

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

Afectación cardiaca en la enfermedad de Fabry

Revisión JACC Tema de la semana



Maurizio Pieroni, MD, PhD,^a James C. Moon, MD,^b Eloisa Arbustini, MD,^c Roberto Barriales-Villa, MD, PhD,^d Antonia Camporeale, MD, PhD,^e Andreja Cokan Vujkovic, MD,^f Perry M. Elliott, MBBS, MD,^b Albert Hagege, MD, PhD,^g Johanna Kuusisto, MD, PhD,^h Aleš Linhart, MD, PhD,ⁱ Peter Nordbeck, MD,^j Iacopo Olivotto, MD,^k Päivi Pietilä-Effati, MD,^l Mehdi Namdar, MD, PhD^m

RESUMEN

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno raro de almacenamiento lisosómico hereditario, ligado al cromosoma X, que es causado por un déficit de actividad de la α -galactosidasa A que conduce a una acumulación de globotriasileramida (Gb3) en los tejidos afectados, incluido el corazón. La afectación cardiovascular suele manifestarse en forma de hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica, insuficiencia cardiaca y arritmias, que limitan la calidad de vida y constituyen las causas más frecuentes de muerte. Tras la introducción de la terapia sustitutiva enzimática, el diagnóstico y tratamiento tempranos han pasado a ser esenciales para retardar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones cardiacas importantes. Los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la EF sugieren que, además de la acumulación de Gb3, hay otros mecanismos que contribuyen a producir la aparición de la miocardiopatía de Fabry. Los progresos realizados en las técnicas de diagnóstico por la imagen han mejorado el diagnóstico y la determinación del estadio de la cardiopatía asociada a la EF, y sugieren que la inflamación del miocardio desempeña un papel central, a la vez que sientan las bases para investigaciones futuras. Además, con la reciente autorización del tratamiento oral con chaperonas y los nuevos avances terapéuticos, el panorama del tratamiento específico para la EF está en rápida evolución. (J Am Coll Cardiol 2021;77:922-36)
© 2021 American College of Cardiology Foundation.

La afectación cardiaca constituye la principal causa de deterioro de la calidad de vida y de muerte en los pacientes con enfermedad de Fabry (EF) (1,2) y es una causa insuficientemente identificada de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y de arritmias ventriculares en los varones de más de 30 años y en las mujeres de más de 40 años (3). El daño cardiaco se inicia en una etapa temprana de la vida, pro-



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aCardiovascular Department, San Donato Hospital, Arezzo, Italia; ^bBarts Heart Centre, University College London, Londres, Reino Unido; ^cCentre for Inherited Cardiovascular Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia; ^dUnidad de Cardiopatías Familiares, INIBIC, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, CIBERCV, A Coruña, España; ^eMultimodality Cardiac Imaging Section, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milán, Italia; ^fDepartment of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Eslovenia; ^gAssistance Publique-Hôpitaux de Paris, Cardiology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, París, Francia; ^hCentre for Medicine and Clinical Research, Kuopio University Hospital and University of Eastern Finland, Kuopio, Finlandia; ⁱ2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praga, República Checa; ^jUniversity Hospital of Würzburg, Würzburg, Alemania; ^kCardiomyopathy Unit, Careggi University Hospital, Florencia, Italia; ^lCardiac Unit, Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finlandia; y ^mHôpitaux Universitaires de Genève, Ginebra, Suiza.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de noviembre de 2020; aceptado el 11 de diciembre de 2020.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AAF = anticuerpos antifármaco
CRM = cardi resonancia magnética
EF = enfermedad de Fabry
Gb3 = globotriaosilceramida
HVI = hipertrofia ventricular izquierda
liso-Gb3 = globotriaosilesfingosina
MCH = miocardiopatía hipertrófica
RTG = realce tardío de gadolinio
TSE = terapia sustitutiva enzimática
α-Gal A = α-galactosidasa A

grasa de forma subclínica antes de que aparezcan síntomas importantes y suele manifestarse en forma de una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que simula una miocardiopatía hipertrófica (MCH) (4,5). En un reciente reanálisis de 5491 pacientes con un diagnóstico clínico de HVI y/o MCH en los que se aplicó un *screening* de la EF, se observó una prevalencia de variantes genéticas patógenas del gen *GLA* del 0,93% en los varones y del 0,90% en las mujeres (5).

Tras la introducción de la terapia sustitutiva enzimática (TSE), la identificación temprana de la EF y el diagnóstico diferencial respecto a otras causas de HVI han pasado a tener un papel crucial en los esfuerzos por limitar la progresión de la enfermedad (1,6). Los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la EF y en las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíaca han mejorado los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados para las manifestaciones cardíacas de la EF. Además, el panorama terapéutico específico para la EF está en rápida evolución, con la reciente autorización de una chaperona de administración oral y el desarrollo de nuevos tratamientos como las enzimas modificadas, la terapia de reducción del sustrato y los tratamientos genéticos (7).

El objetivo de este artículo es presentar una revisión completa de los conocimientos actuales y la investigación en curso sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la afectación cardíaca en la EF.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA EF

La EF es un trastorno de almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X y de carácter panétnico, que es causado por variantes patogénicas del gen *GLA* que dan lugar a una reducción de la actividad enzimática de la α-galactosidasa A (α-Gal A) (1). Esto conduce a una acumulación lisosómica de globotriaosilesfingosina (Gb3) y del compuesto relacionado globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en los tejidos afectados, como son el corazón, los riñones, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso periférico (2). La incidencia descrita de entre 1 por cada 40.000 y 1 por cada 117.000 personas puede haber subestimado la real, dado que los exámenes de *screening* de recién nacidos sugieren una prevalencia de hasta 1 por cada 8800 recién nacidos (8).

Se han identificado más de 1000 variantes del gen *GLA* (1,9) que se clasifican como patogénicas, benignas sin trascendencia clínica o de trascendencia desconocida (10). Las variantes sin sentido o de sentido erróneo y los codones de detención prematura que dan lugar a una ausencia de actividad o a una actividad baja de la enzima α-Gal A suelen asociarse a una EF de inicio temprano clásica, que

PUNTOS CLAVE

- La miocardiopatía asociada a la EF se manifiesta principalmente en forma de una HVI.
- Además de la acumulación de glucoesfingolípidos, los mecanismos secundarios que conducen al daño cardíaco en la EF son la inflamación y la activación inmunitaria.
- Las pruebas de imagen cardíaca, y en particular la CRM, son esenciales para el diagnóstico y la determinación del estadio de la EF.
- Un tratamiento temprano puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con EF y miocardiopatía.

se caracteriza en los varones por la aparición en la infancia de síntomas, afectación multiorgánica y progresión rápida de la enfermedad, con manifestaciones clínicas que afectan a menudo al corazón, los riñones y el sistema nervioso central (1-3). En la **figura 1** se resumen las manifestaciones clínicas extracardíacas de la EF según la década de edad en la que aparecen. Las variantes genéticas de sentido erróneo que se asocian a la presencia de una actividad residual de α-Gal A causan una EF de inicio tardío, que afecta predominantemente al corazón (variante cardíaca). Las variantes genéticas asociadas a la variante cardíaca incluyen la p.N215S (prevalente en Norteamérica y Europa), la p.F113L (prevalente en Portugal) y la IVS4+919G>A (prevalente en Taiwán) (10-12).

En el sexo femenino, la inactivación aleatoria del cromosoma X (lionización) conduce a un mosaicismo, de tal manera que algunas células expresan el alelo normal mientras que otras expresan el alelo mutado (13). Esto da lugar a manifestaciones heterogéneas, que van de un fenotipo asintomático o leve, que se manifiesta en una fase más avanzada de la vida y afecta a > 1 órgano, a un fenotipo grave que se parece a la EF clásica.

En los varones con una EF clásica, la confirmación de una reducción grave o ausencia de la actividad de α-Gal A es a menudo suficiente para establecer el diagnóstico. Los pacientes varones con una EF de inicio tardío presentan una actividad de α-Gal A residual más alta que la observada en la EF clásica, aunque está muy por debajo de los valores normales. En las mujeres heterocigotas, la actividad de α-Gal A puede ser normal o ligeramente deficitaria, y el diagnóstico requiere una confirmación genotípica. Por consiguiente, todos los diagnósticos de EF deben confirmarse mediante la realización de pruebas genéticas. Tanto las pruebas enzimáticas como las genéticas pueden realizarse con facilidad mediante tarjetas de análisis con gota de sangre seca, y algunos laboratorios de Europa y Estados

FIGURA 1. Señales de alarma para la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial

| Señales de alarma extracardíacas | | Señales de alarma cardíacas | | Antecedentes | Instrumento diagnóstico |
|----------------------------------|----------------------|--|---|-------------------------------|-------------------------|
| Décadas de edad de presentación | En cualquier momento | Antecedentes familiares de insuficiencia renal y/o ictus | Antecedentes familiares de HVI, en especial si no hay evidencia de transmisión de varón a varón | | |
| | 1-2 | Dolor neuropático | | | |
| | 1-2 | Síntomas gastrointestinales | Intervalo PQ corto [†] | | |
| | 1-2 | Angioqueratomas | Bradicardia | | |
| | 1-2 | Córnea verticillata* | Incompetencia cronotrópica | | |
| | 1-2 | Hipohidrosis, intolerancia al calor/frío y al ejercicio | Bloqueos auriculoventriculares [†] | | |
| | 1-2 | Albuminuria | HVI con función sistólica normal | Ecocardiografía bidimensional | |
| | 3-4 | AIT/ictus infantiles y/o criptogénicos | Reducción del strain (deformación) longitudinal global | | |
| | 3-4 | Pérdida de audición (progresiva o súbita) | Dilatación de raíz aórtica leve a moderada | | |
| | 3-4 | Dolicoectasia de la arteria basilar, hiperintensidades crónicas de la sustancia blanca en la RM encefálica | Engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica con insuficiencia leve a moderada | Cardiorresonancia magnética | |
| | 3-4 | Proteinuria | Hipertrofia de músculos papilares | | |
| | 3-4 | Insuficiencia renal | Realce tardío de gadolinio posterolateral de capa media | | |
| | 3-4 | Linfedema | T1 nativo bajo | | |

Señales de alarma para la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o miocardiopatía hipertrofica idiopáticas. *En ausencia de causas yatrogénicas (cloroquina/amiodarona). †Intervalo PQ corto en los estadios iniciales; los bloqueos auriculoventriculares y de rama del haz son más frecuentes en la enfermedad avanzada. Eco-2D = ecocardiografía bidimensional; RM = resonancia magnética; AIT = accidente isquémico transitorio.

