

DOENÇA DE FABRY: ASPECTOS CARDIOVASCULARES DE UMA DOENÇA DE DEPÓSITO LISSOSSÔMICO

Aluisio Proença dos Santos;
Fabio de Jesus Ferreira Amaral;
Glória Elizabete dos Santos Braga;
Juliana Mendes de Mattos;
Manuel Dominguez de La Cruz;
Patricia Faversani Rodrigues Nunes;
Thiago Augusto Costa;
Isabela Martins Sgarbi Mancini;
Marcelo Augusto de Souza Maciel;
Carlos Arturo Molina Ospino

Resumo A Doença de Fabry é uma enfermidade genética rara, de herança ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A. Essa deficiência leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), em diversas células do organismo, incluindo endotélio vascular, cardiomiócitos e células do sistema nervoso. O comprometimento cardiovascular é uma das manifestações mais graves e comuns da Doença de Fabry, sendo uma importante causa de morbimortalidade nos pacientes afetados. No coração, o acúmulo de Gb3 pode levar a hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, arritmias e cardiomiopatias. A apresentação clínica frequentemente se confunde com outras condições cardíacas mais prevalentes, dificultando o diagnóstico precoce. Em muitos casos, os sintomas cardíacos se manifestam antes mesmo do diagnóstico da doença, o que reforça a importância da suspeita clínica em indivíduos com histórico familiar, hipertrofia miocárdica inexplicada e sintomas multissistêmicos. A progressão do comprometimento cardíaco na Doença de Fabry pode culminar em insuficiência cardíaca e morte súbita. O envolvimento vascular também é significativo, com risco aumentado de acidente vascular cerebral e outras complicações isquêmicas. A ressonância magnética cardíaca e a biópsia endomiocárdica são ferramentas úteis no diagnóstico e acompanhamento do dano cardíaco. O tratamento específico com reposição enzimática ou chaperonas farmacológicas pode reduzir o acúmulo de Gb3 e atenuar as manifestações clínicas, especialmente quando iniciado precocemente. No entanto, a eficácia no controle das alterações cardiovasculares ainda é limitada em fases avançadas da doença, sendo fundamental o diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar. A vigilância cardiológica contínua e individualizada é essencial para o manejo adequado dos pacientes com Doença de Fabry.

Palavras-chave: Doença de Fabry. Cardiopatias. Armazenamento de lipídios. Enzimas lisossômicas. Diagnóstico precoce

1. INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) é um distúrbio metabólico genético ligado ao cromossomo X, causado por variantes patogênicas no gene GLA, que resulta no armazenamento lisossomal de glicoesfingolipídios em muitas linhagens celulares. O mecanismo patogênico primário subjacente de sua fisiopatologia é a ausência ou atividade reduzida da enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A). A atividade enzimática deficiente leva ao armazenamento lisossomal de globotriaosilceramida (Gb3), globotriaosilceramida (liso-Gb3) e outros glicoesfingolipídios. Como a função lisossomal é central na homeostase celular, a DF pode desencadear várias alterações sistêmicas. Órgãos que apresentam baixa renovação celular são os mais afetados, e seu envolvimento representa um importante fator prognóstico em pacientes com DF¹⁻³.

A gravidade da doença está relacionada ao grau de atividade enzimática residual, promovendo uma heterogeneidade fenotípica significativa. Muitas variantes de GLA sem sentido e truncadas foram identificadas, levando à ausência ou quase ausência de atividade enzimática em pacientes do sexo masculino, causando um fenótipo clássico com início na infância e envolvimento cardíaco, renal, vascular e do sistema nervoso central grave na idade adulta^{1,3}. Pacientes com variantes genéticas associadas à atividade residual moderada de α -Gal A desenvolvem a doença mais tarde na vida (fenótipo de início tardio), geralmente com um

fenótipo mais brando caracterizado por envolvimento cardíaco prevalente ou isolado¹. Em mulheres, a lionização e a inativação distorcida do cromossomo X determinam a heterogeneidade na atividade de α -Gal A e, consequentemente, armazenamento/disfunção celular. Portanto, as mulheres apresentam envolvimento sistêmico variável com características atípicas, gerando um atraso diagnóstico significativo^{2,3}.

2. FISIOPATOLOGIA DO ENVOLVIMENTO CARDÍACO

O envolvimento cardíaco é um importante determinante prognóstico e uma das principais causas de morbidade. A doença de Fabry foi classicamente descrita como uma cardiomiopatia de armazenamento, mas a fisiopatologia do dano cardíaco parece agora mais complexa e sustentada por vários mecanismos. O armazenamento de esfingolípídeos lisossomais ocorre em todas as linhas cardíacas, incluindo miócitos, fibroblastos, tecido de condução e células endoteliais, musculares lisas e endocárdicas². Ditaranto et al⁴ compararam achados de ressonância magnética cardíaca (RMC) e biópsia endomiocárdica e mostraram que o tamanho dos miócitos aumenta com o armazenamento e que as alterações histológicas precedem as alterações de imagem in vivo: hipertrofia dos miócitos antes da hipertrofia ventricular esquerda detectável (HVE), armazenamento antes da redução de T1 detectável e fibrose antes do realce tardio de gadolínio (RLT) detectável. Os autores também observaram que o T1 começa a diminuir e a HVE se desenvolve quando a área de miócitos vacuolados excede, respectivamente, 10% e 20% da área total.

Com o tempo, o armazenamento progressivo de glicosfingolípídeos ativa vias secundárias de dano, incluindo morte celular programada, disfunção mitocondrial e inflamação^{1,2}. O dano miocárdico progressivo resulta em piora da função diastólica e, em estágios avançados, disfunção ventricular esquerda sistólica com desenvolvimento de insuficiência cardíaca terminal na maioria dos casos graves⁵. A isquemia miocárdica determinada pela disfunção microvascular causa síndromes coronárias crônicas e agudas, contribuindo ainda mais para a deterioração da função cardíaca^{1,2}. A fibrilação atrial e as arritmias ventriculares na DF são determinadas por uma interação complexa entre hipertrofia, fibrose, inflamação e isquemia².

O acúmulo de glicosfingolípídeos nos átrios e no tecido de condução pode explicar a presença de intervalo PR encurtado nas fases iniciais e o desenvolvimento de bloqueio atrioventricular e arritmias com risco de vida na doença avançada. Além disso, uma desregulação induzida pelo armazenamento da estrutura e função dos canais iônicos cardíacos, demonstrada por estudos em células-tronco pluripotentes derivadas de indivíduos com DF, pode contribuir ainda mais para anormalidades no eletrocardiograma (ECG) e propensão à arritmia². A disfunção do lisossomo também leva à endocitose e autofagia prejudicadas, com consequente disfunção mitocondrial e depleção energética celular. Além disso, o armazenamento de glicolípídios pode provocar dano oxidativo direto em elementos miofibrilares, ácido desoxirribonucleico e mitocôndrias. Essas vias metabólicas desordenadas podem, portanto, determinar processos apoptóticos e necróticos que levam à morte celular e formação de fibrose⁶.

O armazenamento lisossomal, por sua vez, prejudica a função do retículo endoplasmático com subsequente aumento do estresse oxidativo e resposta de proteína desdobrada, um gatilho estabelecido de inflamação. O acúmulo de Gb3 e liso-Gb3 é capaz de induzir vias inflamatórias crônicas, juntamente com estresse oxidativo e autofagia prejudicada, enquanto a exposição de neoantígenos, a resposta proteica não dobrada e os glicolípídios diretos podem desencadear a ativação de células T natural killers, por meio das vias do receptor toll-like 4 e do fator de crescimento transformador beta. Esses mecanismos têm potencial de modular o espaço extracelular e aumentar a formação de fibrose, contribuindo assim para a remodelação adversa a longo prazo⁶.

3. MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DA DOENÇA DE FABRY

As manifestações cardíacas da DF incluem hipertrofia ventricular e fibrose, espessamento ou regurgitação valvar, insuficiência cardíaca, angina, disritmias, anormalidades de condução cardíaca e morte súbita⁷. Sinais ou sintomas cardíacos foram relatados em 60% dos homens e 50% das mulheres, com uma idade média de início de cerca de 29 e 34 anos, respectivamente⁸. Os sintomas cardíacos foram os sintomas de apresentação da DF em 13% dos homens e 10% das mulheres⁹. Apesar das terapias disponíveis e do tratamento de suporte, o envolvimento cardíaco tem um grande impacto prognóstico, representando a principal causa de morte na DF⁸⁻¹¹.

3.1. Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a principal manifestação cardíaca da DF⁸. A DF foi diagnosticada em 0,9% dos pacientes com CMH e, sendo uma doença tratável, deve ser sistematicamente descartada em todos os pacientes com CMH, seja por triagem direcionada da DF ou por um painel de genes da CMH mais amplo, incluindo o gene GLAO^{12,13}. LGE inferolateral basal e o bloqueio bifascicular foram identificados como os preditores mais poderosos da DF em pacientes com CMH. Portanto, na sua presença, uma triagem direcionada da DF deve ser realizada, enquanto na sua ausência, um painel de genes da CMH seria o próximo passo mais apropriado no estudo etiológico da CMH¹².

