



Uma visão geral da Doença de Fabry: revisão de literatura

An overview of Fabry Disease: literature review

Una visión general de la Enfermedad de Fabry: revisión de la literatura

Henrique França Silva¹, Júlia Coelho da Silva¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Doença de Fabry (DF). **Revisão Bibliográfica:** A DF é uma doença de armazenamento lisossomal ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene GLA responsável pela codificação da enzima lisossomal alfa-galactosidase A(α -GAL). O acúmulo resultante de globotriaosilceramida (Gb-3) leva a doenças multissistêmicas, incluindo doença renal crônica progressiva, cardiomiopatia hipertrófica, acidente vascular cerebral, angioceratomas e verticilos da córnea. A causa da doença é uma variedade de mutações no gene GLA. A incidência de DF na população geral é estimada em 1:117.000, mas testes genéticos em exames de recém-nascidos recentes sugerem que a prevalência pode chegar a 1:1.400. **Considerações finais:** A Doença de Fabry é um distúrbio de armazenamento lisossomal ligado ao X causado por mutações no gene GLA, que leva a uma ampla gama de manifestações clínicas. Sua terapêutica atual é feita com a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) (agalsidase alfa e agalsidase beta) e o acompanhante Migalastat, uma chaperona farmacológica oral. Nesse contexto, em decorrência da herança ligada ao X, a história familiar é importante e o aconselhamento genético é recomendado para todas as famílias com membro que tenha DF.

Palavras-chave: Doença de Fabry, Genética, Predisposição Genética para Doença.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Fabry Disease (FD). **Bibliographic Review:** FD is an X-linked lysosomal storage disease caused by mutations in the GLA gene responsible for encoding the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A(α -GAL). The resulting accumulation of globotriaosylceramide (Gb-3) leads to multisystem diseases, including progressive chronic kidney disease, hypertrophic cardiomyopathy, stroke, angiokeratomas, and corneal whorls. The cause of the disease is a variety of mutations in the GLA gene. The incidence of FD in the general population is estimated to be 1:117,000, but genetic tests on examinations of recent newborns suggest that the prevalence may be as high as 1:1,400. **Final considerations:** Fabry Disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the GLA gene, which leads to a wide range of clinical manifestations. Her current therapy is Enzyme Replacement Therapy (ERT) (alpha agalsidase and beta agalsidase) and the companion Migalastat, an oral pharmacological chaperone. In this context, due to X-linked inheritance, family history is important and genetic counseling is recommended for all families with a member who has FD.

Keywords: Fabry Disease, Genetics, Genetic Predisposition to Disease.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Enfermedad de Fabry (EF). **Revisión bibliográfica:** La EF es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen GLA responsable de codificar la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (α -GAL). La acumulación resultante de globotriaosilceramida (Gb-3) conduce a enfermedades multisistémicas, que incluyen enfermedad renal crónica progresiva, miocardiopatía hipertrófica, accidente cerebrovascular, angioqueratomas y verticilos corneales. La causa de la enfermedad es una variedad de mutaciones en el gen GLA. Se calcula que la incidencia de EF en la población general es de 1:117 000, pero las pruebas genéticas en exámenes de recién nacidos recientes sugieren que la prevalencia puede ser de hasta 1:1 400. **Consideraciones finales:** La Enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen GLA, que conduce a una amplia gama de manifestaciones clínicas. Su terapia actual es la Terapia de Reemplazo Enzimático (ERT) (alfa agalsidasa y beta agalsidasa) y el acompañante Migalstat, una chaperona farmacológica oral. En este contexto, debido a la herencia ligada al cromosoma X, la historia familiar es importante y se recomienda el asesoramiento genético para todas las familias con un miembro con EF.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Genética, Predisposición genética a la enfermedad.

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença de armazenamento lisossomal ligada ao cromossomo X, que afeta o metabolismo dos glicosfingolipídeos. A causa da DF é uma variedade de mutações no gene GLA no cromossomo X (Xq22.1), resultando em uma deficiência da enzima lisossomal alfa-galactosidase A (α -GAL-A). Isso leva ao acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (GL3) nas células de todo o corpo, causando efeitos multissistêmicos. Isso inclui aqueles particularmente relevantes para a patologia da doença (por exemplo, células endoteliais vasculares, podócitos, cardiomiócitos, células musculares lisas arteriais) e outros tipos de células nos rins, sistema nervoso e outros órgãos (CHAN B e ADAM DN, 2018; ORTIZ A, et al., 2018).