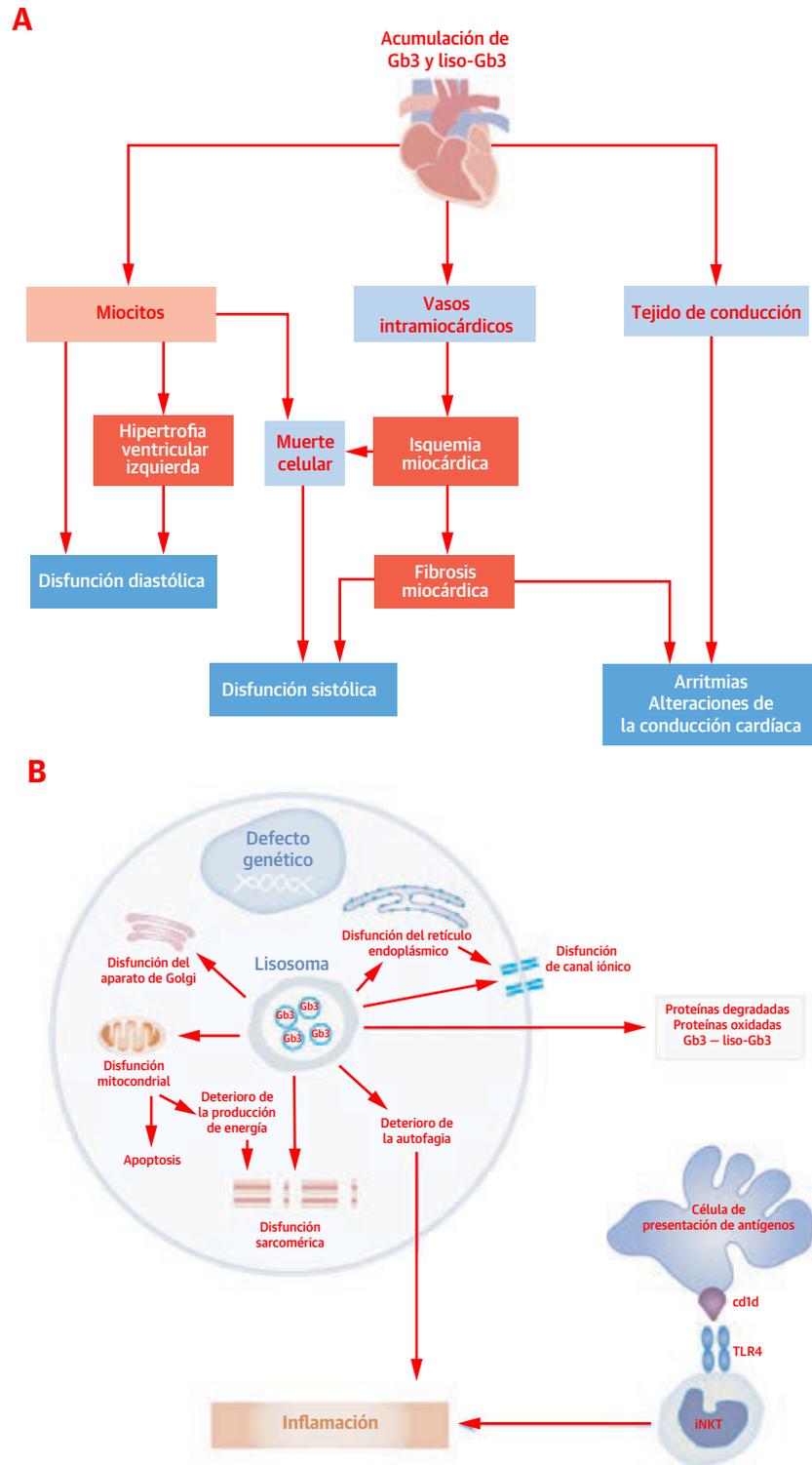
Unidos proporcionan el servicio gratuitamente, a menudo en el contexto de proyectos de investigación respaldados por empresas productoras de medicamentos. Tras la confirmación diagnóstica, se recomienda vivamente un *screening* genético familiar en cascada, según el patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X (1).

FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CARDIACA EN LA EF

La acumulación de Gb3 afecta a todos los tipos de células y tejidos del corazón, incluidos los miocitos, las células endoteliales y de músculo liso de los vasos intramiocárdicos, el endocardio, los fibroblastos valvulares y el tejido de conducción cardíaco (14). La acumulación miocárdica conduce a una HVI y disfunción diastólica progresivas. La afectación de los vasos intramurales induce alteraciones estructurales y funcionales, que causan una isquemia miocárdica (15). La fibrosis y la afectación del tejido de conducción cardíaco subyacen en la aparición de arritmias ventriculares y trastornos de la conducción (figura 2A).

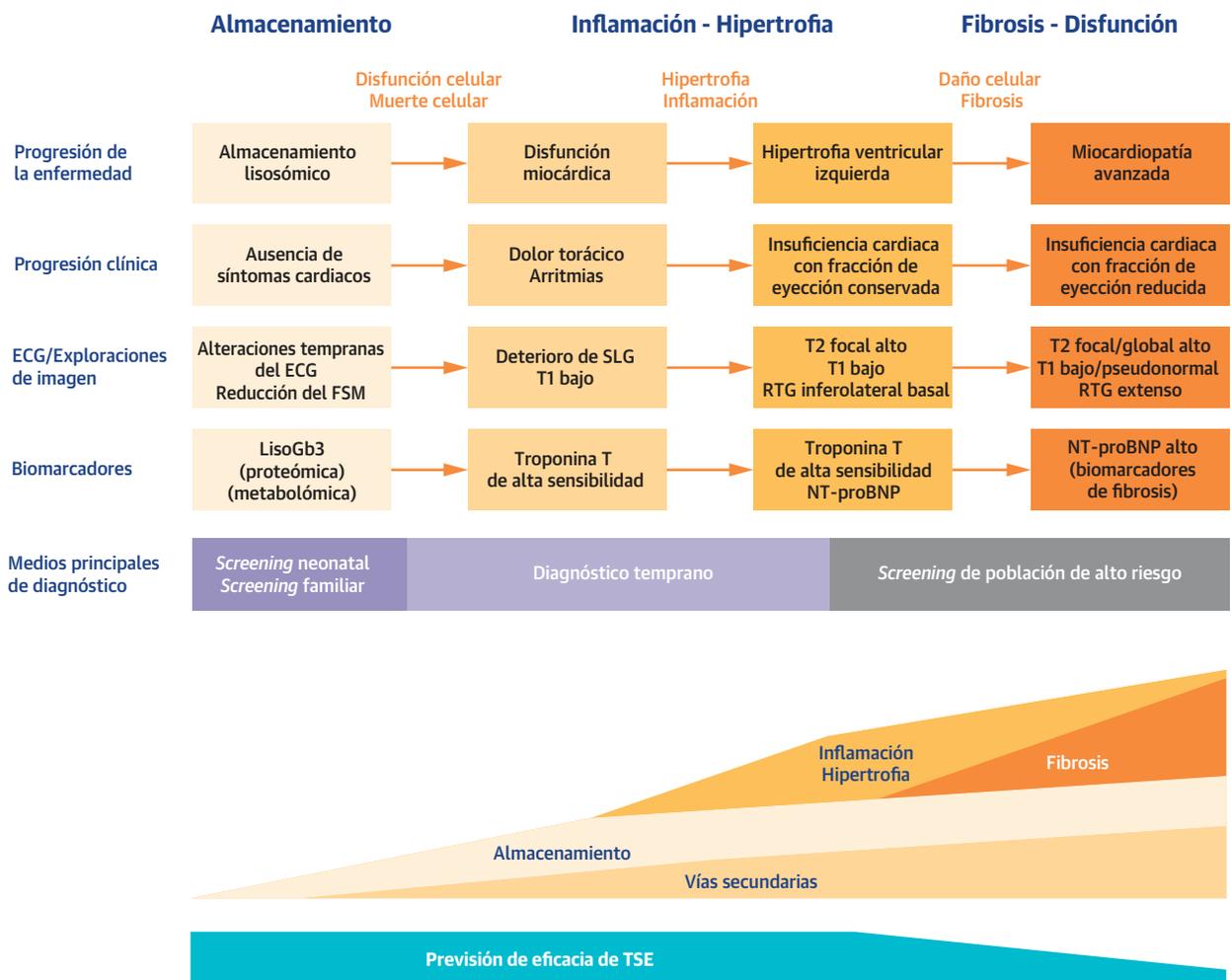
Sin embargo, la acumulación de Gb3 no explica la totalidad del espectro de la fisiopatología de la EF (16). Junto