3.1.1 Hipertrofia ventricular esquerda

A HVE foi encontrada em 43% dos homens e 26% das mulheres, surgindo mais cedo e progredindo mais rapidamente em homens do que em mulheres (idade média de início – cerca de 39 vs. 50 anos)^{13,14}. A prevalência de HVE foi relatada como aumentando com a idade, ocorrendo em 76,9% dos pacientes com idade $\geq$ 75 anos¹⁵. O índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) também aumentou com a idade e se correlacionou inversamente com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)^{16,17}. Em um fenótipo de início tardio com envolvimento cardíaco predominante, a HVE foi detectada em 73,1% dos homens e 19% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 57 e 73 anos, respectivamente. A frequência e a gravidade da HVE também aumentaram com a idade¹⁸.

Embora as alterações eletrocardiográficas da HVE possam ser anteriores à evidência de imagem da HVE em pacientes com doença de Fabry, a imagem cardíaca multimodal é útil para sugerir o diagnóstico de DF, para detectar HVE, assim como monitorar a progressão do envolvimento cardíaco e a resposta à terapia¹⁸⁻²⁰. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode detectar o envolvimento cardíaco mesmo quando a gravidade da HVE é leve, permitindo reclassificar 21% dos pacientes com DF como tendo envolvimento cardíaco não reconhecido anteriormente²¹. É importante notar que estudos sugeriram que o aprendizado de máquina aplicado à arquitetura miocárdica 3D e à deformação obtida por RMC cardíaca pode apresentar maior capacidade de realizar o diagnóstico diferencial da causa da CMH²².

A HVE secundária à DF é mais comumente concêntrica e simétrica. No entanto, outros padrões também podem ocorrer, incluindo hipertrofia septal assimétrica, hipertrofia excêntrica e hipertrofia apical^{22,23}. Uma aparência binária da borda endocárdica do VE, conhecida como sinal binário, foi correlacionada com um padrão característico de compartimentalização de glicosíngolipídeos no exame histológico e já foi considerada uma característica marcante da cardiomiopatia de Fabry²⁴. Mais tarde, porém, foi descoberto que era um marcador não confiável da cardiomiopatia de Fabry, com uma sensibilidade estimada de 28% e uma especificidade de 80%, ocorrendo mais comumente em pacientes com HVE e em um estágio mais avançado da doença²⁵.

Músculos papilares proeminentes são uma característica da DF, enquanto anomalias dos músculos papilares, como deslocamento anterior dos músculos papilares anterolaterais ou inserção direta do músculo papilar na válvula mitral, são muito específicas para HCM^{26,27}. De fato, a contribuição do músculo papilar para a massa do VE foi significativamente aumentada em pacientes de Fabry, com e sem HVE, em comparação aos controles²⁰. Portanto, a inclusão da massa do músculo papilar no cálculo da massa do VE é recomendada para a detecção mais precoce de HVE em pacientes de Fabry, embora a exclusão dos músculos papilares pareça ser um melhor preditor de eventos cardíacos adversos, a exemplo de desfecho composto de taquicardia ventricular (TV), bradicardia que requer implantação de dispositivo, insuficiência cardíaca grave e morte cardíaca²⁸.

3.1.2 Armazenamento ventricular esquerdo, inflamação e fibrose

Nos segmentos basais inferolaterais do VE, o padrão de LGE intramiocárdico é observado na RMC em cerca de 50% dos pacientes de Fabry, o que se correlaciona histologicamente com fibrose de substituição focal²⁹⁻³¹. Essa correlação é decorrente do aumento do estresse na interface do esqueleto fibroso do anel mitral e da parede média do VE e permite diferenciar DF de HCM sarcomérica, que resulta em LGE nos pontos de junção do ventrículo direito (VD), e amiloidose, que, muitas vezes, causa um padrão subendocárdico global de LGE^{32,33}. Porém, esse padrão de LGE não é exclusivo de DF e também pode ser encontrado em miocardite, doença de Chagas e sarcoidose³⁴.

O padrão de LGE pode se desenvolver antes da HVE. Dados de um estudo relataram que 50% das mulheres não teriam sido identificadas com cardiomiopatia DF sem o auxílio de

imagens de LGE. A prevalência de DF em pacientes com padrão de LGE inexplicado foi relatada como 2,5%^{35,36}. O sinal de pico duplo na taxa de deformação por imagem Doppler tecidual (TDI) – descrito como o primeiro pico acentuado no início da sístole, seguido pela queda rápida da taxa de deformação se aproximando de zero e o segundo pico durante o relaxamento isovolumétrico – identifica segmentos de LGE com 99% de sensibilidade e 93% de especificidade em pacientes com HCM, estenose aórtica e DF^{37,38}. O rastreamento de manchas bidimensional também pode detectar LGE. A deformação longitudinal global (GLS) do VE é menor em pacientes com LGE e a deformação sistólica longitudinal reduzida no segmento posterolateral identifica LGE com 90% de sensibilidade e 97% de especificidade³⁹.

Foi sugerido que a ausência de alterações do segmento ST ou da onda T no eletrocardiograma poderia quase excluir o LGE na DF. Embora o LGE tenha sido associado à depressão do segmento ST e ondas T negativas, ele foi registrado em 17,8% dos pacientes sem depressão do segmento ST e 13,4% dos pacientes sem ondas T negativas em uma grande coorte de pacientes com DF de início tardio com envolvimento cardíaco predominante. Em pacientes com DF e LGE inferolateral basal, os níveis de troponina e os valores de T2 estão aumentados, sugerindo que o LGE também pode representar inflamação⁴⁰.

Foi demonstrado que o LGE está relacionado ao aumento da troponina de alta sensibilidade, sendo proposto que valores normais de troponina de alta sensibilidade, em combinação com ECG e ecocardiograma normais, indicam que a cardiomiopatia FD é improvável. Valores elevados de troponina de alta sensibilidade indicam cardiomiopatia FD avançada, enquanto valores limítrofes devem resultar em uma análise completa, incluindo RMC. Pacientes com aumento da troponina de alta sensibilidade também apresentaram redução da espessura da parede do VE e da fração de ejeção, sugerindo progressão da cardiomiopatia⁴¹. Marcadores inflamatórios elevados, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral, também foram associados ao aumento da carga da doença (HVE e fibrose)⁴².

Segundo dados de outro estudo, o LGE na parede inferolateral basal pode ser associado a T2 alto na parede inferolateral basal e global – que foi relacionado ao aumento da troponina e do pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP), ao comprometimento do GLS e à anormalidades eletrocardiográficas (PR longo, bloqueio completo do ramo, critérios de voltagem da HVE, QTc longo e inversão da onda T), com piora clínica prevista após 1 ano (índice de estabilização de Fabry > 20%)⁴³.

As regiões LGE, por sua vez, indicaram captação focal de 18F-FDG, apoiando ainda mais a noção de que o LGE representa inflamação⁴⁴. A captação focal de 18F-FDG foi observada antes do desenvolvimento de LGE em mulheres FD, em associação a uma pseudonormalização do tempo T1, sugerindo um estágio intermediário de cardiomiopatia de Fabry, e em 50% dos pacientes antes da HVE, sendo associada a menor GLS do VE^{45,46}. No início da terapia de reposição enzimática (TRE), o LGE não foi associado a nenhuma melhora na massa do VE, na tensão do VE e na capacidade de exercício⁴⁷. Por outro lado, foi relacionado a um maior risco de arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita (MSC)^{48,49} e o aumento anual da fibrose foi o único preditor independente de arritmias ventriculares⁴⁸.

A DF também foi associada ao baixo tempo T1 nativo na RMC, atribuído ao acúmulo intracelular de glicosíngolipídeos⁵⁰. Em pacientes com DF sem HVE, o T1 baixo foi encontrado em 40% dos casos, sendo associado a anormalidades no ECG e pior espessura e massa da parede do VE, tamanho do AE, razão E/E', GLS do VE e strain longitudinal inferolateral, GLS do VE por rastreamento de características, LGE e pior Índice de Gravidade de Mainz (MSSI) e piora clínica (Índice de Estabilização de Fabry > 20%)⁵¹⁻⁵⁵. Na DF com HVE, o T1 correlacionou-se inversamente com a massa do VE e em pacientes com HVE, o tempo T1 nativo baixo diferencia com precisão a DF de outras causas de HVE, já que tempos T1 baixos são observados apenas na sobrecarga de ferro. A pseudonormalização ou elevação de T1 na parede inferolateral do VE foi correlacionada com a presença de LGE⁵⁰. Em pacientes com DF e hipertrofia do VD, T1 baixo também foi encontrado no VD⁵⁶.

Nordin et al⁵⁷ propuseram três estágios de envolvimento cardíaco na DF:

- estágio de armazenamento com tempos T1 nativos normais ou baixos sem HVE;
- estágio de inflamação e hipertrofia dos miócitos com tempos T1 nativos baixos, inflamação, LGE, elevação crônica da troponina, com HVE em homens e sem HVE em mulheres; e
- estágio de fibrose e comprometimento com pseudonormalização dos tempos T1 nativos, LGE extenso, HVE, elevação da troponina e NT-proBNP, disfunção do VE e insuficiência cardíaca.