Como vários sistemas de órgãos são afetados, os pacientes com doença de Fabry apresentam interrupções significativas em suas funções normais, incluindo trabalho, atividades diárias e interações sociais. Além disso, os pacientes sofrem altas taxas de depressão e ansiedade, que contribuem para uma qualidade de vida severamente diminuída (MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ, 2019; BURAND AJ JR e STUCKY CL, 2021).

A doença de Fabry é uma das mais de 50 doenças de armazenamento lisossomal que foram identificadas e caracterizadas bioquimicamente e geneticamente. Pela prevalência dessas doenças de depósito lisossomal, a doença de Fabry é considerada a segunda doença mais frequente após a doença de Gaucher (DINU IR e FIRU ŞG, 2021).

A incidência de DF na população geral é estimada em 1:117.000, mas testes genéticos em exames de recém-nascidos recentes sugerem que a prevalência pode chegar a 1:1.400 (CHAN B e ADAM DN, 2018; ORTIZ A, et al., 2018).

Na ausência de tratamento, a expectativa de vida dos pacientes de Fabry com doença clássica é de aproximadamente 60 anos em homens e 75 anos em mulheres, sendo as causas mais comuns de morte a morte súbita cardíaca, insuficiência renal e acidente vascular cerebral (VAN DER SJV, et al., 2020; DINU IR e FIRU ŞG, 2021). Devido à herança ligada ao X, a história familiar é importante e o aconselhamento genético é recomendado para todas as famílias com membro que tenha DF (LENDERS M e BRAND E, 2021; GERMAIN DP, et al., 2021).

Nesse sentido, apesar da baixa prevalência é essencial o conhecimento acerca da Doença de Fabry devido ao seu alto impacto na qualidade de vida dos pacientes e de seus custos socioeconômicos de modo a evitar o subdiagnóstico e propiciar diagnóstico e tratamento adequados aos pacientes acometidos. O objetivo do estudo foi analisar as características da Doença de Fabry.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e patogênese

Até o momento, mais de 50 distúrbios genéticos de armazenamento lisossomal (LSDs) foram identificados, dos quais a DF é provavelmente a mais prevalente. A DF é um distúrbio de armazenamento lisossomal ligado ao X causado por mutações no gene *GLA* (ORTIZ A, et al., 2018; VAN DER SJV, et al., 2020).

Este gene é responsável pela codificação da enzima α -GAL e está localizado no braço longo do cromossomo X na posição Xq22. A maioria dos casos é hereditária e os casos de novas mutações são raros. Mais de 900 mutações diferentes foram descritas como a causa da doença. Atividade marcadamente reduzida ou ausente da enzima α -galactosidase A resulta em acúmulo progressivo de glicolipídios, principalmente globotriaosilceramida (GL-3, Gb₃) e sua forma desacetilada, globotriaosilesfingosina (lyso-GL-3), no plasma e em uma ampla gama de células em todo o corpo (ORTIZ A, et al., 2018; VAN DER SJV, et al., 2020; TUTTOLOMONDO A, et al., 2021). Esse acúmulo ocorre em vários tecidos incluindo coração, rins, vasculatura e sistema nervoso periférico (PIERONI M, et al., 2021).

Efeitos a jusante, incluindo inflamação, fibrose e a produção de espécies reativas de oxigênio também parecem exercer um papel na patogênese. Fabry é um distúrbio multissistêmico que se inicia no nível celular (interrupção de processos metabólicos básicos e uma cascata de eventos), seguido por uma cascata de disfunções orgânicas e alterações estruturais que progridem ao longo de anos ou décadas (CASTELLI V, et al., 2021; TUTTOLOMONDO A, et al., 2021).

A DF pode ser causada por vários tipos de mutações moleculares neste gene: missense (57%), nonsense (11%), deleções parciais (6%), inserção (6%) e defeitos no processamento do RNA, que levam a splicings abomináveis (6%). A correlação entre genótipo e fenótipo é complexa, pois uma mesma mutação pode determinar diferentes manifestações clínicas. Isso pode ser atribuído tanto a fatores ambientais quanto ao grupo sanguíneo. Pacientes dos grupos sanguíneos AB ou B podem ter apresentações mais graves da doença, pois apresentam acúmulo adicional de glicoesfingolipídeos na membrana dos eritrócitos do grupo sanguíneo B (BERNARDES TP, et al., 2020; CASTELLI V, et al., 2021).