con los efectos mecánicos, la acumulación de Gb3 desencadena otros procesos secundarios que dan lugar a un deterioro bioquímico y funcional en los miocitos (figura 2B). Los estudios realizados *in vitro* muestran que la Gb3 intralisosómica causa un deterioro de la endocitosis y la autofagia, induce la apoptosis e interfiere en la producción de energía mitocondrial (17). La depleción de energía y los factores tróficos, como la esfingosina, pueden activar vías de hipertrofia celular que son comunes a las de otras MCH. Los estudios realizados en miocardiocitos aislados de biopsias endomiocárdicas han puesto de manifiesto que los glucoesfingolípidos intracelulares provocaron una disfunción de los miofilamentos sarcoméricos y una miofibrilolisis (18). Birket *et al.* (19) pusieron de relieve la aparición de una potenciación de la función de los canales de sodio y calcio que dio lugar a unos potenciales de acción espontáneos más elevados y más breves en los miocardiocitos de la EF derivados de células madre pluripotenciales inducidas. Estas observaciones sugirieron que los glucoesfingolípidos almacenados podrían alterar la expresión de los canales iónicos y/o el tráfico por la membrana celular, alterando con ello las propiedades eléctricas de los miocardiocitos. Namdar

FIGURA 2. Fisiopatología de la EF

(A) Fisiopatología clásica de la enfermedad de Fabry (EF) como enfermedad de almacenamiento miocárdica y **(B)** vías secundarias descritas recientemente en la EF. Gb3 = globotriaosilceramida; iNKT = linfocito T citotóxico natural invariante; liso-Gb3 = globotriaosilesfingosina; TLR4 = receptor *toll-like* 4.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Evolución propuesta de la afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry



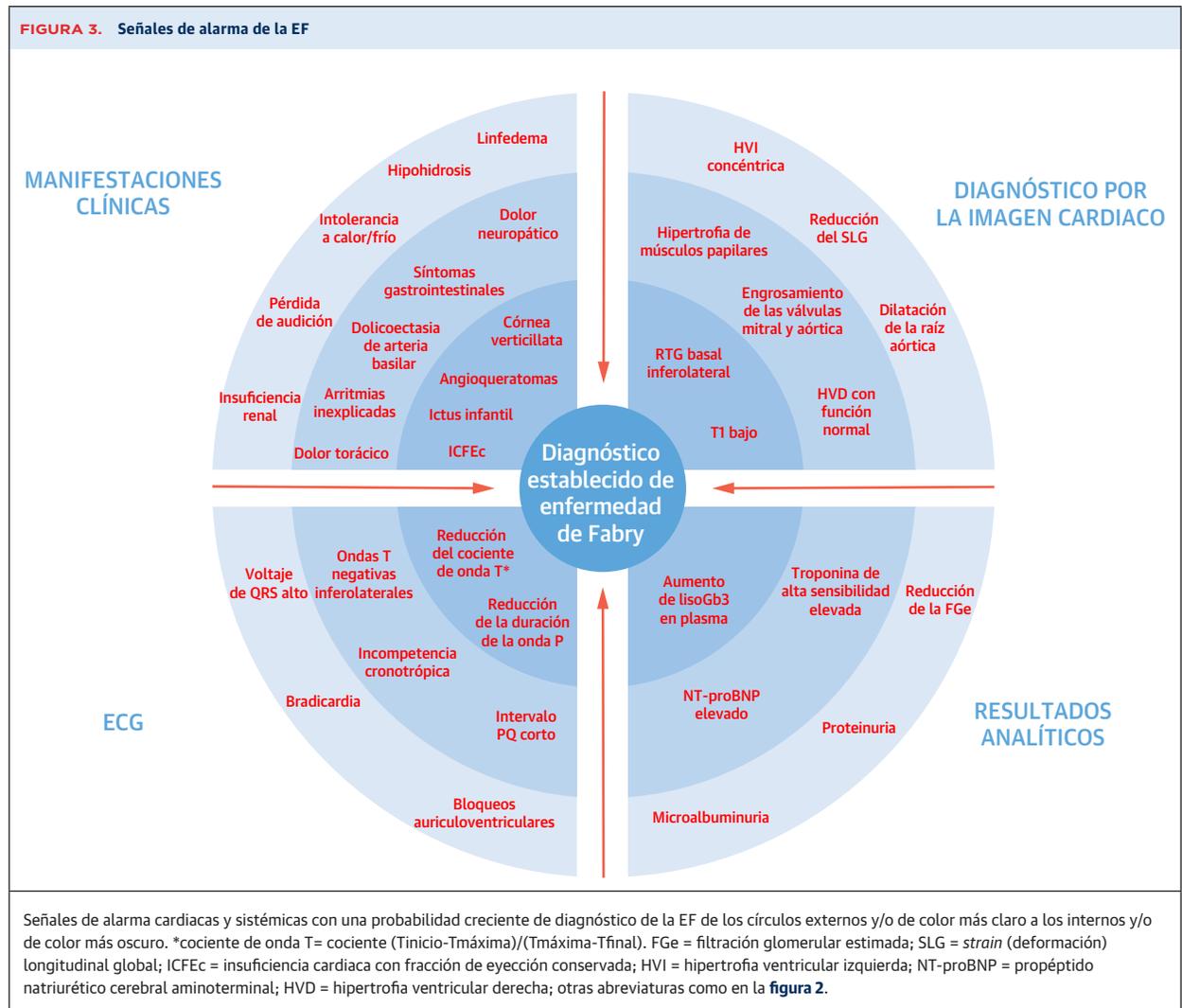
Pieroni, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922-36.

Evolución propuesta de los estadios de la afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry (EF) junto con la progresión clínica, técnicas de diagnóstico por la imagen, biomarcadores, principales formas de diagnóstico, y en relación con la eficacia esperada del tratamiento. ECG = electrocardiografía; TSE = terapia sustitutiva enzimática; SLG = *strain* (deformación) longitudinal global; RTG = realce tardío de gadolinio; liso-Gb3 = globotriaosilesfingosina; FSM = flujo sanguíneo miocárdico; NT-proBNP = péptido natriurético cerebral aminoterminal.

et al. (20) propusieron que el aumento de la velocidad de conducción en el miocardio auricular y ventricular era una posible causa de las anomalías electrocardiográficas en la EF, entre las que se encuentran la de un intervalo PR corto sin indicios de la presencia de una vía accesoria.

El modelo de la EF como una simple miocardiopatía por almacenamiento ha sido puesto en duda también por los estudios de diagnóstico por la imagen realizados con cardi resonancia magnética (CRM) mediante mapeo T1 y T2 que han permitido determinar el contenido lipídico y la inflamación del miocardio en diferentes estadios de la enfermedad y han sugerido un papel central de la inflamación en la progresión inicial de la EF (21,22) (**ilustración central**). Las evidencias clínicas y experimentales

existentes respaldan también el papel de la inflamación en la EF y en otros trastornos de almacenamiento lisosómico (16, 23-26). El déficit de α -Gal A limita la degradación, con lo que favorece la acumulación de los antígenos lipídicos, mientras que la Gb3 y la liso-Gb3 pueden actuar de por sí también como antígenos que activan los linfocitos T citotóxicos naturales invariantes y dan lugar a una inflamación crónica y autoinmunidad (23-25) (**figura 2B**). Los efectos que se producen a través de los glucoesfingolípidos son abolidos por los anticuerpos dirigidos contra el receptor *toll-like 4*, lo cual sugiere un papel fundamental de esta vía inflamatoria (23,24) que promueve el remodelado de la matriz extracelular y la fibrosis a través de la acción del factor de crecimiento tumoral β (25). Una



autofagia defectuosa fomenta también la inflamación a través de los activadores del inflamasoma y libera especies moleculares oxidativas reactivas (23). Yogasundaram *et al.* (26) han descrito recientemente una elevación de biomarcadores inflamatorios y del remodelado cardíaco que estaba correlacionada con la progresión de la enfermedad en los pacientes con EF, mientras que se observó una activación inflamatoria crónica en biopsias endomiocárdicas de pacientes con EF (27). Knott *et al.* (15) han relacionado recientemente la inflamación miocárdica con una disfunción microvascular y anomalías de la perfusión en la afectación cardíaca inicial.