Em estágios avançados da DF, há afinamento e acinesia da parede posterior basal, o que pode resultar em HVE assimétrica e se correlaciona histologicamente com fibrose. O afinamento da parede posterior basal foi encontrado para preceder a insuficiência cardíaca grave – correspondente a classe III da New York Heart Association (NYHA) – e morte cardíaca. A relação espessura do septo do VE/parede posterior > 1,3, 1,5 ou 1,7 precedeu a insuficiência cardíaca classe III da NYHA e a morte cardíaca em 4,0; 3,8 ou 3,4 e 4,7; 4,5 ou 4,1 anos, respectivamente⁵⁸.

3.1.3 Função ventricular esquerda

A função diastólica é anormal em 69,4% dos portadores de HVE e 63% dos portadores de RTG⁵⁹. A disfunção diastólica ocorre mais comumente como um relaxamento anormal ou um padrão pseudonormal e tem sido associada à presença de RTG e correlacionada com NT-proBNP^{60,61}. A disfunção sistólica do VE com redução da fração de ejeção é rara (6,7%), ocorrendo em estágios avançados da cardiomiopatia de Fabry avançada⁶².

A disfunção sistólica e diastólica do VE pode, no entanto, ser detectada antes do desenvolvimento de HVE, não apenas pelo TDI, mas também pelo speckle-tracking⁶³⁻⁶⁵. A deformação longitudinal do VE, circunferencial e radial foi reduzida no estágio pré-hipertrofico. A deformação longitudinal segmentar basal, por sua vez, é prejudicada, mesmo quando a espessura da parede do VE é normal. A taxa de deformação, durante o relaxamento isovolumétrico; a razão entre a velocidade da onda E transmitral; e a taxa de deformação durante o relaxamento isovolumétrico demonstraram diferenciar os pacientes com DF dos controles, independentemente da HVE⁶⁴⁻⁶⁷.

A ecocardiografia de deformação também mostrou que a dispersão mecânica é maior em pacientes com DF e HVE do que em pacientes com DF sem HVE ou controles saudáveis⁶⁸. Um padrão de preservação apical na deformação longitudinal também foi descrito na DF, de forma semelhante à amiloidose⁶⁹. Além disso, a perda do gradiente de deformação circunferencial normal da base ao ápice foi sugerida como um padrão de deformação do VE específico da cardiomiopatia de Fabry, em oposição à HCM não obstrutiva, que foi associada a uma deformação circunferencial global mais alta e a um gradiente normal da base ao ápice⁷⁰.

3.1.4 Obstrução ventricular esquerda

Pode ocorrer obstrução no trato de saída do VE (LVOT), mas HVE maciça envolvendo os músculos papilares foi relatada como causadora de obstrução médio-ventricular⁷¹. A obstrução em repouso é rara, mas pode ser provocada pelo exercício em 43% dos pacientes, contribuindo para a insuficiência cardíaca⁷². Durante o exercício, os pacientes com DF apresentam menor aumento do volume sistólico do que os controles saudáveis, sendo a razão E/E' o preditor independente da alteração induzida pelo exercício no volume sistólico⁷³.

3.1.5 Envolvimento do ventrículo direito

A hipertrofia do VD ocorre em 31 a 71% dos pacientes^{74,75}. A função sistólica do VD em pacientes com cardiomiopatia de Fabry tende a ser preservada⁷⁵. Porém, a deformação sistólica global e da parede livre do VD pode ser reduzida, apesar da função normal na ecocardiografia convencional, e a disfunção sistólica do VD tem sido associada à espessura da parede do VD e à fibrose⁷⁶. Embora a hipertrofia do VD e os índices de função sistólica do VD (TAPSE e S') tenham mostrado associação significativa com eventos clínicos, eles não foram identificados como preditores independentes de sua ocorrência⁷⁷.

3.1.6 Envolvimento atrial

A deposição de glicolipídios nos átrios pode causar dilatação atrial, que é comum em pacientes com HVE e fibrose. Uma redução da taxa de deformação sistólica e diastólica precoce do átrio esquerdo (AE) foi observada em pacientes com HVE, mas a deformação sistólica do AE foi diminuída mesmo antes da HVE⁷⁸. A deformação longitudinal atrial máxima foi inversamente associada à pontuação de Fazekas de lesões da substância branca cerebral, mesmo após o ajuste para o índice de massa do VE⁷⁹. A dilatação atrial está associada à ocorrência de fibrilação atrial, que também contribui para a insuficiência cardíaca⁸⁰.

3.1.7 Insuficiência cardíaca

A hipertrofia ventricular e a fibrose resultam em disfunção diastólica e sistólica, que juntamente com disritmias e distúrbios de condução, doença valvar e isquemia miocárdica, contribuem para a insuficiência cardíaca. Dispneia ou insuficiência cardíaca foram relatadas em

19,7% das mulheres não tratadas e 19,4% dos homens não tratados. A prevalência de insuficiência cardíaca aumenta com a idade, ocorrendo em 34,6% dos pacientes com idade ≥ 75 anos⁸¹.

Em um fenótipo de início tardio, com envolvimento cardíaco predominante, a insuficiência cardíaca foi encontrada em 32,9% dos homens e 14,8% das mulheres e a sobrevida média livre de insuficiência cardíaca foi de 64 e 76 anos, respectivamente. A frequência de insuficiência cardíaca também aumentou com a idade. Os níveis de NT-proBNP foram correlacionados com a classe de sintomas, massa do VE, razão E/E' e tamanho do AE, atingindo valores mais elevados em pacientes com HVE, disfunção diastólica e RTG⁸¹.

Insuficiência cardíaca grave (classe NYHA $\geq$ III) foi relatada em 10% dos pacientes com DF. Sua incidência anual foi de 1,62 por 100 pessoas-ano, e a idade e a MSSI foram preditores independentes de seu desenvolvimento⁸².

3.2 Disritmias e distúrbios da condução cardíaca

Como consequência de disritmias e distúrbios de condução cardíaca, os pacientes com doença de Fabry podem apresentar sintomas como palpitações e síncope. Palpitações foram relatadas em 15,3% e 21,3% dos pacientes masculinos e femininos com doença de Fabry não tratados, enquanto síncope foi relatada, respectivamente, em 5,6% e 2,4%¹⁶.

3.2.1 Bradicardia, incompetência cronotrópica e distúrbios da condução cardíaca

O envolvimento do sistema nervoso autônomo por DF pode resultar em uma variabilidade reduzida da frequência cardíaca em pacientes pediátricos do sexo masculino, refletindo uma redução na estimulação parassimpática do coração⁸³.

O acúmulo de GB3 nas células do sistema de condução cardíaca é constante em homens e variável em mulheres, devido à inativação do cromossomo X⁸⁴. Em um estágio inicial, pode levar à condução atrioventricular (AV) acelerada, que se manifesta como um intervalo PR curto^{84,85}. Embora haja relatos de casos sobre DF com intervalo PR curto e vias acessórias, a condução AV aumentada em vez da pré-excitação ventricular é a causa mais provável do intervalo PR curto⁸⁶. O intervalo PR curto foi identificado em pacientes com DF nos quais a pré-excitação promovida pelas vias acessórias foi excluída⁸⁷.

Além disso, uma normalização do intervalo PR foi registrada com TRE⁸⁸. Da mesma forma, na cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio PRKAG2, o intervalo PR curto foi causado diretamente pelo armazenamento de glicogênio dentro e ao redor do nó AV, sendo revertido pela depleção de glicogênio no coração⁸⁹. Embora característico, o intervalo PR curto não é comum e foi encontrado em somente em 14% dos pacientes com DF⁹⁰.

À medida que a DF progride, o acúmulo de GB3 e a fibrose levam ao desenvolvimento de bloqueios AV e de ramo e disfunção do nó sinusal, o que pode exigir um marcapasso. Bradicardia em repouso é comum (72%)⁹¹⁻⁹⁴. Incompetência cronotrópica com exercício, causada pela disfunção nervosa autonômica, também pode ocorrer e contribuir para a insuficiência cardíaca. Portanto, o teste de esforço ou o teste de esforço cardiopulmonar podem ser úteis no diagnóstico diferencial de dispneia^{94,95}. Eventos bradiarrítmicos foram relatados em 23% dos pacientes e foram associados à idade, massa do VE, fração de ejeção e deformação do AE⁹⁶.

Houve também uma correlação positiva entre a massa do VE na RMC e a duração do QRS. A duração do intervalo PR > 200 ms foi relatada em 3% e a duração do intervalo QRS > 120 ms em 9%. As durações dos intervalos PR e QRS aumentaram com a idade e foram identificadas como preditores independentes da necessidade de um marcapasso. Em um fenótipo de início tardio com envolvimento cardíaco predominante, o bloqueio bifascicular foi relatado em 25,3% dos homens e 5,7% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 62 anos em homens e 78 anos em mulheres. O bloqueio AV completo foi encontrado em 12,7% dos homens e 1,6% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 60 anos em homens e 79 anos em mulheres. A frequência de bloqueios de ramo e bloqueio AV completo aumentou com a idade, bem como a duração do intervalo QRS⁹⁷.

3.2.2 Taquidisritmias

A deposição de GB3 nos átrios e a fibrose subsequente, juntamente com a disfunção diastólica e VE e dilatação atrial, são os mecanismos propostos para o desenvolvimento da fibrilação atrial, que foi relatada em 3% dos pacientes com DF^{80,93}. Outro estudo relatou que 3,9% dos pacientes tinham fibrilação atrial persistente e 13,3% tinham fibrilação atrial paroxística, e a idade foi o único preditor independente dessa disritmia⁸⁰. Sua incidência anual foi relatada como

1 por 100 pessoas-ano e a idade e a massa do VE foram preditores independentes de seu desenvolvimento⁸².

