³Servicio de Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Fundación Cardiológico, Bogotá, Colombia; ⁴Servicio de Falla Cardíaca y Trasplante, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X causado por una actividad reducida o ausente de la enzima hidrolasa α -galactosidasa A (α GAL), debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína α GAL. Los pacientes con EF no pueden catabolizar glucoesfingolípidos, especialmente la globotriaosilceramida y la globotriaosilfosfingina, que por lo tanto se acumulan en las células de todo el cuerpo, principalmente en el corazón, los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central, los nervios periféricos, los riñones y la piel. En algunos pacientes, la afectación de la EF se limita al corazón. La afectación cardíaca en la EF puede expresarse como hipertrofia progresiva del ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria, fibrosis, alteraciones de la conducción auriculoventricular, arritmias y afectación valvular, que pueden conducir a la muerte por insuficiencia cardíaca y a la muerte súbita. Por lo tanto, es importante que los cardiólogos nos involucremos en la detección de los pacientes con EF, porque las complicaciones cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con la EF. Uno de los principales aportes que podemos brindar los cardiólogos es completar el cribado familiar para detectar pacientes jóvenes con signos de afectación cardíaca temprana, quienes serán los que más se beneficiarán de terapias específicas para la EF antes de que ocurra un daño orgánico irreversible.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry. Hipertrofia ventricular izquierda. Terapia de reemplazo enzimático. Acumulación lisosomal de GL-3. Afectación cardíaca.

Abstract

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by reduced or absent activity of the hydrolase α -galactosidase A (α GAL) enzyme due to mutations in the gene encoding the α GAL protein. Patients with FD are not able to catabolize glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide and the lyso-globotriaosylceramide which therefore accumulates in cells throughout the body, mainly in the heart, blood vessels, central nervous system, peripheral nerves, kidneys and skin. In some patients, FD involvement is limited to the heart. Cardiac involvement in FD may be expressed as progressive left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, fibrosis, atrioventricular conduction disturbances, arrhythmias, and valvular involvement, which can lead to death from heart failure and sudden cardiac death. Therefore, it is important for us cardiologists

Correspondencia:

*Adrián Fernández
E-mail: afernandez@ffavaloro.org

Fecha de recepción: 10-12-2020

Fecha de aceptación: 23-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000037

Disponible en internet: 28-06-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(Supl 2):12-17

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to be involved in the detection of patients with FD because cardiovascular complications represent the main cause of FD-related morbidity and mortality. One of the main contributions that cardiologists can provide is to complete family screening to detect signs of early cardiac involvement in young patients, who will benefit the most from specific therapies for FD before irreversible organ damage occurs.

Key words: Fabry disease. Left ventricular hypertrophy. Enzyme replacement therapy. Lysosomal GL-3 accumulation. Cardiac involvement.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una esfingolipidosis lisosomal ligada al cromosoma X causada por variantes patogénicas en el gen de la α -galactosidasa A (GLA) que determinan una reducción o ausencia de actividad de la enzima hidrolasa α -galactosidasa A (α Gal A), lo que conduce a la acumulación progresiva de glucosfingolípidos, en especial de globotriaosilceramida (GL-3; también abreviado Gb3) y su forma desacilada globotriaosilfosfingosina (liso-GL3), en una amplia gama de células de todo el cuerpo, principalmente en las cardiovasculares (incluyendo cardiomiocitos, células del sistema de conducción, fibroblastos valvulares y células del endotelio vascular y del músculo liso arterial) y también en las de la piel, los riñones, los nervios periféricos y el sistema nervioso central¹⁻⁶.

La afectación cardíaca, la insuficiencia renal y el accidente cerebrovascular son las complicaciones más graves, y se hacen evidentes a partir de la tercera década de la vida en hombres y aproximadamente a partir de la cuarta década en las mujeres³⁻⁶. Las formas de presentación se dividen en un fenotipo «clásico», con inicio pediátrico y afectación multisistémica (EF tipo 1), y un fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2), con manifestaciones predominantemente cardíacas o renales⁷⁻⁹.

Presentación clínica

Los cardiólogos debemos pensar en la EF ante todo paciente con hipertrofia ventricular izquierda (HIV) de causa desconocida, y sospecharla especialmente en aquellos con antecedentes familiares de cardiopatía, ausencia de transmisión de hombre a hombre, muerte prematura inexplicable, accidente cerebrovascular prematuro y enfermedad renal crónica³⁻⁶.