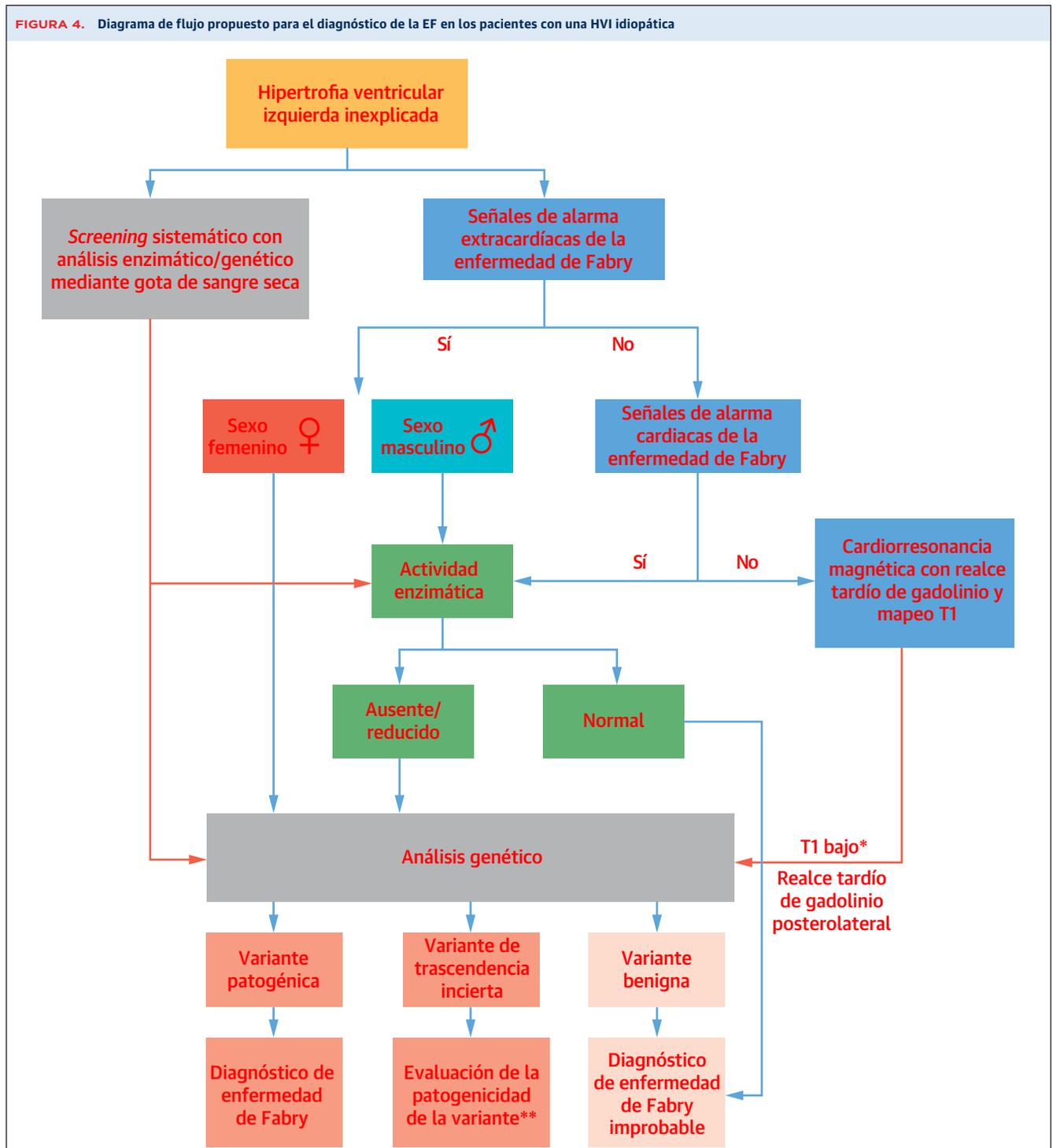
DIAGNÓSTICO Y DETERMINACIÓN DEL ESTADIO DE LA AFECTACIÓN CARDÍACA

Las nuevas perspectivas sobre la fisiopatología de la enfermedad y la obtención de datos a largo plazo con el empleo de la TSE han aportado información útil para el

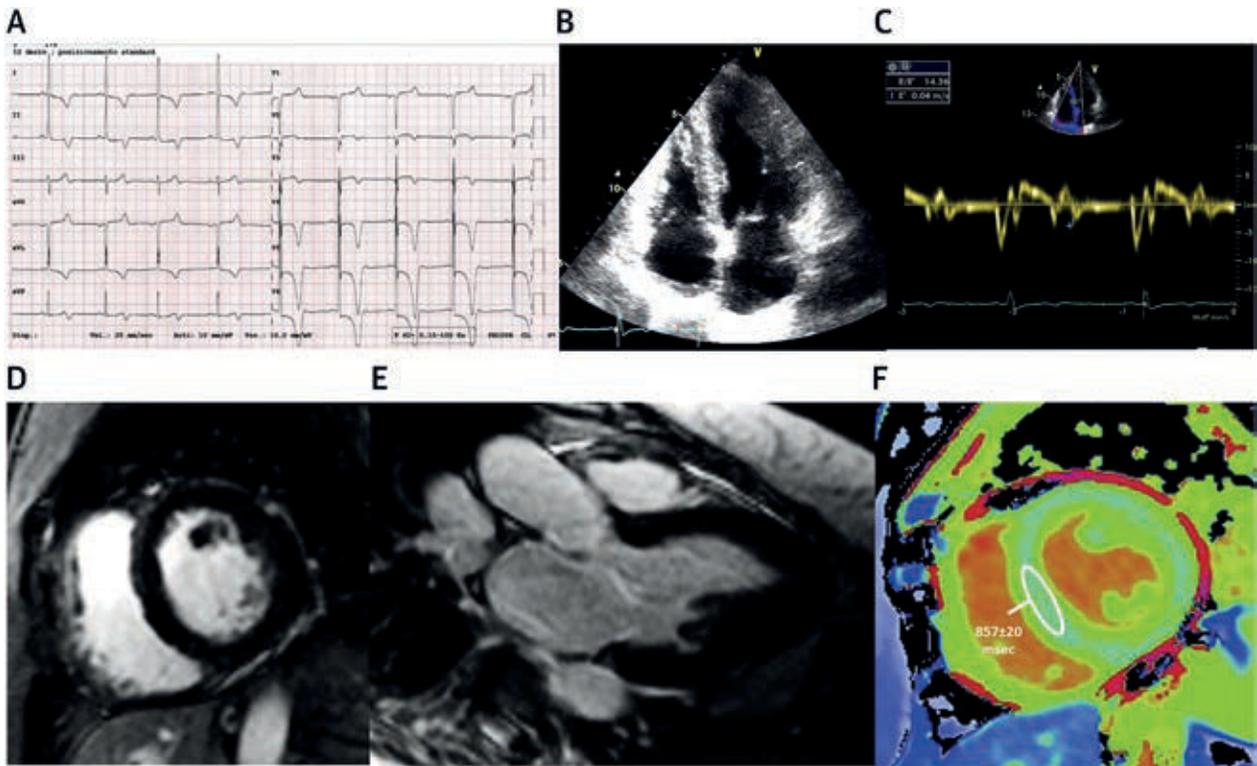
tratamiento de la cardiopatía asociada a la EF. Aunque el diagnóstico temprano continúa siendo esencial para optimizar el beneficio aportado por los tratamientos específicos para la enfermedad (1-3), parece claro que una determinación exacta del estadio de la afectación cardíaca mediante técnicas de diagnóstico por la imagen y biomarcadores tiene repercusiones clínicas importantes.

En los registros de la EF, se describe la presencia de una HVI en un 53% de los varones y en $\geq 33\%$ de las mujeres a partir de la tercera década de la vida, de tal manera que un 60% de los pacientes presentan síntomas que incluyen una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, dolor torácico y arritmias (1-3). Así pues, debe sospecharse la EF en los pacientes adultos que presentan estos síntomas con un origen poco claro. Según el abordaje escalonado que se ha propuesto anteriormente para el estudio diagnóstico de las miocardiopatías (28), la identificación de señales de alarma extracardiacas debe conducir a un mayor grado de sospe-

FIGURA 4. Diagrama de flujo propuesto para el diagnóstico de la EF en los pacientes con una HVI idiopática



Enfoque diagnóstico sugerido de señales de alarma en pacientes con una HVI idiopática. El *screening* sistemático de pacientes con HVI constituye un enfoque alternativo.
 *Los valores de T1 nativo bajos refuerzan o generan la sospecha de EF. Los valores de T1 nativos normales no descartan la EF y se observan excepcionalmente en pacientes no tratados con una HVI leve (en su mayor parte mujeres) o en la enfermedad avanzada debido a la "pseudonormalización". Con los valores de T1 nativos normales, el análisis genético continúa estando indicado si hay otros signos que sugieren una EF. **Mediante la determinación de los niveles de liso-Gb3 y biopsia endomiocárdica. Abreviaturas como en las figuras 2 y 3.

FIGURA 5. Un caso representativo de la variante cardiaca p.N215S con HVI apical

Una mujer de 54 años nos fue remitida por dolor torácico sin ninguna señal de alarma sistémica que sugiriera una EF. **(A)** La electrocardiografía mostró la presencia de ondas T negativas gigantes. **(B)** La ecocardiografía bidimensional mostró una miocardiopatía hipertrófica (MCH) apical con reducción de la velocidad sistólica y **(C)** y diastólica en el Doppler tisular. **(D y E)** La cardiorrsonancia magnética confirmó la MCH apical confirmada con **(F)** valores de T1 miocárdico bajos (857 ± 20 ms; valor de referencia normal 984 ± 18 ms) que sugerían una EF. El análisis genético detectó la mutación N215S que causa la variante cardiaca de la EF.