Um estudo de 1448 pacientes com Fabry não tratados mostrou arritmias ventriculares em 13% dos homens e 20% das mulheres⁹⁸, enquanto em estudo posterior, uma TV não sustentada foi relatada em 21%, a TV sustentada em apenas 1% e bradicardia exigindo dispositivo em 6% dos pacientes com Fabry, durante um acompanhamento médio de 3,6 anos, sugerindo um maior impacto de eventos clínicos bradiarrítmicos⁹⁹. O acúmulo de GB3 no sistema de condução cardíaco foi relatado em pacientes com DF que apresentam TV na ausência de HVE, sugerindo que os depósitos de GB3 podem precipitar TV¹⁰⁰. Porém, o principal mecanismo de TV sustentada na DF parece ser a reentrada relacionada à fibrose miocárdica¹⁰¹.

De fato, o aumento anual da fibrose durante o acompanhamento foi identificado como o único preditor independente de arritmias ventriculares malignas⁴⁸. Resultados de outro estudo constataram que a MSC ocorreu apenas em pacientes com TV e LGE documentados¹⁰². Uma revisão sistemática da literatura identificou idade, sexo masculino, HVE, LGE e TV não sustentada como fatores de risco associados a eventos de MSC⁴⁹.

Danos no nervo simpático, demonstrados por defeitos de MIBG na parede inferolateral, ocorrem em pacientes com DF sem LGE. Em pacientes com LGE, os defeitos de MIBG são maiores do que as áreas de LGE, sugerindo que os danos no nervo simpático precedem a fibrose miocárdica¹⁰³. Por isso, o MIBG pode ter um papel único na avaliação do risco de arritmia ventricular e MSC¹⁸.

As disritmias ocorrem especialmente em estágios avançados da doença. Os registradores de loop implantáveis (ILR) revelaram disritmias relevantes, incluindo quatro episódios de assistolia, sete de bradicardia, cinco de fibrilação atrial paroxística e cinco de TV (três sustentadas e duas não sustentadas) em 16 pacientes com cardiomiopatia avançada, sem anormalidades no Holter, acompanhados por uma mediana de 1,2 anos. Essas descobertas levaram a novas decisões de tratamento (implantação de marcapasso ou CDI, anticoagulação e interrupção dos betabloqueadores) em mais da metade deles^{102,104}.

3.2.3 Dispositivos cardíacos

Em um estudo, a taxa anual de implantação de dispositivo cardíaco foi estimada em 1,90 por 100 pessoas-ano. O marcapasso foi necessário em 12,5% dos pacientes, como resultado de bloqueios AV ou disfunção do nó sinusal, e um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) foi colocado em 4,2%, devido à TV não sustentada. A idade no diagnóstico de DF e a idade na última visita de acompanhamento foram associadas a um risco aumentado de anormalidades de ritmo/condução que requerem dispositivo cardíaco¹⁰⁵.

A incidência anual de implantação de dispositivo cardíaco para o tratamento de bradicardia foi de 1,07 por 100 pessoas/ano e a idade e a duração do QRS foram preditores da implantação do dispositivo⁸². Evidências indicam uma incidência cumulativa de 5 anos de implantação de marcapasso de 8%, que é mais de 25 vezes maior do que na população em geral⁹³. Pacientes com dispositivos eram mais velhos, tinham maior massa VE, mais tecido cicatricial e maior tamanho atrial. Uma indicação de classe I para implantação de dispositivo foi encontrada em 92% dos pacientes com marcapassos permanentes, mas em apenas 28% dos pacientes com CDI. Além disso, mais 44% dos pacientes tiveram CDI inserido para prevenção primária fora da orientação atual¹⁰⁶.

4. TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA DOENÇA DE FABRY

Os tratamentos específicos para DF incluem terapia de reposição enzimática (TRE) e o migalastate – uma chaperona farmacológica, enquanto novas abordagens terapêuticas estão em desenvolvimento¹⁰⁷.

4.1 Terapia de reposição enzimática

A terapia de reposição enzimática (TRE) é administrada intravenosamente quinzenalmente, sendo indicada em pacientes sintomáticos com diagnóstico estabelecido de DF. A TRE mudou a história natural da DF e melhorou a qualidade de vida, por meio do tratamento eficaz da dor neuropática, manifestações gastrointestinais, além da intolerância ao calor e ao exercício. Estudos de acompanhamento de longo prazo e dados de registro mostram que a TRE atrasa a progressão da doença cardíaca e reduz a taxa de eventos cardiovasculares¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Evidências sugerem que a HVE pode ser prevenida pelo tratamento precoce e a regressão da HVE leve foi relatada em pacientes com fenótipos clássicos e cardíacos, embora as evidências para variantes de DF cardíaca de início tardio sejam limitadas. Na DF cardíaca

avançada, a resposta à TRE é ruim, sem dados sugerindo qualquer efeito na fibrose miocárdica e na progressão da HVE¹⁰⁸⁻¹¹¹. Vários fatores influenciam a resposta cardíaca à TRE, incluindo fenótipo, sexo, momento e dosagem da TRE e desenvolvimento de anticorpos antidrogas (ADA) contra α -Gal A exógena^{108-110,112}.

4.2 Terapia de acompanhante

Moléculas de chaperona são iminoaçúcares administrados oralmente, que se ligam ao domínio catalítico de α -Gal A e promovem seu dobramento e transporte adequados para o lisossomo. Em doses mais altas podem atuar como inibidores de α -Gal A. A molécula de chaperona migalastate é aprovada para administração em dias alternados em pacientes adultos com variantes GLA amenizáveis, definidas pela presença de atividade residual de α -Gal A de pelo menos 3% do normal e um aumento na atividade de pelo menos 20% na presença de 20 μ M de migalastate em linfócitos cultivados de pacientes¹¹³.

Ensaio clínicos e estudos de extensão abertos mostraram que o tratamento com migalastate foi associado a uma diminuição significativa no índice de massa ventricular esquerda¹¹³. Porém, dados do mundo real mostraram uma discrepância significativa entre a amenabilidade *in vitro* prevista e o aumento efetivo *in vivo* na atividade de α -Gal A e resposta clínica em algumas variantes genéticas. Isso pode estar relacionado a limitações intrínsecas do teste de amenabilidade *in vitro* e possíveis efeitos inibitórios dependentes da dosagem do migalastate. Esses dados sugerem que a resposta bioquímica e clínica à terapia com chaperona deve ser monitorada para confirmar a eficácia clínica¹¹⁴.

4.3 Gestão de complicações cardíacas e monitoramento

Além das terapias específicas para DF, as terapias convencionais são necessárias para controlar suas manifestações cardiovasculares. Nesse caso, o monitoramento clínico é essencial para avaliar a progressão da doença e requer uma abordagem multidisciplinar. A progressão pode ser variável entre os órgãos de pacientes recebendo TRE, devido a vias secundárias específicas de dano e resposta variável à terapia de diferentes tecidos. Consequentemente, um sistema de pontuação clínica multiparamétrica foi validado¹¹⁵.

O papel do liso-Gb3 no monitoramento da evolução da doença e eficácia do tratamento ainda é motivo de discussão, embora novos biomarcadores, incluindo microRNAs e isoformas liso-Gb3, estejam sob investigação. O uso de novas técnicas de RMC no monitoramento da DF é promissor. Um estudo mostrou que em pacientes não submetidos a TRE, 1 ano de TRE atenuou a redução de T1, com pequenas reduções na espessura máxima da parede e estabilização do índice de massa ventricular esquerda. Porém, em pacientes com doença avançada e TRE estabelecida, a RMC mostrou um aumento de 1 ano de T2 na área de LGE e piora da deformação longitudinal global¹¹⁶.

5. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS INOVADORAS NA DOENÇA DE FABRY

5.1 Mitocôndrias

A disfunção mitocondrial na DF geralmente se manifesta como um declínio na função da cadeia respiratória mitocondrial, déficits bioenergéticos e superprodução de ROS, que estimulam a disfunção celular e promovem a progressão da doença. O direcionamento desses defeitos mitocondriais oferece um potencial promissor para intervenção terapêutica no tratamento da doença. Por exemplo, o tratamento com coenzima Q10 (CoQ10), envolvido tanto na eliminação de ROS quanto na produção de ATP mitocondrial, foi relatado para aliviar a disfunção mitocondrial e reduzir a produção de ROS em macrófagos Gaucher e fibroblastos derivados de pacientes NP-C¹¹⁷⁻¹¹⁹. Análogo sintético da CoQ10, a idebenona tem gerado interesse na terapêutica mitocondrial por sua capacidade de atuar como antioxidante e facilitar a transferência de elétrons para o complexo III da cadeia respiratória mitocondrial, contornando as deficiências do complexo I¹²⁰. Esse mecanismo pode ser benéfico para tratar distúrbios mitocondriais associados a defeitos nas enzimas da cadeia respiratória em DF e outras doenças de depósito lisossomal (DAL)^{121,122}.