Las primeras manifestaciones de la forma clásica de inicio temprano y multisistémico (EF tipo 1) comienzan en la infancia como crisis de dolor neuropático en las manos y los pies (generalmente desencadenadas por exposición a frío o calor, fiebre y ejercicio), episodios

de dolor abdominal tras la ingesta y diarrea frecuente debido al compromiso gastrointestinal. Antes de la segunda década de la vida también suelen estar presentes lesiones dermatológicas características (angioqueratomas) e hipohidrosis que condiciona intolerancia al frío y al calor. Más tarde, los pacientes presentan hipoacusia, acúfenos, vértigo y compromiso ocular (córnea *verticilata*), que en este estadio se suelen asociar con podocituria y proteinuria³⁻⁶. A partir de la tercera década de la vida, los pacientes presentan síntomas relacionados con la mayor afectación cardiovascular expresada por disnea de esfuerzo, síncope y ángor secundario a disfunción microvascular o enfermedad coronaria epicárdica asociada³⁻⁶. En la forma de EF de inicio tardío o del adulto (tipo 2), el compromiso es principalmente cardíaco (variante cardíaca) o renal (variante renal)⁵⁻⁹. Si bien la variante cardíaca puede ocasionalmente presentar algún grado de afectación extracardiaca, como accidente cerebrovascular, y puede existir cierto grado de depósito de GL3 en los riñones, esto no se acompaña de disfunción renal clínicamente relevante⁶⁻⁹. En las mujeres, en comparación con los hombres, el empeoramiento y la progresión de la enfermedad suelen ocurrir en edades más avanzadas, y la expresión del fenotipo de EF dependerá en parte del patrón de inactivación del cromosoma X, que varía desde formas atenuadas hasta una mayor afectación de diferentes órganos^{5,6,10}.

Confirmación de la enfermedad

El método de detección de la EF más común es la medición de la actividad α GAL en sangre seca en papel de filtro (DBS)^{11,12}. Sin embargo, cualquier resultado positivo en un DBS debe confirmarse mediante métodos directos, como la dosificación de la actividad α GAL en leucocitos, plasma o fibroblastos cultivados, o mediante genotipificación^{11,12}. Si bien una disminución de la actividad α Gal A en el DBS puede ser diagnóstica de EF en los varones hemicigotos, no es el método de diagnóstico más confiable en las mujeres, en quienes la actividad enzimática puede estar dentro del rango

normal en un porcentaje cercano al 40% debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X¹¹⁻¹³. Por este motivo, en las mujeres con alta sospecha clínica es necesaria la identificación de una variante patogénica mediante el estudio del gen GLA para confirmar el diagnóstico^{12,13}. El estudio molecular también está indicado en los hombres para identificar la variante genética específica en el gen GLA^{6,12}. Hasta la fecha se han identificado más de 1000 variantes en el gen GLA, con una gran variación en la actividad enzimática residual, lo que permite comprender por qué los pacientes con EF tienen distintas expresiones fenotípicas, con diferencias tanto en la presentación clínica como en la evolución y el pronóstico^{5,6}. Cabe destacar que la mayoría de los laboratorios de todo el mundo que realizan estudios genéticos para investigar las causas de la miocardiopatía hipertrófica incluyen actualmente el gen GLA en sus paneles mediante el método de secuenciación masiva en paralelo (NGS, *next-generation sequencing*), lo que posibilita que hoy haya un mayor diagnóstico de variantes con afectación predominantemente cardíaca, como la p.N215S o la IVS4+919G>A^{8,9,14}. Si una variante genética no se encuentra reportada o se considera de significado incierto, la presencia de sintomatología asociada a EF, sumado a una actividad enzimática disminuida y a altos niveles de liso-GL3, son suficientes para confirmar el diagnóstico de EF^{5,6,15-17}.

Compromiso cardíaco

La principal manifestación de afectación cardíaca en la EF es el progresivo engrosamiento de las paredes miocárdicas³⁻⁶. El aumento del espesor parietal suele ser concéntrico, pero se han descrito pacientes con EF con formas asimétricas y hay reportes de pacientes con EF con miocardiopatía hipertrófica apical, formas de miocardiopatía hipertrófica asociadas con obstrucción medioventricular e incluso EF manifestadas como miocardiopatías no compactadas¹⁸. En ocasiones, estas diferentes expresiones fenotípicas se pueden deber a la presencia en un mismo paciente de variantes en genes sarcoméricos que pueden coexistir con una variante en el gen GLA^{14,19}. Un hallazgo relativamente común en la EF es la presencia de músculos papilares prominentes³⁻⁶. En el fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2), el corazón puede ser el órgano predominantemente afectado, presentación que es más común en los hombres⁷⁻⁹. Además de la hipertrofia de los miocitos, el corazón se ve afectado por un proceso de inflamación crónica y grave disfunción microvascular por

arteriolas displásicas, así como afectación valvular y enfermedad coronaria epicárdica por alteración del endotelio^{3-6,20,21}.