A doença é caracterizada por um amplo espectro fenotípico. A variedade na expressão da doença é amplamente determinada pelo tipo de mutação no gene *GLA* e pelo sexo do paciente. Devido ao padrão de herança ligado ao X, os homens geralmente são mais gravemente afetados do que as mulheres e desenvolvem sintomas e complicações da doença mais cedo na vida. Pacientes do sexo masculino podem ser classificados como tendo a forma clássica ou não clássica de DF com base na atividade enzimática residual (se adequadamente medida em preferencialmente leucócitos) e na presença de sintomas clássicos característicos. Nas mulheres, a atividade enzimática não distingue entre o fenótipo clássico e não clássico e a classificação é baseada na mutação, história familiar e características clínicas e bioquímicas (VAN DER SJV, et al., 2020; TUTTOLOMONDO A, et al., 2021).

A DF foi inicialmente descrita em pacientes do sexo masculino com um fenótipo clínico grave, com as primeiras manifestações clínicas ocorrendo tipicamente entre 3 e 10 anos de idade, agora conhecido como doença de Fabry "clássica". Esses pacientes são caracterizados por atividade de α -Gal A ausente ou severamente reduzida (<1% da média normal), acúmulo acentuado de GL-3 em células endoteliais vasculares, cardiomiócitos, células musculares lisas e podócitos, e início dos sintomas na infância ou adolescência seguido por falência progressiva de múltiplos órgãos e, eventualmente, morte. No entanto, um grupo maior de pacientes tem fenótipos de início tardio com níveis variados de atividade residual de α -Gal A e manifestações variadas (ORTIZ A, et al., 2018; CASTELLI V, et al., 2021).

Epidemiologia

A prevalência estimada de DF varia de 1:8.454 a 1:117.000 no sexo masculino, e tem sido descrita em vários grupos étnicos, sem predileção identificada até o momento. É provável que a doença tenha sido subdiagnosticada, porque a triagem em recém-nascidos sugere uma prevalência de até 1 em 8.800 recém-nascidos (BERNARDES TP, et al., 2020; PIERONI M, et al., 2021; MISHRA V, et al., 2020).

Mutações clássicas da doença de Fabry são observadas em aproximadamente 1:22.000 a 1:40.000 homens, e apresentações atípicas estão associadas a cerca de 1:1.000 a 1:3.000 homens e 1:6.000 a 1:40.000 mulheres (SIMONETTA I, et al., 2020).

Quadro Clínico

Os pacientes com DF podem apresentar um espectro de manifestações clínicas, desde a DF clássica no sexo masculino, até a doença assintomática no sexo feminino, com diversas variantes entre esses dois extremos. Os sinais e sintomas clínicos são sutis no início, o que pode dificultar ou retardar o diagnóstico, principalmente se não houver história familiar (BERNARDES TP, et al., 2020; MISHRA V, et al., 2020; CAPUTO F, et al., 2021).

A apresentação clássica da DF é o fenótipo mais grave e ocorre predominantemente em homens, com atividade ausente ou mínima atividade residual da enzima α -GAL. Na doença de Fabry clássica, os primeiros sintomas, incluindo dor neuropática crônica induzida por calor e exercício (acroparestesia) e crises episódicas de dor intensa, geralmente surgem durante a infância. Sintomas como hipoidrose, anormalidades da pele ou angioceratomas (observadas na parte superior das coxas, região inguinal, zona umbilical, nádegas e até mesmo em áreas mucosas, como a boca) distúrbios gastrointestinais (GI) (inchaço, diarreia, dor abdominal) e uma opacidade corneana assintomática característica (córnea verticillata) são manifestações precoces comuns adicionais (ORTIZ A, et al., 2018; VAN DER SJV, et al., 2020; MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ, 2019; DINU IR e FIRU ŞG, 2021).

A lesão renal oculta pode ocorrer em uma idade jovem, incluindo albuminúria (uma característica definidora da doença renal crônica ou DRC) e glomeruloesclerose. O resultado final é a doença renal terminal que requer diálise e transplante renal. Complicações orgânicas sintomáticas como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) associada a arritmias e fibrose miocárdica geralmente surgem em pacientes adultos jovens e, eventualmente, levam a uma morte prematura. Em relação às complicações cerebrovasculares, acidente vascular cerebral isquêmico e ataques transitórios ocorrem com relativa frequência. A ressonância magnética cerebral geralmente revela lesões assintomáticas na substância branca (MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ, 2019; BERNARDES TP, et al., 2020; KOK K, et al., 2021).