O EPI-743, outro potente análogo da CoQ10 desenvolvido para tratar doenças mitocondriais hereditárias, também mostrou resultados promissores na melhoria da função mitocondrial e do metabolismo energético celular, visando enzimas oxidoredutases importantes, como NAD(P)H: quinona oxidoredutase 1. Isso, por sua vez, restaura os níveis de glutatona, encontrados alterados nos DALs e melhora o status redox mitocondrial¹²³⁻¹²⁶. A elamipretida, também conhecida como SS-31, é um tetrapeptídeo direcionado às mitocôndrias, que se

mostrou promissor terapêutico na restauração da função mitocondrial e bioenergética em diversos contextos clínicos, incluindo cardiomiopatias, doenças inflamatórias e distúrbios mitocondriais¹²⁷⁻¹³³. A elamipretida se liga e estabiliza a cardiolipina, um fosfolípido crucial para a montagem e funcionamento ideais da cadeia respiratória mitocondrial. Consequentemente, essa interação leva a uma redução na produção de ROS mitocondrial, aumento da fosforilação oxidativa e aumento da produção de ATP^{133,134}.

Além disso, a suplementação de tiamina, servindo como cofator tanto para o complexo piruvato desidrogenase mitocondrial quanto para as enzimas do ciclo do TCA, apresenta uma abordagem promissora que justifica uma exploração mais aprofundada. A capacidade da tiamina de estimular a fosforilação oxidativa mitocondrial e aumentar a eficiência da produção de ATP tem um significado particular, dadas as altas taxas glicolíticas e a diminuição da fosforilação oxidativa observada em células de camundongos e pacientes com DF¹³⁵⁻¹³⁸.

5.2 Antioxidantes

Cada vez mais, o estresse oxidativo é reconhecido como fundamental na patogênese das DALs, incluindo DF. Esse estresse pode desencadear respostas inflamatórias e fibrose, ambas correlacionadas com a progressão da doença e danos aos órgãos¹³⁹. Pesquisas indicam que intervenções voltadas para a redução do estresse oxidativo podem oferecer caminhos terapêuticos promissores para o gerenciamento dessas doenças. Antioxidantes como a N-acetilcisteína (NAC) são conhecidos por normalizar a produção de citocinas pró-inflamatórias em fibroblastos NP-C, potencialmente por meio da restauração do tráfego e mitigação do estresse oxidativo. O antioxidante GSH demonstrou eficácia na atenuação do estresse oxidativo em modelos in vitro de DF renal, enquanto a suplementação de ascorbato diminuiu a hiperperfusão cerebral em pacientes com DF submetidos a TRE^{140,141}. O efeito da TRE pode ser aumentado com o uso adjuvante de antioxidantes como vitamina E e ticlopidina, sugerindo que uma abordagem multifacetada pode ser benéfica para pacientes com DF¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Nanopartículas com propriedades antioxidantes, como a ceria-zircônia revestida com polietilenoglicol, demonstraram sua capacidade de reduzir o acúmulo de glicolipídios, atenuar o estresse oxidativo e reduzir a produção de citocinas pró-fibróticas em células epiteliais e podócitos derivados de pacientes com DF, indicando um papel potencial para tais nanotecnologias no tratamento de DF. Da mesma forma, as nanopartículas de β -ciclodextrina mostraram eficácia na redução do acúmulo de colesterol e na mitigação do estresse oxidativo mitocondrial¹⁴⁵.

6. ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO MANEJO DA DOENÇA DE FABRY

6.1 Dieta cetogênica

Conhecida por aumentar os corpos cetônicos como beta-hidroxibutirato e acetoacetato, a dieta cetogênica pode ser considerada um complemento nutricional para pacientes com DF e outros DALs. Estudos associaram essa dieta a níveis séricos mais baixos de marcadores de estresse oxidativo, como malondialdeído (MDA) e 8-OHdG¹⁴⁶. Foi sugerido um papel imunomodulador para a suplementação de dieta cetogênica e cetona, principalmente de beta-hidroxibutirato. Isso é evidenciado pela redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em pacientes e modelos animais com inflamação crônica, correlacionando-se com benefícios cardiovasculares^{147,148}.

Vários mecanismos foram propostos para os efeitos benéficos da DK, incluindo a modulação das vias de sinalização inflamatória, como NF- κ B, inflamassoma NLRP3 e a via da proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular (MAPK / ERK), todas relatadas como alteradas na DF e outros DALs¹⁴⁹⁻¹⁵³. Além disso, a dieta cetogênica tem sido associada à melhora da função mitocondrial e da produção de ATP¹⁵⁴. Porém, a dieta cetogênica prolongada em tem sido associada à redução da biogênese mitocondrial e a problemas de saúde, incluindo complicações cardíacas e distúrbios metabólicos, ressaltando a necessidade de pesquisas mais abrangentes e aplicação cuidadosa em intervenções dietéticas de longo prazo¹⁵⁵.

6.2 Suplementação de acetil-dl-leucina

A acetil-dl-leucina, um derivado do aminoácido de cadeia ramificada leucina, demonstrou benefícios terapêuticos em vários LSDs. A administração pré-sintomática em modelos animais da doença NP-C e gangliosidose GM2 (doença de Sandhoff) não apenas atrasou a progressão da doença, mas também prolongou a vida útil, sugerindo um papel

modulador na progressão da doença. Também demonstrou regular positivamente a subunidade piruvato desidrogenase E1-alfa, que está associada a um aumento da conversão de piruvato em acetil-CoA, enquanto regula negativamente a piruvato desidrogenase quinase 2, a enzima responsável por sua inativação¹⁵⁶. Isso leva a um aumento do influxo de acetil-CoA no ciclo do TCA, aumentando a fosforilação oxidativa mitocondrial e a produção de ATP¹⁵⁷. Estudos destacaram a eficácia da acetil-dl-leucina, especialmente seu l-enantiômero, no alívio de diferentes sintomas em pacientes com gangliosidose NP-C e GM2^{156,158}. Além disso, a combinação de acetil-dl-leucina com terapia de redução de substrato mostrou efeitos sinérgicos, melhorando os resultados terapêuticos em modelos animais e pacientes com NP-C¹⁵⁶.

6.3 Suplementação de ácidos graxos ômega-3

A intervenção nutricional envolvendo ácidos graxos ômega-3, como ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosaexaenoico (DHA) e ácido alfa-linolênico (ALA), exerce efeitos benéficos em condições clínicas associadas à inflamação crônica e fibrose^{159,160}. Em estudos em humanos, a suplementação de ômega-3 foi associada a biomarcadores séricos mais baixos de inflamação e fibrose cardíaca em pacientes com IC isquêmica e naqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio^{161,162}. Evidências também relataram uma associação entre a diminuição do remodelamento do VE e a melhora da função sistólica, indicando potenciais benefícios clínicos para a saúde cardiovascular. Pesquisas, por sua vez, revelaram que DHA e ALA podem inibir o canal KCa3.1, que está envolvido na remodelação cardíaca e fibrose^{163,164}. Essa abordagem oferece possibilidades terapêuticas em diferentes LSDs, onde distúrbios na função do canal KCa3.1 têm sido observados. Na DF, as alterações funcionais do KCa3.1 afetam os fibroblastos e as células endoteliais e estão associadas à fibrose e disfunção endotelial¹⁶⁵. Em NP-C e GD, a função alterada de KCa3.1 está ligada a respostas imunes e inflamação¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

6.4 Ingestão de flavonoides

Pesquisas indicam o potencial terapêutico da ingestão de flavonoides no tratamento de doenças inflamatórias e fibróticas, principalmente por meio da inibição do inflamassoma MyD88/NF-κB, NLRP3 e das vias de sinalização MAPK/ ERK168-170¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. A ingestão total de flavonoides se correlaciona inversamente com marcadores inflamatórios plasmáticos, como proteína C reativa sérica e citocinas inflamatórias circulantes. Estudos em modelos animais de IC também destacaram as propriedades antifibróticas da suplementação de flavonoides, como na redução da fibrose cardíaca, melhorando assim a função cardíaca^{171,172}.

Este efeito é obtido modulando a via de sinalização TGF-β/SMAD e ativando os reguladores de informação silenciosos 1 e 5¹⁷²⁻¹⁷⁴. Estudos in vitro também mostram que os flavonoides podem atenuar a ativação de fibroblastos cardíacos induzidos por Ang-II e a produção de MEC, indicando um papel potencial na modulação das respostas fibrogênicas associadas ao RAS^{175,176}.

A quercetina, um flavonoide dietético, tem sido estudada por seus benefícios cardiovasculares¹⁷⁷. Ela atenua a hipertrofia cardíaca e a fibrose em modelos de camundongos com IC, aumentando o metabolismo, a dinâmica e a biossíntese da energia mitocondrial¹⁷⁸. Pesquisas em mitocôndrias isoladas de cérebros e corações de ratos indicam que os flavonoides, incluindo a quercetina, reduzem a produção de ROS mitocondriais visando os principais componentes da cadeia respiratória, especificamente o complexo I e o complexo citocromo c-cardiolipina. Esses mecanismos são promissores para lidar com distúrbios mitocondriais e energéticos associados à DF. Além disso, o chá verde rico em flavonoides, usado junto com a TRE, demonstrou eficácia na redução do estresse oxidativo em pacientes com DF, evidenciado por níveis reduzidos de marcadores de estresse oxidativo como MDA e heme-oxigenase-1¹⁷⁹.

REFERÊNCIAS

1. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J* 2024;45: 1395–1409.
2. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922–936.