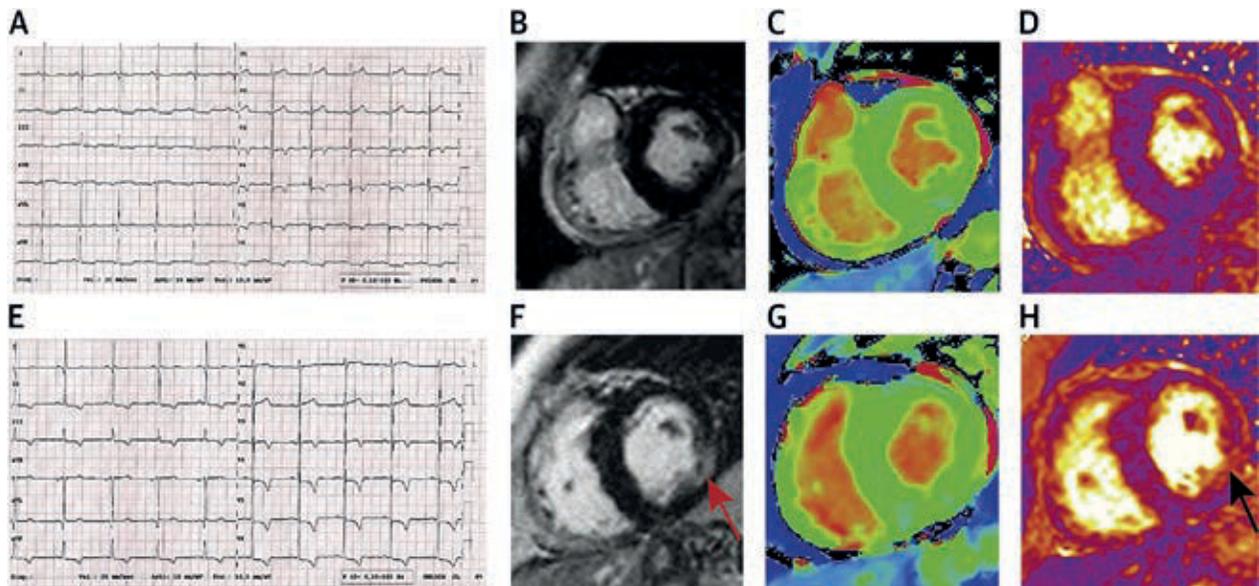
cha respecto a la EF clásica (**figuras 1, 3 y 4**). En los pacientes con la variante cardiaca de la EF, el diagnóstico diferencial respecto a otras MCH resulta más difícil en ausencia de manifestaciones sistémicas, teniendo en cuenta que en la EF se han descrito todos los patrones de la HVI (**figura 5**). Las señales de alarma cardiológicas pueden descartar la EF, con una sensibilidad y especificidad variables (29), en el diagnóstico de los pacientes con una HVI o MCH idiopáticas (**figuras 1, 3 y 4**). Hay alteraciones electrocardiográficas sutiles, como un intervalo PQ corto y anomalías de la repolarización, que preceden a la HVI y que pueden observarse desde la infancia (20,30). La miocardiopatía progresiva se asocia a un voltaje elevado, un patrón de *strain* ventricular izquierdo y una inversión de la onda T en las derivaciones precordiales. Puede aparecer una depresión del segmento ST-T y una inversión de la onda T en las derivaciones inferolaterales, que reflejan una fibrosis posterolateral (**figuras 5 y 6**). La ecocardiografía es importante para el diagnóstico inicial y el seguimiento de la miocardiopatía asociada a la EF. Los signos característicos son la HVI concéntrica, la hipertrofia desproporcionada de los músculos papilares, la pérdida del

gradiente de *strain* (deformación) circunferencial de base a vértice y la hipertrofia ventricular derecha con función sistólica normal, pero ninguno de ellos es patognomónico (4). En los portadores de variantes patogénicas, el *strain* longitudinal global y el *speckle tracking* (rastreo de marcas) permiten una detección temprana de la afectación cardiaca con independencia de la HVI (4).

La CRM ha pasado a desempeñar un papel central en el diagnóstico diferencial inicial y la determinación del estadio de la EF cardiaca (**figura 4**). Los signos característicos son el realce tardío de gadolinio (RTG), inicialmente en la pared inferolateral basal, y un T1 nativo bajo, que refleja probablemente el almacenamiento miocárdico de glucoesfingolípidos y aparece antes de que se produzca una HVI importante. La EF consiste predominantemente en una enfermedad de almacenamiento intracelular, a diferencia de lo que ocurre en la amiloidosis cardiaca; por tanto es habitual que el volumen extracelular sea normal, excepto en las zonas con un RTG positivo (15,30-32).

La aplicación de la CRM multiparamétrica ha aportado nuevas perspectivas de gran valor para la biología miocárdica de la EF en diferentes estadios, así como sobre las res-

FIGURA 6. Un caso representativo de una mujer de 59 años con una EF clásica (c.124-125delAT) que mostró una progresión progresiva del daño y la inflamación del miocardio



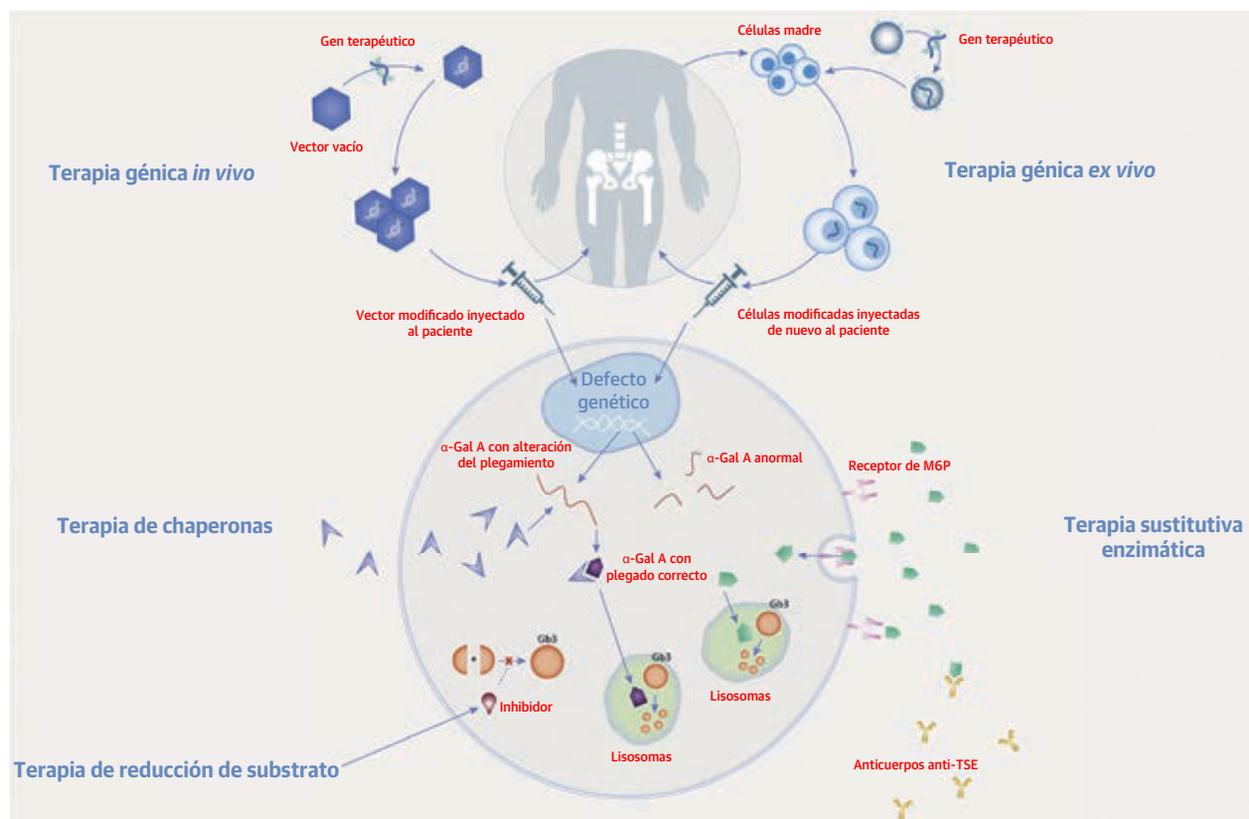
(Arriba) Inicial. (Abajo) Cambios en un seguimiento de 2 años. (A y E) Progresión electrocardiográfica (inversión de la onda T más extensa y más profunda). (B y F) Realce tardío de gadolinio (RTG) inferolateral basal de nueva aparición con progresión de la fibrosis (flecha roja). (C y G) T1 bajo (875 ± 22 ms; valor de referencia normal 984 ± 18 ms). (D y H) Mapeo de T2 con un aumento de la señal T2 (edema) de nueva aparición en el área de RTG (flecha negra). Abreviaturas como en las figuras 2 y 3.

puestas de los pacientes a tratamientos específicos. En un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a 182 pacientes con EF, Nordin *et al.* (21) propusieron un modelo de 3 fases de la progresión de la EF cardiaca: 1) acumulación, que se inicia en la infancia y se caracteriza por una reducción progresiva de T1 sin HVI ni RTG; 2) inflamación y/o hipertrofia, con un T1 bajo, una HVI inicial (sobre todo en los varones) y signos de inflamación en el mapeo T2 en el segmento inferolateral basal, asociados a un RTG (que a veces precede a la HVI, en especial en las mujeres y en los pacientes de Taiwán que presentan la variante IVS4); y 3) fibrosis y/o deterioro, con valores de T1 crecientes (pseudonormalización) y RTG con adelgazamiento de la pared en el segmento inferolateral basal (21). El aumento de la hipertrofia miocárdica frente al componente de almacenamiento, el aumento de la fibrosis intersticial y de reemplazo, y la inflamación miocárdica son posibles mecanismos conducentes a la pseudonormalización progresiva de T1 en las fases avanzadas. Otros grupos de investigadores han descrito un T1 nativo bajo detectable en hasta un 59% de los pacientes con HVI negativa y que se asoció a un empeoramiento clínico en un seguimiento de 12 meses, mientras que hubo una reducción del flujo sanguíneo miocárdico que pareció preceder a la disminución del T1 en la fase inicial (30,31).