Os pacientes com o fenótipo de início tardio têm idades de início e manifestações clínicas variadas, com sintomas cardíacos e renais típicos, por exemplo, HVE e redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) apresentando-se na quarta a sétima décadas de vida (MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ, 2019).

Diagnóstico

A DF pode ser suspeitada na presença da história familiar e/ou da evidência das manifestações típicas. Nos homens, a determinação da atividade AGAL em leucócitos do sangue ou de manchas de sangue secas é o método de escolha para confirmação de um diagnóstico. Uma atividade AGAL patologicamente baixa indica a presença de DF. Nas mulheres, o teste de genética molecular demonstrando uma mutação causadora da doença no gene GLA é necessário para confirmar o diagnóstico, uma vez que as mulheres com DF geralmente apresentam atividades AGAL dentro da faixa de referência. Em homens com atividade enzimática AGAL patologicamente diminuída, o teste genético molecular deve ser usado para detectar a mutação subjacente a fim de selecionar uma terapia específica para DF apropriada (MISHRA V, et al., 2020; LENDERS M e BRAND E, 2021; TUTTOLOMONDO A, et al., 2021).

Como um marcador de carga de doença, uma globotriaosilesfingosina patologicamente elevada (lyso-Gb₃) no plasma ou na urina pode contribuir para um melhor diagnóstico e posterior monitoramento (KOK K, et al., 2021; MISHRA V, et al., 2020).

Dor na doença de Fabry

A dor é um dos primeiros sintomas da doença de Fabry sendo descrita por 60-80% dos meninos e meninas classicamente afetados, geralmente os meninos apresentam sintomas em idades mais precoces. Pacientes com doença de Fabry experimentam dor evocada e espontânea, que pode ser crônica ou episódica por natureza múltiplos fenótipos ou síndromes de dor se manifestam como sensibilidade a estímulos

térmicos/mecânicos, crises de dor, dor após comer e como dor crônica contínua. A heterogeneidade da dor interindividual é alta, com alguns pacientes sem dor e outros relatando dor debilitante que requer licença do trabalho, ausência escolar e redução do exercício. Em média, os pacientes pontuam de 2 a 3/10 para dor em uma escala visual analógica, e alguns pacientes descrevem episódios de dor intensa. O início da dor está associado principalmente ao exercício, mudanças de temperatura ambiente e febre, embora a dor também possa ser relatada como desencadeada por estresse e mudanças no clima (BURAND AJ JR e STUCKY CL, 2021; MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ, 2019; DINU IR e FIRU ŞG, 2021).

Por outro lado, alguns pacientes não têm gatilhos discerníveis para sua dor. A dor é relatada principalmente nas regiões de luvas e meias do corpo e localizada nos dedos, palmas das mãos e solas dos pés. No entanto, a dor de alta intensidade pode abranger as pernas, braços, abdômen, costas, ombros, articulações, dentes e cabeça. Os pacientes geralmente descrevem a dor com características neuropáticas, incluindo queimação, aperto, pressão, arrastamento, formigamento, eletrificação, formigamento e pontada (BURAND AJ JR e STUCKY CL, 2021; GERMAIN DP, et al., 2021).

Envolvimento cardíaco da DF

O envolvimento cardíaco representa a principal causa de comprometimento da qualidade de vida e morte em pacientes com doença de Fabry, representando os sintomas de apresentação da DF em 13% dos homens e 10% das mulheres. O envolvimento cardiovascular geralmente se manifesta como hipertrofia ventricular esquerda, espessamento ou regurgitação valvar, fibrose miocárdica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e arritmias. Variantes genéticas missense que estão associadas à atividade residual de α -Gal A causam DF de início tardio, que afeta predominantemente o coração (variante cardíaca). A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é a principal manifestação cardíaca da DF (PIERONI M, et al., 2021; AZEVEDO O, et al., 2021; HAGÈGE A, et al., 2019; PERRY R, et al., 2019; KUBO T, 2017).