3. 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;123:416–427.
4. Ditaranto R, Leone O, Lovato L, Niro F, Cenacchi G, Papa V et al. Correlations between cardiac magnetic resonance and myocardial histologic findings in Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16:1629–1632.
5. Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R et al. Prognostic implications of the extent of cardiac damage in patients with Fabry disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1524–1534.
6. Pieroni M, Ciabatti M, Graziani F, Camporeale A, Saletti E, Lillo R et al. The heart in Fabry disease: mechanisms beyond storage and forthcoming therapies. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:196.
7. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93:528–35.
8. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G; on behalf of the FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS—Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009;46:548–52.
9. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:184–92.
10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11:790–6.
11. Azevedo O, Marques N, Reis L, Cruz I, Craveiro N, Antunes H, Lourenço C, Gomes R, Guerreiro RA, Faria R, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? *Am Heart J*. 2020;226:114–26.
12. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet*. 2018;55:261–8.
13. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Oxford PharmaGenesis: Oxford, UK; 2006. p. 183–8.
14. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, Whybra C, Gal A, Bultas J, Beck M. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130:367–73.
15. Lidove O, Barbey F, Niu DM, Brand E, Nicholls K, Bizjajeva S, Hughes DA. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. *Mol Genet Metab*. 2016;118:319–25.
16. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM; on behalf of European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28:1228–35.
17. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupětová H, Elleder M, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139:1101–8.

18. Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e009013.
19. Hazari H, Belenkie I, Kryski A, White JA, Oudit GY, Thompson R, Fung T, Dehar N, Khan A. Comparison of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Assessment of Left Ventricular Hypertrophy in Fabry Disease. *Can J Cardiol*. 2018;34:1041–7.
20. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, Callaghan F, Hamilton-Craig C, Denaro C, Moon JC, Figtree G. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart*. 2016;102:298–302.
21. Satriano A, Afzal Y, Afzal MS, Hassanabad AF, Wu C, Dykstra S, Flewitt J, Feuchter P, Sandomato R, Heydari B, et al. Neural-Network-Based Diagnosis Using 3-Dimensional Myocardial Architecture and Deformation: Demonstration for the Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7.
22. Tanaka H, Adachi K, Yamashita Y, Toshima H, Koga Y. Four cases of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1988;18:705–18.
23. Cianciulli TF, Saccheri MC, Fernández SP, Fernández CC, Rozenfeld PA, Kisinovsky I. Apical Left Ventricular Hypertrophy and Mid-Ventricular Obstruction in Fabry Disease. *Echocardiography*. 2015;32:860–3.
24. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, Russo MA, Frustaci A. Fabry's Disease Cardiomyopathy: Echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1663–71.
25. Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, Voigtländer T, Mannhalter C, Sunder-Plassmann R, Paschke E, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12.
26. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. Prominent Papillary Muscles in Fabry Disease: A Diagnostic Marker? *Ultrasound Med Biol*. 2011;37:37–43.
27. Hoigné P, Jost CA, Duru F, Oechslin E, Seifert B, Widmer U, Frischknecht B, Jenni R. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2006;111:413–22.
28. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, Hamilton-Craig C, A Figtree G, Grieve SM. A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:22.
29. Al-Arnawoot A, O'Brien C, Karur GR, Nguyen ET, Wasim S, Iwanochko RM, Morel CF, Hanneman K. Clinical Significance of Papillary Muscles on Left Ventricular Mass Quantification Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Reproducibility and Prognostic Value in Fabry Disease. *J Thorac Imaging*. 2020.
30. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. 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.
31. 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.
32. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, Iwanochko RM, Thavendiranathan P, Crean AM. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of

morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:1–10.

33. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733–79.

34. Park JH, Kwon DH, Starling RC, Marwick TH. Role of Imaging in the Detection of Reversible Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2013;21:45–55.

35. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients: Consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:592–601.

36. Moonen A, Lal S, Ingles J, Yeates L, Semsarian C, Puranik R. Prevalence of Anderson-Fabry disease in a cohort with unexplained late gadolinium enhancement on cardiac MRI. *Int J Cardiol.* 2020;304:122–4.

37. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, Beer M, Breunig F, Wanner C, Voelker W, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J.* 2007;28:3020–6.

38. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, Wanner C, Ertl G, Weidemann F. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J.* 2013;34:1587–96.

39. Niemann M, Hartmann T, Namdar M, Breunig F, Beer M, Machann W, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Cross-sectional baseline analysis of electrocardiography in a large cohort of patients with untreated Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012;36:873–9.

40. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Baig S, Mehta A, Hughes D, Moon JC. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1707–8.

41. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, Schneider A, Störk S, Bijnsens B, Ertl G, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002839, Erratum in: *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002114.

42. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, Auray-Blais C, West ML, Oudit GY. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009098.

43. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, Alfarihi M, Knott K, Captur G, Kotecha T, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e010171.

44. Nappi C, Altiero M, Imbriaco M, Nicolai E, Giudice CA, Aiello M, Diomaiuti CT, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1025–31.

45. Imbriaco M, Nappi C, Ponsiglione A, Pisani A, Dell'Aversana S, Nicolai E, Spinelli L, Aiello M, Diomaiuti CT, Riccio E, et al. Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance imaging for assessing different stages of cardiac impairment in patients with Anderson–Fabry disease: AFFINITY study group. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20:1004–11.

46. Spinelli L, Imbriaco M, Nappi C, Nicolai E, Giugliano G, Ponsiglione A, Diomaiuti TC, Riccio E, Duro G, Pisani A, et al. Early Cardiac Involvement Affects Left Ventricular Longitudinal Function in Females Carrying α -Galactosidase A Mutation: Role of Hybrid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging and Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007019.
47. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524–9.
48. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Relation of Burden of Myocardial Fibrosis to Malignant Ventricular Arrhythmias and Outcomes in Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:895–900.
49. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, Moon JC, Geberhiwot T, Steeds RP. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: A systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace*. 2017;20:f153–61.
50. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, et al. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:392–8.
51. Nordin S, Kozor R, Baig S, Abdel-Gadir A, Medina-Menacho K, Rosmini S, Captur G, Tchan M, Geberhiwot T, Murphy E, et al. Cardiac Phenotype of Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007168.
52. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, Mignani R, Burlina A, Bandera F, Guazzi M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008424.
53. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:1–9.
54. Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, Liu B, Rosmini S, Augusto J, Tchan M, Hughes D, Geberhiwot T, Moon JC, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. *Heart*. 2018;105:470–6.
55. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:1–24.
56. Pagano JJ, Chow K, Khan A, Michelakis E, Paterson I, Oudit GY, Thompson RB. Reduced Right Ventricular Native Myocardial T1 in Anderson-Fabry Disease: Comparison to Pulmonary Hypertension and Healthy Controls. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157565.
57. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, Lobascio I, Murphy E, Lachmann RH, Mehta A, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1673–83.
58. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, Teraguchi H, Yoshifuku S, Yuasa T, Yu B, Miyata M, Hamasaki S, Minagoe S, et al. Significance of Asymmetric Basal Posterior Wall Thinning in Patients With Cardiac Fabry's Disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:261–3.

59. Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Takenaka T, et al. Tei Index in Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1026–32.
60. Liu D, Oder D, Salinger T, Hu K, Müntze J, Weidemann F, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Frantz S, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. *Open Heart*. 2018;5:e000803.
61. Torralba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Pérez-Calvo JL. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104:301–7.
62. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, Packman S, Sims K, Solomon SD. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: Relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010;31:1088–97.
63. 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.
64. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Cáceres GL, Quarin AE, Kisinovsky I, Rozenfeld PA, Reisin RC. Aadelfa Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Damage in Young Patients with Fabry Disease. *Echocardiography*. 2013;30.
65. Spinelli L, Giugliano G, Imbriaco M, Esposito G, Nappi C, Riccio E, Ponsiglione A, Pisani A, Cuocolo A, Trimarco B. Left ventricular radial strain impairment precedes hypertrophy in Anderson–Fabry disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:1465–76.
66. Zada M, Lo Q, Boyd AC, Bradley S, Devine K, Denaro CP, Sadick N, Richards DA, Tchan MC, Thomas L. Basal Segmental Longitudinal Strain: A Marker of Subclinical Myocardial Involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;24.
67. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, Becher H, Oudit GY. Systolic and Diastolic Function Assessment in Fabry Disease Patients Using Speckle-Tracking Imaging and Comparison with Conventional Echocardiographic Measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1407–14.
68. Cianciulli TF, Saccheri MC, Rísolo MA, Lax JA, Méndez RJ, Morita LA, Beck MA, Kazelián LR. Mechanical dispersion in Fabry disease assessed with speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37:293–301.
69. Réant P, Testet E, Reynaud A, Bourque C, Michaud M, Rooryck C, Goizet C, Lacombe D, De-Précigout V, Peyrou J, et al. Characterization of Fabry Disease cardiac involvement according to longitudinal strain, cardiometabolic exercise test, and T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:1333–42.
70. Gruner C, Verocai F, Carasso S, Vannan MA, Jamorski M, Clarke JT, Care M, Iwanochko RM, Rakowski H. Systolic Myocardial Mechanics in Patients with Anderson-Fabry Disease with and without Left Ventricular Hypertrophy and in Comparison to Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2012;29:810–7.
71. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Spagnoletti G, Pieroni M, Ferrazzi P, Camporeale A, Verrecchia E, Sicignano LL, Manna R, et al. Evidence of evolution towards left midventricular obstruction in severe Anderson–Fabry cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021;8:725–8.
72. Calcagnino M, O’Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Janagarajan K, Mehta A, Hughes D, Murphy E, Lachmann RH, et al. Exercise-Induced Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Symptomatic Patients with Anderson-Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:88–9.