Por lo que respecta al mapeo T2, Augusto *et al.* (32) pusieron de manifiesto que cuando había un RTG se observaban asociaciones significativas entre el aumento de los

valores de T2 en los segmentos con RTG, un aumento de la troponina y el propéptido natriurético tipo B aminoterminal, alteraciones electrocardiográficas y un deterioro del *strain* longitudinal global. En estos pacientes, tanto la elevación del T2 relacionada con el RTG como la global fueron superiores a las observadas en otros trastornos miocárdicos (por ejemplo, MCH sarcomérica). La elevación persistente de T2 y de la troponina a lo largo de 1 año sugirió un edema y lesión crónicas del miocardio, con un deterioro clínico asociado a ello (32). Si son validadas por métodos histológicos o de otro tipo, estas observaciones podrían demostrar un papel fundamental de la inflamación en la patogenia de la EF, con posibles consecuencias para el tratamiento.

De manera asociada a la evaluación clínica y de diagnóstico por la imagen, biomarcadores como la troponina y el propéptido natriurético tipo B aminoterminal son importantes para la determinación del estadio de la afectación cardiaca (ilustración central). Los resultados preliminares sugieren también la existencia de una correlación entre los biomarcadores del remodelado cardiaco y la inflamación y la progresión de la enfermedad (26). Las concentraciones de liso-Gb3 aumentan desde la infancia y su determinación puede ser útil para evaluar la patogenia de las variantes del gen *GLA* de trascendencia incierta (33), mientras que continúa existiendo una controversia respecto al papel que pueda desempeñar la liso-Gb3 en el seguimiento de la enfermedad. Puede contemplarse el uso de la biopsia endomiocárdica con mi-

FIGURA 7. Fármacos actualmente autorizados y en fase de investigación para la EF

Representación esquemática del mecanismo de acción de los tratamientos autorizados y de investigación para la EF. α -Gal A = α -galactosidasa A; TSE = terapia sustitutiva enzimática; otras abreviaturas como en la **figura 2**.

croscopía electrónica para el diagnóstico de la EF en los pacientes con variantes de trascendencia desconocida y concentraciones de liso-Gb3 bajas (**figura 4**).

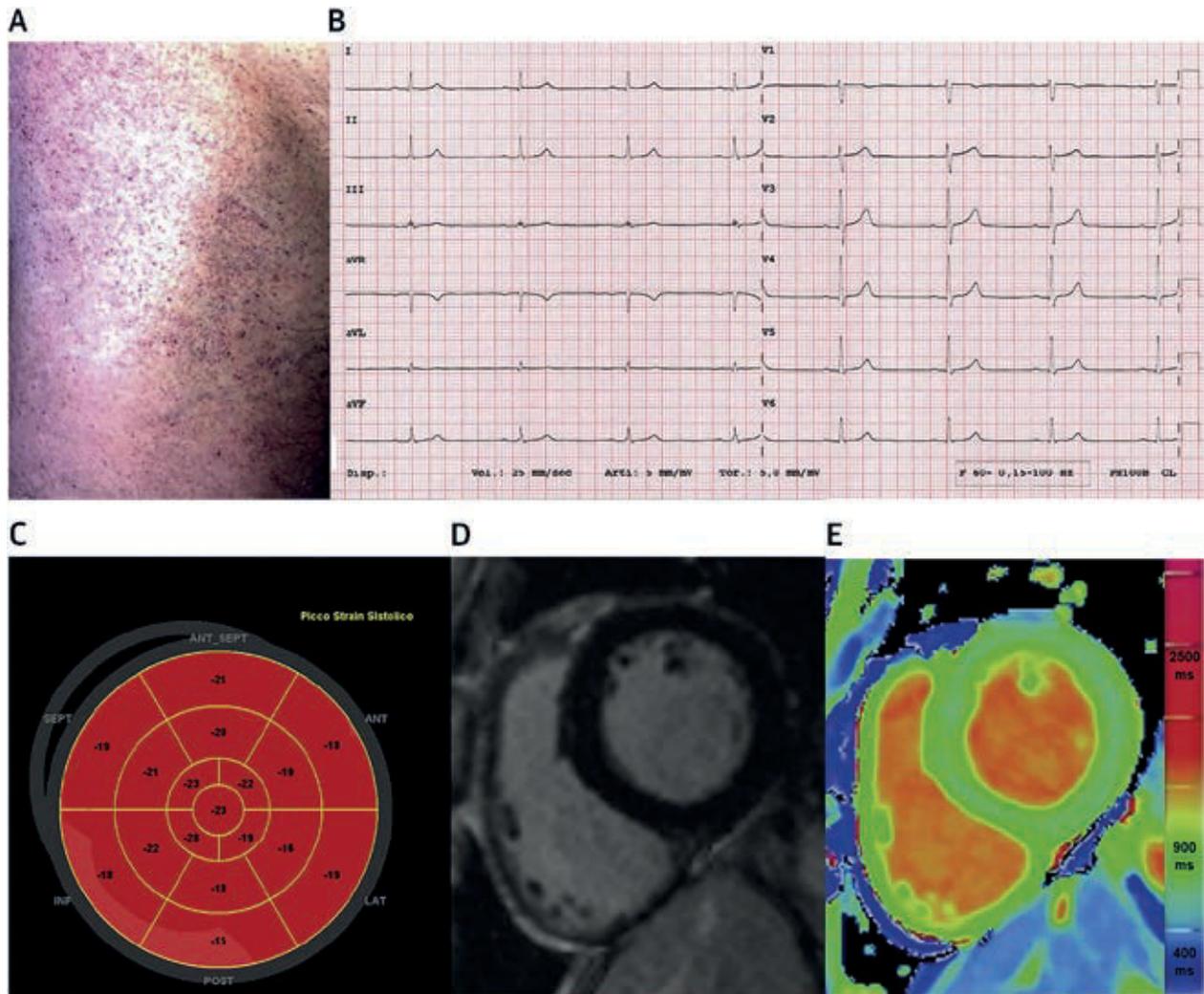
MANEJO CLÍNICO DE LA EF CARDIACA

El objetivo principal del tratamiento de la EF es prevenir la progresión de la enfermedad y el daño irreversible en los órganos. Un manejo óptimo de los pacientes con EF requiere un abordaje multidisciplinario en el que se cuente con médicos de diferentes especialidades, enfermeras especializadas y un apoyo psicológico (3). El tratamiento farmacológico de la EF incluye el empleo de terapias específicas para la enfermedad, así como el de terapias destinadas al control de los síntomas cardiovasculares y la prevención de los eventos cardiovasculares mayores.

TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA LA EF. Los tratamientos específicos para la EF que han sido autorizados son la TSE y la chaperona farmacológica migalastat, y hay también nuevos enfoques terapéuticos en fase de desarrollo (7) (**tabla 1** y **figura 7**).

TERAPIA SUSTITUTIVA ENZIMÁTICA. La TSE se administra cada dos semanas por vía intravenosa y está indicada en los pacientes sintomáticos con un diagnóstico establecido de EF. La TSE ha modificado profundamente la evolución natural de la EF y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes a través de un tratamiento eficaz del dolor neuropático, las manifestaciones gastrointestinales, así como la intolerancia al calor y al ejercicio (1-3,6). Los estudios de seguimiento a largo plazo y los datos de registros ponen de manifiesto que la TSE retrasa la progresión de la cardiopatía y reduce la tasa de eventos cardiovasculares (1-3,6). La evidencia existente sugiere que la HVI puede prevenirse con un tratamiento temprano (**figura 8**), y se ha descrito una regresión de la HVI leve en pacientes con los fenotipos clásico y cardíaco, si bien la evidencia existente respecto a las variantes de la EF cardíaca de inicio tardío es limitada. En la EF cardíaca avanzada, la respuesta a la TSE es escasa (**ilustración central**) (1-3,6), y no hay datos que sugieran efecto alguno sobre la fibrosis miocárdica y la progresión de la HVI.

FIGURA 8. Efecto a largo plazo de la TSE inicial



Un varón de 42 años con una EF clásica (c.946delG) después de 19 años de TSE. (A) Angiokeratomas en la región del tronco en la zona de baño. (B) Electrocardiograma normal con bradicardia sinusal. (C) Ecocardiografía que muestra una reducción leve del *strain* longitudinal en el segmento basal posteroinferior. (D y E) CRM sin signos de HVI ni de RTG (D) pero con valores de T1 miocárdico bajos (820 ms; valor de referencia normal 959 ± 20 ms) (E). Abreviaturas como en las figuras 2, 3, 5 y 7.

Hay varios factores que influyen en la respuesta cardíaca a la TSE, entre ellos el fenotipo, el sexo, el momento de administración y la posología de la TSE y la aparición de anticuerpos antifármaco (AAF) dirigidos contra la α -Gal A exógena (1-3,34).

Tratamiento con chaperonas. Las chaperonas son moléculas de iminoazúcares, de administración oral, que se unen al dominio catalítico de la α -Gal A y fomentan su plegamiento adecuado y su transporte al lisosoma. Estas mismas moléculas, a dosis superiores, pueden actuar como inhibidores de la α -Gal A. La molécula chaperona migalastat ha sido autorizada para la administración cada dos días en pacientes adultos portadores de las va-

riantes susceptibles del gen *GLA*, definidas por la presencia de una actividad residual de α -Gal A de al menos un 3% del nivel normal y por un aumento de la actividad de al menos un 20% en presencia de 20 μ M de migalastat en los linfocitos de pacientes cultivados.