Las terapias específicas para la EF tienen más beneficios cuando se administran de manera precoz, pero desafortunadamente los cardiólogos diagnosticamos la EF en etapas avanzadas, cuando el compromiso cardíaco es grave y la principal causa del aumento sustancial de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes²²⁻²⁷. Por esta razón, uno de los principales aportes que podemos brindar los cardiólogos es completar el cribado familiar para detectar signos de afectación cardíaca en pacientes jóvenes, que serán los que más se beneficiarán de las terapias específicas para la EF²²⁻²⁷.

En este sentido, algunos hallazgos pueden estar presentes de manera temprana y deben ser tenidos en cuenta. Por ejemplo, el electrocardiograma puede evidenciar un intervalo PR corto (sin evidencia de haces accesorios, probablemente debido a la aceleración de la conducción intraauricular), trastornos de repolarización ventricular y trastornos de la conducción incluso varios años antes de que el paciente desarrolle HVI u otras manifestaciones cardiovasculares²⁸ (Fig. 1). También los valores miocárdicos funcionales en el Doppler tisular, la deformación miocárdica (*strain*) y la velocidad de deformación miocárdica (*strain rate*) son significativamente más bajos que en los individuos sanos, y pueden preceder al aumento del espesor de la pared indicando disfunción del ventrículo izquierdo, del ventrículo derecho y de la aurícula izquierda, aun cuando los parámetros cardíacos convencionales sean normales^{29,30}.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) puede revelar la presencia de fibrosis miocárdica, que en la EF clásica o tipo 1 se localiza con mayor frecuencia a nivel inferolateral basal y en las capas medias o subepicárdicas^{21,31} (Fig. 2). Este proceso fibrótico comienza siendo intramural para luego convertirse en transmural²¹⁻²³. Las mujeres pueden desarrollar fibrosis sin tener un aumento del espesor de la pared, comportamiento que también puede observarse, por ejemplo, en pacientes con la variante cardíaca tardía IVS4+919G>A, lo que indica que puede ocurrir un daño cardíaco grave e irreversible antes de desarrollar HVI^{6,9}.

Un excelente método para detectar la afectación cardíaca temprana en la EF es el mapeo T1 sin contraste del miocardio con RMC, porque puede revelar depósitos de glucoesfingolípidos antes del inicio del aumento del espesor de la pared, y porque además es un método útil para diferenciar la EF de otras causas de

Figura 1. Electrocardiograma de un paciente portador de la variante patogénica p.Tyr365* en el gen GLA asociada a enfermedad de Fabry clásica o tipo I, en el que se evidencian bradicardia sinusal e intervalo PR corto.

Figura 2. Resonancia magnética en una paciente portadora de la variante patogénica p.Ala370Thrfs*6 en el gen GLA asociada a enfermedad de Fabry clásica o tipo I, en la que se evidencia fibrosis miocárdica predominantemente intramiocárdica y a nivel inferolateral basal.

HVI^{32,33}. La reducción significativa en los valores de T1 sin contraste del miocardio es el parámetro más sensible y específico por RMC en los pacientes con EF, independientemente del sexo, la morfología y la función ventricular izquierda^{32,33}. La reducción de los valores de T1 sin contraste mediante RMC también se asocia con parámetros de disfunción diastólica y sistólica temprana medidos por ecocardiografía antes de la aparición de HVI^{32,33}.

La biopsia endomiocárdica y la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸N-amonio dipiridamol/reposo pueden revelar la presencia de disfunción microvascular, que también es un signo temprano de afectación cardíaca y precede al desarrollo de HVI^{20,34}. La biopsia endomiocárdica es la herramienta confirmatoria para el diagnóstico de afectación cardíaca cuando surgen dudas al demostrar vacuolización e inclusiones lisosomales típicas o cuerpos de «cebra» en la microscopía electrónica^{20,21}. Sin embargo, su interpretación debe ser muy cautelosa debido a que ciertos medicamentos,

como la amiodarona, la cloroquina y el tamoxifeno, tienen un patrón de almacenamiento similar al de la EF, por lo que su antecedente debe ser descartado^{16,20,21}.

Se ha propuesto un modelo de evolución de la afectación miocárdica en la EF que consiste en una fase I subclínica de depósito «silencioso» de GL3 y aumento de factores tróficos (Liso GL3), que comienza en la infancia y que avanza más rápido en los hombres, una fase II de hipertrofia e inflamación en la que la fibrosis se encuentra limitada a la región inferolateral basal (la presencia de fibrosis puede ocurrir antes que la HVI en mujeres y en la variante IVS4), con activación neurohumoral y elevación de la troponina T ultrasensible (TnT Us), y una fase III de insuficiencia cardíaca clínica, extensa fibrosis con adelgazamiento parietal y deterioro de la función ventricular, con valores muy elevados de TnT US y de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)^{22,23}.