73. Spinelli L, Nicolai E, Acampa W, Imbriaco M, Pisani A, Rao MAE, Scopacasa F, Cianciaruso B, De Luca N, Cuocolo A. Cardiac performance during exercise in patients with Fabry's disease. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:910–7.
74. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. The right ventricle in Fabry disease: Natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart*. 2010;96:1915–9.
75. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestrì F, Lanza GA, Coluccia V, Camporeale A, Pedicino D, Verrecchia E, Manna R, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:282–91.
76. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, Haverkamp W. 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*. 2014;31:301–13.
77. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Pieroni M, Camporeale A, Verrecchia E, Sicignano LL, Manna R, Lombardo A, Lanza GA, et al. Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson–Fabry disease. *ESC Heart Fail*. 2020;7:1605–14.
78. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, Richards DA, Thomas L. Left Atrial Enlargement and Reduced Atrial Compliance Occurs Early in Fabry Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1415–23.
79. Esposito R, Russo C, Santoro C, Cocozza S, Riccio E, Sorrentino R, Pontillo G, Luciano F, Imbriaco M, Brunetti A, et al. Association between Left Atrial Deformation and Brain Involvement in Patients with Anderson-Fabry Disease at Diagnosis. *J Clin Med*. 2020;9:2741.
80. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmia in Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:842–6.
81. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, et al. Role of Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement in Diagnosis of Cardiac Involvement in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2013;111:111–7.
82. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, Lachmann RH, Mehta A, Elliott PM. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson–Fabry Disease. *Heart*. 2015;101:961–6.
83. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008;97:463–9.
84. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, Scopelliti F, Grande C, Verardo R, Franciosa P, Chimenti C. Pathology and Function of Conduction Tissue in Fabry Disease Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8:799–805.
85. Roudebush CP, Foerster JM, Bing OHL. The Abbreviated Pr Interval of Fabry's Disease. *N Engl J Med*. 1973;289:357–8.
86. Omar AR, Harris L, Cameron DA, Chauhan VS. WPW and Fabry's disease: Evidence for atrioventricular and atriohisian accessory pathway conduction. *HeartRhythm*. 2006;3:S214.
87. Jastrzebski M, Baciór B, Dimitrow PP, Kawecka-Jaszcz K. Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval. *Europace*. 2006;8:1045–7.

88. Waldek S. PR Interval and the Response to Enzyme-Replacement Therapy for Fabry's Disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1186–7.
89. Wolf CM, Arad M, Ahmad F, Sanbe A, Bernstein SA, Toka O, Konno T, Morley G, Robbins J, Seidman J, et al. Reversibility of PRKAG2 Glycogen-Storage Cardiomyopathy and Electrophysiological Manifestations. *Circulation*. 2008;117:144–54.
90. Namdar M, Kampmann C, Steffel J, Walder D, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. PQ Interval in Patients With Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:753–6.
91. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and Vectorcardiographic Observations in Fabry's Disease. *Adv Cardiol*. 1977;21:220–2.
92. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: Histological evidence of involvement of the conduction system. *Heart*. 1992;68:323–5.
93. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace*. 2011;13:1781–8.
94. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, Becker G. Cardiovascular testing in Fabry disease: Exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J*. 2008;38:407–14.
95. Powell AW, Jefferies JL, Hopkin RJ, Mays WA, Goa Z, Chin C. Cardiopulmonary fitness assessment on maximal and submaximal exercise testing in patients with Fabry disease. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176:1852–7.
96. Di LZ, Pichette M, Nadeau R, Bichet DG, Poulin F. Severe bradyarrhythmia linked to left atrial dysfunction in Fabry disease: A cross-sectional study. *Clin Cardiol*. 2018;41:1207–13.
97. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Atrial biopsy evidence of Fabry disease causing lone atrial fibrillation. *Heart*. 2010;96:1782–3.
98. Pinderski LJ, Strotmann J. Congestive heart failure in Fabry cardiomyopathy: Natural history experience in an international cohort of 1448 patients. *J Heart Lung Transpl*. 2006;25:S70.
99. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, Wald RM, Iwanochko RM, Morel CF. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. *Radiology*. 2020;294:42–9.
100. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic Ventricular Arrhythmias and Sudden Death by Fabry Disease: Prominent Infiltration of Cardiac Conduction Tissue. *Circulation*. 2007;116:e350–1. [CrossRef] [PubMed]
101. Higashi H, Yamagata K, Noda T, Satomi K. Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease. *Heart Rhythm*. 2011;8:133–6.
102. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274:331–41.
103. Imbriaco M, Pellegrino T, Piscopo V, Petretta M, Ponsiglione A, Nappi C, Puglia M, Dell'Aversana S, Riccio E, Spinelli L, et al. Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:2266–73.
104. Weidemann F, Maier SK, Störk S, Brunner T, Liu D, Hu K, Seydelmann N, Schneider A, Becher J, Canan-Kühl S, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically

Relevant Arrhythmias in Patients with Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:264–74.

105. Sené T, Lidove O, Sebbah J, Darondel J-M, Picard H, Aaron L, Fain O, Zenone T, Joly D, Charron P, et al. Cardiac device implantation in Fabry disease: A retrospective monocentric study. *Medicine.* 2016;95:e4996.

106. Vijapurapu R, Geberhiwot T, Jovanovic A, Baig S, Nordin S, Kozor R, Leyva F, Kotecha D, Wheeldon N, Deegan P, et al. Study of indications for cardiac device implantation and utilisation in Fabry cardiomyopathy. *Heart.* 2019;105:1825–31.

107. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:908–21.

108. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416–27.

109. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase b: data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53:495–502.

110. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076–96.

111. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, 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:e100454.

112. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2879–89.

113. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375:545–55.

114. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:326–37.

115. Mignani R, Pieroni M, Pisani A, et al. New insights from the application of the FABry Stabilization indEX in a large population of Fabry cases. *Clin Kidney J* 2018;12:65–70.

116. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab* 2017;122:19–27.

117. Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omidi A, Potter E, et al. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(11):1483–99.

118. de la Mata M, Cotan D, Oropesa-Avila M, Villanueva-Paz M, de Laveria I, Alvarez-Cordoba M, et al. Coenzyme Q10 partially restores pathological alterations in a macrophage model of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–15.

119. Hammerschmidt TG, Donida B, Raabe M, Faverzani JL, de Fatima LF, Machado AZ, et al. Evidence of redox imbalance and mitochondrial dysfunction in Niemann-Pick type C 1 patients: the in vitro effect of combined therapy with antioxidants and β -cyclodextrin nanoparticles. *Metab Brain Dis.* 2023;38(2):507–18.

120. Giorgio V, Schiavone M, Galber C, Carini M, Da Ros T, Petronilli V, et al. The idebenone metabolite QS10 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1859(9):901–8.

121. Keatinge M, Bui H, Menke A, Chen YC, Sokol AM, Bai Q, et al. Glucocerebrosidase 1 deficient Danio rerio mirror key pathological aspects of human Gaucher disease and provide evidence of early microglial activation preceding alpha-synuclein-independent neuronal cell death. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23):6640–52.
122. Schondorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nat Commun.* 2014;5:4028.
123. Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, Spicer KM, Abdenur JE, Cohen BH, et al. Initial experience in the treatment of inherited mitochondrial disease with EPI-743. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):91–102.
124. Pastore A, Petrillo S, Tozzi G, Carrozzo R, Martinelli D, Dionisi-Vici C, et al. Glutathione: a redox signature in monitoring EPI-743 therapy in children with mitochondrial encephalomyopathies. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):208–14. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.011>.
125. Torres S, Matias N, Baulies A, Nunez S, Alarcon-Vila C, Martinez L, et al. Mitochondrial GSH replenishment as a potential therapeutic approach for Niemann Pick type C disease. *Redox Biol.* 2017;11:60–72.
126. Oliveira-Silva JA, Yamamoto JUP, Oliveira RB, Monteiro VCL, Frangipani BJ, Kyosen SO, et al. Oxidative stress assessment by glutathione peroxidase activity and glutathione levels in response to selenium supplementation in patients with mucopolysaccharidosis I, II and VI. *Genet Mol Biol.* 2019;42(1):1–8.
127. Daubert MA, Yow E, Dunn G, Marchev S, Barnhart H, Douglas PS, et al. Novel mitochondria-targeting peptide in heart failure treatment: a randomized, placebo-controlled trial of elamipretide. *Circ Heart Fail.* 2017;10(12):e004389.
128. Reid Thompson W, Hornby B, Manuel R, Bradley E, Laux J, Carr J, et al. A phase 2/3 randomized clinical trial followed by an open-label extension to evaluate the effectiveness of elamipretide in Barth syndrome, a genetic disorder of mitochondrial cardiolipin metabolism. *Gen Med.* 2021;23(3):471–8.
129. Fetisova E, Chernyak B, Korshunova G, Muntyan M, Skulachev VJCMC. Mitochondria-targeted antioxidants as a prospective therapeutic strategy for multiple sclerosis. *Curr Med Chem.* 2017;24(19):2086–114.
130. Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Iannantuoni F, Lopez-Domenech S, de Maranon AM, Abad-Jimenez Z, et al. The mitochondrial antioxidant SS-31 increases SIRT1 levels and ameliorates inflammation, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2018;8(1):15862.
131. Karaa A, Haas R, Goldstein A, Vockley J, Cohen BH. A randomized crossover trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(4):909–18.
132. Karaa A, Bertini E, Carelli V, Cohen BH, Enns GM, Falk MJ, et al. Efficacy and safety of elamipretide in individuals with primary mitochondrial myopathy: the MMPOWER-3 randomized clinical trial. *Neurology.* 2023;101(3):e238–52.
133. Koenig MK, Russo SN, McBride KL, Bjornsson HT, Gunnarsdottir BB, Goldstein A, et al. Use of Elamipretide in patients assigned treatment in the compassionate use program: case series in pediatric patients with rare orphan diseases. *JIMD Rep.* 2023;64(1):65–70.
134. Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):2029–50.