Los ensayos clínicos y los estudios de prolongación en diseño abierto han mostrado que el tratamiento con migalastat se asoció a una reducción significativa del índice de masa ventricular izquierda (35). Sin embargo, los datos recientes obtenidos en la práctica clínica real han puesto de manifiesto una discrepancia significativa entre la susceptibilidad al tratamiento predicha *in vitro* y el aumento efectivo de la actividad de la α -Gal A *in vivo* y la consiguiente respuesta clínica en algunas variantes gené-

TABLA 1. Tratamientos actualmente aprobados y en fase de desarrollo para la enfermedad de Fabry

| Nombre del fármaco | Mecanismo de acción | Vía de administración | Dosis | Observaciones |
|--|--------------------------------|-----------------------|---|---|
| Autorizado | | | | |
| Agalsidasa alfa | Terapia sustitutiva enzimática | Intravenosa | 0,2 mg/kg/cada dos semanas | La agalsidasa alfa es la proteína α -galactosidasa A humana producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética.* La agalsidasa beta es una forma recombinante de α -galactosidasa A humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante con el empleo de un cultivo de células de ovario de hámster chino. La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante, así como la secuencia de nucleótidos que forma su código genético, son idénticos a los de la forma natural de la α -galactosidasa A.† En los pacientes con una enfermedad de Fabry de inicio tardío, debe considerarse la posible conveniencia de una TSE si hay signos analíticos, histológicos o de diagnóstico por la imagen de lesión cardíaca, renal o del sistema nervioso central, incluso en ausencia de los síntomas típicos de la enfermedad de Fabry.‡ Si no hay signos patológicos tisulares relacionados con la enfermedad de Fabry demostrables ni síntomas clínicos, la TSE puede no ser apropiada, en especial en pacientes heterocigotas; sin embargo, estas pacientes deben ser objeto de una vigilancia regular por parte de un equipo de asistencia multidisciplinario. La TSE no se recomienda en los pacientes con variantes de la α -galactosidasa benignas bien caracterizadas.‡ |
| Agalsidasa beta | Terapia sustitutiva enzimática | Intravenosa | 1,0 mg/kg/cada dos semanas | |
| Migalastat | Chaperona farmacológica | Oral | 123 mg/cada dos días | Indicada tan solo para pacientes adultos con variantes de la α -galactosidasa susceptibles de tratamiento con migalastat (es decir, una variante de GLA cuya traducción dé lugar a proteínas α -Gal A que pueden ser estabilizadas por el migalastat, con lo que se restablece su gráfico hacia los lisosomas y su actividad intralisosómica). Sin tomar alimentos 2 h antes y después de la toma.§ No se recomienda en los pacientes con variantes de la α -galactosidasa benignas bien caracterizadas.‡ |
| En fase de desarrollo (ensayos clínicos de fase III) * | | | | |
| Pegunigalsidasa-alfa | Terapia sustitutiva enzimática | Intravenosa | 1 mg/kg/cada dos semanas | Producida en células de tabaco y modificada químicamente con polietilenglicol. Tres ensayos clínicos de fase III en curso. |
| Moss-aGal | Terapia sustitutiva enzimática | Intravenosa | Se está evaluando con 0,2 mg/kg para determinar la farmacocinética y la seguridad | Producida en musgo. Ensayo de fase I finalizado. Planificación de estudios de fase II y III en curso. |
| Venglustat | TRS | Oral | 15 mg/una vez al día | Ensayo de fase II a largo plazo en curso. Planificación de ensayos de fase III en curso. |
| Lucerastat | TRS | Oral | 1,0 g/dos veces al día (ajuste de la dosis según la función renal) | Ensayo de fase III en curso en pacientes con enfermedad de Fabry que presentan dolor neuropático. |
| *Shire Pharmaceuticals Limited. Agalsidasa alfa. Ficha técnica (resumen de características del producto). † Sanofi Genzyme. Agalsidasa beta. Ficha técnica (resumen de características del producto). ‡ Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, <i>et al.</i> Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. <i>Mol Genet Metab</i> 2018;123:416-27. § Amicus Therapeutics UK Limited. Clorhidrato de migalastat. Ficha técnica (resumen de características del producto). Información sobre los tratamientos en fase de desarrollo tomada de ClinicalTrials.gov. TSE = terapia sustitutiva enzimática; TRS = terapia de reducción del sustrato. | | | | |

ticas (36). Es posible que esto esté relacionado con las limitaciones intrínsecas que tiene la prueba de susceptibilidad *in vitro* y los posibles efectos inhibidores del migalastat dependientes de la posología empleada. Estos datos sugieren que debe realizarse una supervisión cuidadosa de la respuesta bioquímica y clínica al tratamiento con chaperonas para confirmar su eficacia clínica.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CARDIACAS Y SUPERVISIÓN TERAPÉUTICA. Además de las terapias específicas para la EF, son necesarios tratamientos convencionales para abordar las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad. En un reciente documento de consenso se ha presentado una actualización de las recomendaciones de expertos (3). La supervisión clínica

es esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y requiere un abordaje multidisciplinario. La progresión de la enfermedad puede ser diversa en distintos órganos, en especial en los pacientes tratados con una TSE, como consecuencia de la existencia de vías secundarias específicas de lesión y de la respuesta diversa al tratamiento en distintos tejidos. En consecuencia, recientemente se ha validado un sistema de puntuación clínica multiparamétrico (37). El papel que debe desempeñar la liso-Gb3 en el seguimiento de la evolución de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento continúa siendo objeto de controversia, si bien se están investigando nuevos biomarcadores, como los microRNA y las isoformas de la liso-Gb3. El uso de nuevas técnicas de CRM para el seguimiento de la EF parece prometedor. Un estudio reciente ha puesto de ma-

nifiesto que, en pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento con TSE, 1 año de TSE atenuó la reducción de T1, con pequeñas disminuciones del grosor máximo de la pared y una estabilización del índice de masa ventricular izquierda. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad avanzada y una TSE establecida, la CRM mostró un aumento de T2 a 1 año en el área de RTG y un empeoramiento del *strain* longitudinal global (22).

NUEVOS TRATAMIENTOS EN FASE DE DESARROLLO.

Entre las estrategias terapéuticas que están actualmente en fase de desarrollo se encuentran las TSE de segunda generación, las terapias de reducción del sustrato y las terapias génicas y de mRNA (8) (tabla 1 y figura 7). Se han desarrollado métodos de TSE derivados de plantas para reducir la formación de AAF y mejorar la biodistribución de la enzima. La pegunigalsidasa- α es una nueva forma pegilada de la α -Gal A producida en un sistema ProCellEx (Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel) con una semivida en la circulación más prolongada y un aumento de la captación cardiaca y renal, en comparación con las que muestran las TSE actuales (38).

La terapia de reducción del sustrato se basa en la administración oral de iminoazúcares que inhiben directamente la síntesis de glucoesfingolípidos, con lo que reducen la carga celular de Gb3. Estos fármacos, que han sido validados anteriormente en la enfermedad de Gaucher, pueden administrarse con independencia de cuál sea el genotipo de la EF. En la actualidad hay dos terapias de reducción del sustrato, el venglustat y el lucerastat, que se están estudiando en ensayos clínicos de fase II y de fase III, respectivamente (39,40).

En un reciente ensayo clínico de fase II en el que se adoptó un enfoque de estudio *ex vivo*, las células madre hematopoyéticas de un paciente con EF, con transfección de lentivirus (AVR-RD-01, AvroBio) y readministradas luego, proporcionaron una elevación persistente de la actividad de α -Gal A (7). Los enfoques de estudio preclínico *in vivo* con el empleo de una transferencia génica a través de adenovirus dirigidos al hígado, en un modelo de ratón *knockout* para α -Gal A, pusieron de manifiesto un aumento drástico de la actividad de α -Gal A y una reducción marcada de la liso-Gb3 (41). Sin embargo, continúa sin estar claro si la liberación de enzima por parte de las células con transfección dará lugar a una captación suficiente en los tejidos afectados. En las mujeres heterocigotas, la corrección cruzada no parece suficiente para evitar la acumulación de Gb3 y la aparición de la enfermedad. Tampoco está claro si los varones con una EF clásica y una actividad de α -Gal A nula podrían formar AAF dirigidos contra la enzima expresada, aunque la exposición continuada y la síntesis endógena y la glucosilación podrían conducir a una tolerancia en la mayor parte de los pacientes tratados. En la actualidad se están probando nuevos vectores cardioprotéicos di-

rigidos específicamente al tejido miocárdico, con un aumento de la capacidad de administración y una reducción de la inmunogenicidad (en comparación con los vectores convencionales de adenovirus), en primates no humanos. Por último, se continúan desarrollando sistemas de administración génica. La encapsulación del mRNA de α -Gal humano dentro de nanopartículas lipídicas aumentó las concentraciones de α -Gal en el hígado, el corazón y los riñones, en ratones y en primates no humanos (42).