Tratamiento

Para el manejo de la EF disponemos de tratamientos específicos, como las terapias de reemplazo enzimático (TRE) y las chaperonas farmacológicas, que deben ir acompañados de las medidas y los tratamientos necesarios para el alivio de los síntomas³⁻⁶.

Desde 2001 está disponible la TRE con α GAL humana recombinante (rh α GAL, α -galactosidasa A humana recombinante) para tratar la EF. Actualmente hay dos TRE disponibles para la EF, con agalsidasa alfa y agalsidasa beta, ambas administradas por vía intravenosa cada 2 semanas^{35,36}. También ha sido aprobada una nueva terapia basada en chaperonas farmacológicas para pacientes con EF mayores de 16 años, con un

filtrado glomerular ≥ 30 ml/min y que presentan ciertas variantes patógenas «respondedoras»^{6,37-39}. Por otra parte, están en desarrollo varios tratamientos que incluyen terapia de reducción de sustrato, enzimas modificadas y terapia génica^{6,40}. Los pacientes que más se benefician de la TRE son aquellos que tienen HVI de leve a moderada sin evidencia de fibrosis en la RMC^{4-6,25}. Un aspecto importante que aún resta definir es si deberíamos empezar con TRE en los pacientes con evidencia de compromiso cardíaco temprano, pero que aún no han desarrollado HVI o no tienen evidencia de fibrosis por RMC^{4-6,25}.

Varios estudios han demostrado que la infusión intravenosa de rhαGAL reduce eficazmente los valores de GL-3 en plasma y orina²⁵⁻²⁷. En el corazón, la TRE mejora la función y la morfología ventricular, y tiene efectos sobre el sistema de conducción; sin embargo, para optimizar sus beneficios, la TRE debería iniciarse antes de que ocurra un daño irreversible en los órganos diana de la enfermedad²¹⁻²⁷. En relación con el tratamiento con chaperonas, el migalastat administrado por vía oral en pacientes con ciertas variantes genéticas «respondedoras» ha demostrado retardar el daño orgánico y producir una leve reducción del índice de masa del ventrículo izquierdo, si bien los datos a largo plazo en el momento de la publicación de esta revisión son limitados³⁷⁻³⁹.

Conclusiones

El compromiso cardíaco es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EF. Dado que los tratamientos específicos tienen una eficacia limitada en los casos avanzados con daño orgánico irreversible, es imprescindible que los cardiólogos consideremos el diagnóstico de EF en todo paciente con HVI de causa desconocida, que reconozcamos aquellas manifestaciones cardíacas que preceden al daño estructural y que incorporemos como parte importante del manejo de los pacientes con EF el cribado familiar para identificar a los pacientes con compromiso cardíaco temprano, que son los que más se beneficiarán de la TRE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes posibles conflictos de intereses con respecto a la investigación, autoría o publicación de este artículo: A. Fernández, M.J. Rodríguez y J.E. Gómez han recibido honorarios como disertantes para Sanofi-Genzyme.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-4.
- Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2812-7.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123:416-27.
- Fernández A, Politei J. Cardiac manifestation of Fabry disease: from hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016;4:1-9.
- Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Arg*. 2018;16:1-29.
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1076-96.
- Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1631-41.
- Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry registry study. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:492-503.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2554-63.
- Juchniewicz P, Kloska A, Tytki-Szymańska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*. 2018;641:259-64.
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001;308:195-6.
- Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease — recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis*. 2011;34:509-14.
- Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2082-3.
- Monserat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, García-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des*. 2015;21:418-30.
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177:400-8.
- Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernández A, Alberton V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867:165985.
- Yamashita S, Saotome M, Satoh H, Kajihara J, Mochizuki Y, Mizuno K, et al. Plasma globotriaosylsphingosine level as a primary screening target for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2019;83:1901-7.
- Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many faces of Fabry's cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:644-7.

19. Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gragnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020;299:186-91.
20. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Diagnostic contribution of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2013;44:133.
21. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20:8-14.
22. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 2):1673-83.
23. Weidemann F, Reiser M. Fabry disease: cardiomyopathy staging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 2):1684-5.
24. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1093-9.
25. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119:524-9.
26. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019;126:224-35.
27. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;19:100454.
28. Namdar M, Steffell J, Vidovic M, Bruckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart.* 2011;97:485-90.
29. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:671-7.
30. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:301-13.
31. 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.
32. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:392-8.
33. Augusto JB, John N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Jun 8;jeaa101. doi: 10.1093/ehjci/jeaa101. Epub ahead of print.
34. Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, Berti V, Lisi F, Torricelli F, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1363-73.
35. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345:9-16.
36. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743-9.
37. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375:545-55.
38. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54:288-96.
39. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:326-37.
40. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatzis D, Corpora F, et al. Genetics and gene therapy of Anderson-Fabry disease. *Curr Gene Ther.* 2018;18:96-106.