135. Szeto H, Birk AV. Serendipity and the discovery of novel compounds that restore mitochondrial plasticity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(6):672–83.
136. Ciszak EM, Korotchikina LG, Dominiak PM, Sidhu S, Patel MS. Structural basis for flip-flop action of thiamin pyrophosphate-dependent enzymes revealed by human pyruvate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2003;278(23):21240–6.
137. Mkrtchyan GV, Ucal M, Mullebner A, Dumitrescu S, Kames M, Moldzio R, et al. Thiamine preserves mitochondrial function in a rat model of traumatic brain injury, preventing inactivation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1859(9):925–31.
138. Ikeda K, Liu X, Kida K, Marutani E, Hirai S, Sakaguchi M, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016;105:138–44.
139. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126–67.
140. Al-Shukaili A, Al-Abri S, Al-Ansari A, Monteil MA. Effect of N-acetyl-L-cysteine on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2009;9(1):70–4.
141. Moore DF, Ye F, Brennan ML, Gupta S, Barshop BA, Steiner RD, et al. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. *J Magn Reson Imaging: JMRI.* 2004;20(4):674–83.
142. Sakuraba H, Igarashi T, Shibata T, Suzuki Y. Effect of vitamin E and ticlopidine on platelet aggregation in Fabry's disease. *Clin Genet.* 1987;31(5):349–54.
143. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Gen Med.* 2006;8(9):539–48.
144. Bertoldi G, Carraro G, Ravarotto V, Di Vico V, Baldini Anastasio P, Vitturi N, et al. The effect of green tea as an adjuvant to enzyme replacement therapy on oxidative stress in Fabry disease: a pilot study. *Front Nutr.* 2022;9:924710.
145. An JH, Hong SE, Yu SL, Kang J, Park CG, Lee HY, et al. Ceria-Zirconia nanoparticles reduce intracellular globotriaosylceramide accumulation and attenuate kidney injury by enhancing the autophagy flux in cellular and animal models of Fabry disease. *J Nanobiotechnol.* 2022;20(1):125.
146. Poorshiri B, Barzegar M, Afghan M, Shiva S, Shahabi P, Golchinfar Z, et al. The effects of ketogenic diet on beta-hydroxybutyrate, arachidonic acid, and oxidative stress in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav: E&B.* 2023;140:109106.
147. Saucedo-Orozco H, Voorrips SN, Yurista SR, de Boer RA, Westenbrink BD. SGLT2 inhibitors and ketone metabolism in heart failure. *J Lipid Atheroscler.* 2022;11(1):1–19.
148. Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e35476.
149. Kim DH, Park MH, Ha S, Bang EJ, Lee Y, Lee AK, et al. Anti-inflammatory action of β -hydroxybutyrate via modulation of PGC-1 α and FoxO1, mimicking calorie restriction. *Aging.* 2019;11(4):1283–304.
150. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015;21(3):263–9.

151. Li Y, Zhang X, Ma A, Kang Y. Rational application of β -hydroxybutyrate attenuates ischemic stroke by suppressing oxidative stress and mitochondrial-dependent apoptosis via activation of the Erk/CREB/eNOS pathway. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(7):1219–27.
152. Park S, Kim JA, Joo KY, Choi S, Choi EN, Shin JA, et al. Globotriaosylceramide leads to K(Ca)_{3.1} channel dysfunction: a new insight into endothelial dysfunction in Fabry disease. *Cardiovas Res*. 2011;89(2):290–9.
153. Aflaki E, Moaven N, Borger DK, Lopez G, Westbroek W, Chae JJ, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell*. 2016;15(1):77–88.
154. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional ketosis and mitohormesis: potential implications for mitochondrial function and human health. *J Nutr Metab*. 2018;2018:5157645.
155. Xu S, Tao H, Cao W, Cao L, Lin Y, Zhao S-M, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):54.
156. Kaya E, Smith DA, Smith C, Morris L, Bremova-Ertl T, Cortina-Borja M, et al. Acetyl-leucine slows disease progression in lysosomal storage disorders. *Brain Communications*. 2020;3(1):fcaa148.
157. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol*. 2020;37:101674.
158. Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M, et al. Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: a case series. *Neurology*. 2015;85(16):1368–75.
159. Calder PCJN. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355–74.
160. Watson H, Stackhouse C. Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):Cd002201.
161. Oikonomou E, Vogiatzi G, Karlis D, Siasos G, Chrysoshoou C, Zografos T, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1188–97.
162. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial. *Circulation*. 2016;134(5):378–91.
163. Oliván-Viguera A, Lozano-Gerona J, López de Frutos L, Cebolla JJ, Irún P, Abarca-Lachen E, et al. Inhibition of intermediate-conductance calcium-activated K channel (KCa_{3.1}) and fibroblast mitogenesis by α -linolenic acid and alterations of channel expression in the lysosomal storage disorders, Fabry disease, and Niemann Pick C. *Front Physiol*. 2017;8:39.
164. Ju CH, Wang XP, Gao CY, Zhang SX, Ma XH, Liu C. Blockade of KCa_{3.1} attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(4):1305–15.
165. Choi S, Kim JA, Na HY, Cho SE, Park S, Jung SC, et al. Globotriaosylceramide induces lysosomal degradation of endothelial KCa_{3.1} in Fabry disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):81–9.
166. Giraldo P, Cebolla JJ, Irun P, Lopez de Frutos L, Andrade-Campos M, Köhler RJB. Defective Function of KCa_{3.1} Channels in Lysosomal Storage Disorders. *Blood*. 2017;130(1):3562.
167. Ohya S, Kito H. Ca(2+)-activated K(+) channel K(Ca)_{3.1} as a therapeutic target for immune disorders. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(8):1158–63.

168. Huang W, Li ML, Xia MY, Shao JY. Fisetin-treatment alleviates airway inflammation through inhibition of MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2018;42(1):208–18.
169. Martínez G, Mijares MR, De Sanctis JB. Effects of flavonoids and its derivatives on immune cell responses. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Dis*. 2019;13(2):84–104.
170. Hong GE, Kim JA, Nagappan A, Yumnam S, Lee HJ, Kim EH, et al. Flavonoids identified from Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi inhibit inflammatory signaling by suppressing activation of NF- κ B and MAPK in RAW 264.7 cells. *Evid-based Complement Altern Med: eCAM*. 2013;2013:912031.
171. Landberg R, Sun Q, Rimm EB, Cassidy A, Scalbert A, Mantzoros CS, et al. Selected dietary flavonoids are associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in U.S. women. *J Nutr*. 2011;141(4):618–25.
172. Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J Nutr*. 2008;138(4):753–60.
173. Liu Y, Gao L, Guo S, Liu Y, Zhao X, Li R, et al. Kaempferol alleviates angiotensin II-induced cardiac dysfunction and interstitial fibrosis in mice. *Cell Physiol Biochem: Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmac*. 2017;43(6):2253–63.
174. Wang Q, Sui X, Sui DJ, Yang P. Flavonoid extract from propolis inhibits cardiac fibrosis triggered by myocardial infarction through upregulation of SIRT1. *Evid-based Complement Altern Med: eCAM*. 2018;2018:4957573.
175. Chang X, Zhang T, Wang J, Liu Y, Yan P, Meng Q, et al. SIRT5-related desuccinylation modification contributes to quercetin-induced protection against heart failure and high-glucose-prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5876841.
176. Du Y, Han J, Zhang H, Xu J, Jiang L, Ge W. Kaempferol prevents against Ang II-induced cardiac remodeling through attenuating Ang II-induced inflammation and oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(4):326–35.
177. Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin HS. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *Eur J Med Chem*. 2018;155:889–904.
178. Chen WJ, Cheng Y, Li W, Dong XK, Wei JL, Yang CH, et al. Quercetin attenuates cardiac hypertrophy by inhibiting mitochondrial dysfunction through SIRT3/PARP-1 pathway. *Front Pharmacol*. 2021;12:739615.
179. Lagoa R, Graziani I, Lopez-Sanchez C, Garcia-Martinez V, Gutierrez-Merino C. Complex I and cytochrome C are molecular targets of flavonoids that inhibit hydrogen peroxide production by mitochondria. *Biochem Biophys Acta*. 2011;1807(12):1562–72.