RETOS ACTUALES Y VÍAS PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque la TSE ha modificado de manera importante la evolución natural de la EF, la afectación cardiaca continúa siendo un factor determinante clave del pronóstico. La TSE temprana aporta un beneficio por lo que respecta a las manifestaciones cardiacas, pero en los casos más avanzados los beneficios clínicos son limitados. Se han propuesto varios mecanismos que podrían reducir la eficacia de la TSE en el tejido miocárdico. Los estudios histológicos han puesto de manifiesto que la eliminación de los depósitos de Gb3, aun siendo significativa en las células endoteliales, parece ser limitada en los miocardiocitos (43). La eliminación de los depósitos en las células endoteliales se ve facilitada por su recambio metabólico más alto que el que se da en células con una diferenciación terminal, como los miocitos y los podocitos renales. Además, las concentraciones miocárdicas de la enzima exógena pueden ser significativamente inferiores a las que se alcanzan en las células endoteliales. Se ha debatido también la importancia de la posología de la TSE, puesto que hay evidencias que sugieren que las dosis superiores proporcionan un efecto de eliminación más eficaz en los podocitos en biopsias renales secuenciales en niños con EF (44). La formación de AAF puede reducir también la captación de la enzima en los tejidos destinatarios. Lenders *et al.* (36) mostraron que los AAF neutralizantes deterioran la eficacia de la TSE, en especial en los varones con una EF clásica, y sugirieron la necesidad de una determinación sistemática de los títulos de AAF y de la aplicación de ajustes de dosis para alcanzar una supersaturación que permita superar el efecto de la actividad neutralizante. Se están investigando también otras estrategias para reducir al mínimo las consecuencias nocivas de los AAF, incluido el tratamiento inmunosupresor y la inducción de tolerancia (7,36).

Se ha planteado también la hipótesis de una inestabilidad de la enzima exógena a nivel de los tejidos, lo cual resalta los posibles beneficios de una administración conjunta de TSE y chaperonas. En un estudio de fase II se observó un aumento de entre 1,2 y 5,1 veces en la actividad enzimática en los tejidos destinatarios tras la administración conjunta de TSE y migalastat en comparación con la TSE sola (45). Con la aparición de nuevos trata-

mientos, diferentes combinaciones terapéuticas podrían brindar nuevas oportunidades de abordar fases diferentes de la vía de almacenamiento de lípidos lisosómicos, si bien el aumento del coste del tratamiento por paciente al utilizar 2 tratamientos específicos para la enfermedad podría comportar una posible limitación para su aplicabilidad clínica.

Teniendo en cuenta la accesibilidad limitada al tejido miocárdico de pacientes vivos, el uso de miocardiocitos derivados de células madre pluripotenciales aisladas brinda la oportunidad de evaluar los cambios iniciales que se producen en los miocardiocitos de la EF a nivel de todo el genoma y todo el proteoma. Serán necesarios también otros estudios para esclarecer si las vías patogénicas pueden pasar a ser independientes del almacenamiento, lo cual comportaría estrategias terapéuticas alternativas. En estudios recientes se ha observado que el pentosansulfato, una mezcla de polianiones sulfatados semisintéticos, mostró una actividad antiinflamatoria en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo 2 y redujo la secreción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica en cultivo de pacientes con EF o enfermedad de Gaucher (46).

Es posible que un conocimiento más profundo de los mecanismos que dan lugar al daño cardiaco en la EF pueda aportar también una mayor perspectiva respecto a otras miocardiopatías y otros trastornos no cardiacos. El conocimiento del papel central que desempeña un transporte lisosómico y/o endosómico defectuoso ha puesto de manifiesto recientemente una relación entre la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Parkinson (18). Además, la proteína lisosómica NPC1, cuyas deficiencias dan lugar a la enfermedad de Niemann Pick, está involucrada también en el ciclo de replicación en la infección producida por el virus del Ébola.

CONCLUSIONES

Los avances recientes que se han producido en el conocimiento de la fisiopatología de la EF cardiaca han mejorado de forma significativa los métodos diagnósticos y terapéuticos en especial por lo que respecta a la identificación de los mecanismos de lesión desencadenados por el almacenamiento y a la detección temprana de la afectación cardiaca. Es posible que un conocimiento más profundo de las vías patogénicas secundarias, y en especial de la inflamación miocárdica, pueda influir en las estrategias terapéuticas futuras.

Aunque los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad parecen prometedores, el retraso en el diagnóstico y el inicio rápido de los tratamientos actuales continúan siendo motivos de preocupación cruciales en muchos pacientes con EF, en especial los que presentan la variante cardiaca de inicio tardío, en los que los efectos

del tratamiento específico para la enfermedad pueden ser más limitados. Así pues, la colaboración entre especialistas en la EF y cardiólogos continúa siendo esencial para identificar a los pacientes antes del inicio de la afectación cardiaca, con objeto de obtener el máximo beneficio posible de los métodos terapéuticos actuales y futuros.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Ugo Battaglia, PhD y Alex Goonesinghe, PhD de HealthCare21, Lucid, una agencia del Lucid Group, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido, por el apoyo de redacción médica, que fue financiado por Sanofi Genzyme.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Pieroni ha recibido honorarios por su pertenencia a consejos asesores de Amicus Therapeutics y Sanofi Genzyme; y ha recibido honorarios por conferencias de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Shire. El Dr. Moon ha recibido honorarios por su pertenencia a consejos asesores, así como honorarios por conferencias de Sanofi Genzyme y Shire; y ha recibido una subvención de investigación iniciada por el investigador de Sanofi Genzyme. La Dra. Arbustini ha recibido ayuda para viajes de Sanofi Genzyme, Shire y Amicus Therapeutics. El Dr. Barriales-Villa ha recibido una subvención de formación no condicionada de Sanofi Genzyme; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores/pagos por conferencias de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Pfizer. La Dra. Camporeale ha recibido honorarios por presentaciones y reuniones de consejos de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Shire; y ha recibido una subvención de investigación de Amicus Therapeutics. El Dr. Vujkovic ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme y Takeda. El Dr. Elliott ha recibido una subvención de formación no condicionada de Pfizer; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores y/o por conferencias de Myokardia, Cytokinetics, Sanofi Genzyme, Shire, Alnylam y Pfizer. El Dr. Hagege ha recibido apoyo de Amicus, Gilead, Myokardia, Novartis y Sanofi Genzyme. La Dra. Kuusisto ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores de Sanofi Genzyme; y ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme, Shire y Amicus. El Dr. Linhart ha sido consultor de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Takeda; y ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme y Takeda. El Dr. Nordbeck ha recibido honorarios por conferencias y por su participación en consejos asesores de Amicus Therapeutics, Genzyme/Sanofi, Greenovation, Idorsia y Shire/Takeda. El Dr. Olivotto ha recibido subvenciones de Myokardia, Sanofi Genzyme, Shire, Bayer, Amicus y Menarini International; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos y/o pagos por conferencias de Myokardia, Cytokinetics, Sanofi Genzyme y Shire. El Dr. Pietila-Effati ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores y honorarios por conferencias de Sanofi Genzyme; y ha sido consultor de Shire. El Dr. Namdar ha recibido apoyo para investigación, honorarios por su participación en consejos asesores y honorarios por conferencias y ayuda para viajes de Sanofi Genzyme; y ha recibido apoyo para investigación de Shire HGT.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Maurizio Pieroni, Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Via Pietro Nenni 22, 52100 Arezzo, Italia. Correo electrónico: mauriziopieroni@yahoo.com. Twitter: @mauripieroni72.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53:495-502.
- 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.
- Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1230-42.
- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. 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.
- 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.
- 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.
- Burlina AB, Polo G, Salviati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:209-19.
- Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020. Available at: <http://fabry-database.org/mutants>. Accessed September 19, 2020.
- Germain DP, Brand E, Burlina A, 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.
- Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab* 2020;129:150-60.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, 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.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44-54.
- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol* 2019;39:12-24.
- Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008872.
- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:27.
- Ivanova M. Altered sphingolipids metabolism damaged mitochondrial functions: lessons learned from Gaucher and Fabry diseases. *J Clin Med* 2020;9:1116.
- Chimenti C, Hamdani N, Bontje NM, et al. Myofibrillar degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. *Am J Pathol* 2008;172:1482-90.
- Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A human stem cell model of Fabry disease implicates LIMP-2 accumulation in cardiomyocyte pathology. *Stem Cell Rep* 2019;13:380-93.
- Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:7.
- Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1673-83.
- Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009430.
- Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab* 2017;122:19-27.
- Mauhin W, Lidove O, Masat E, et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. *JIMD Rep* 2015;22:1-10.
- Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet* 2015;24:5720-32.
- Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, et al. 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.
- Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Immune-mediated myocarditis in Fabry disease cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009052.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448-58.
- Limongelli G, Monda E, Tramonte S, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020;299:186-91.
- Augusto JB, Johner N, Shah D, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease prehypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 June 8 [E-pub ahead of print].
- Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, et al. Predictors of clinical evolution in prehypertrophic Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008424.
- Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171.
- Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr* 2017;43:1.
- Lenders M, Neuffer 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: a 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:534-44.
- Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of oral venglustat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020 Aug 26 [E-pub ahead of print].
- Welford RWD, Mühlemann A, Garzotti M, et al. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat lowers globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types. *Hum Mol Genet* 2018;27:3392-403.
- Yasuda M, Huston MW, Pagant S, et al. AAV2/6 gene therapy in a murine model of Fabry disease results in supraphysiological enzyme activity and effective substrate reduction. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020;18:607-19.
- DeRosa F, Smith L, Shen Y, et al. Improved efficacy in a Fabry disease model using a systemic mRNA liver depot system as compared to enzyme replacement therapy. *Mol Ther* 2019;27:878-89.
- Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009;119:2561-7.
- Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1470-9.
- Warnock DG, Bichet DG, Holida M, et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active α -galactosidase A in Fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS One* 2015;10:e0134341.
- Crivaro AN, Mucci JM, Bondar CM, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in vitro models of lysosomal storage disorders: Fabry and Gaucher disease. *PLoS One* 2019;14:e0217780.

PALABRAS CLAVE enfermedad de Fabry, miocardiopatía hipertrófica, función lisosómica, mapeo T1