O acúmulo de GB3 ativa vias de sinalização comuns que levam à hipertrofia, inflamação, apoptose, necrose e fibrose. Assim, a análise anatomopatológica do coração de pacientes com DF mostrou hipertrofia dos cardiomiócitos, apoptose e necrose dos miócitos, infiltrado inflamatório, substituição e fibrose intersticial, espessamento valvar e espessamento da íntima e média vascular com estreitamento vascular (AZEVEDO O, et al., 2021; MISHRA V, et al., 2020; CAREDDA G, et al., 2021; WEIDEMANN F e REISER M, 2019).

Tratamento

As terapias disponíveis para DF incluem Terapia de Reposição Enzimática (TRE) (agalsidase alfa e agalsidase beta) e o acompanhante Migalastat, uma chaperona farmacológica oral. O Migalastat demonstrou promover o dobramento correto de glicosidases mutadas e recuperar os níveis de atividade residual, sendo específico para variantes de proteínas e, portanto, está disponível apenas para um subconjunto de pacientes de Fabry com mutações amenizáveis, devendo ser administrado 123 mg em dias alternados (AZEVEDO O, et al., 2020; KHAN A, et al., 2021; DINU IR e FIRU ŞG, 2021; LENDERS M e BRAND E, 2021; KOK K, et al., 2021).

A TRE com α -galactosidase A recombinante foi aprovada para uso clínico desde 2001. Existem duas preparações comercialmente disponíveis: agalsidase alfa (Replagal®, Shire), produzida a partir de fibroblastos humanos; e agalsidase beta (Fabrazyme® Sanofi Genzyme), produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO). Ambos são administrados por via intravenosa a cada duas semanas em doses de 0,2 mg/kg e 1 mg/kg de peso corporal, respectivamente (AZEVEDO O, et al., 2020; KHAN A, et al., 2021; CASTELLI V, et al., 2021).

De acordo com as recomendações atuais, a TRE deve ser iniciada (1) em homens clássicos aos 16 anos, independentemente do estado sintomático, embora deva ser considerada mais precocemente, individualmente, desde os 8-10 anos; e (2) em homens de início tardio e em mulheres de início clássico/tardio com sinais/sintomas de DF (HVE, fibrose cardíaca, ritmo cardíaco ou anormalidade de condução, microalbuminúria/proteinúria não atribuída a outras causas, doença renal crônica <90 mL/min/1,73 m²), acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, dor neuropática, sintomas gastrointestinais como dor abdominal ou diarreia, anidrose/hipoidrose). Em homens assintomáticos de início tardio e mulheres de

início clássico/tardio, a TRE pode ser considerada na presença de depósitos de GB3 moderados ou graves, apagamento do processo podócito ou glomeruloesclerose na biópsia renal (CASTELLI V, et al., 2021; AZEVEDO O, et al., 2020; TUTTOLOMONDO A, et al., 2021).

O TER quinzenal pode reduzir Gb níveis na urina, plasma e tecidos, mas é invasiva, não curativa, e a doença progressiva continua a causar sintomas clínicos e diminuição da expectativa de vida. O sexo masculino, o fenótipo clássico e o aumento da idade no início do tratamento são fatores de risco para progressão da doença durante a TRE. Além disso, ocorre a formação de anticorpos direcionados contra a enzima recombinante, o que pode afetar o resultado da terapia. A meia-vida plasmática curta requer infusões quinzenais a um custo considerável. Apesar desses problemas, o TE é recomendado para o tratamento de pacientes de Fabry para prevenir a progressão em conjunto com terapias adjuvantes inespecíficas (CASTELLI V, et al., 2021; KHAN A, et al., 2021; MILLER JJ, et al., 2020).

A TRE é geralmente bem tolerada, no entanto podem surgir reações devido à infusão, que levam a dispneia, erupção cutânea ou hiperpirexia e raramente anafilaxia. A pré-medicação com esteroide ou difenidramina é usada para diminuir esses sintomas. Além disso, a taxa de infusão é uma questão fundamental (taxas mais rápidas estão ligadas a maior intolerância), mas também a frequência das infusões (CASTELLI V, et al., 2021; KHAN A, et al., 2021; MISHRA V, et al., 2020; FELIS A, et al., 2019; SVARSTAD E e MARTI HP, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Fabry é um distúrbio de armazenamento lisossomal ligado ao X causado por mutações no gene GLA, que leva a uma ampla gama de manifestações clínicas. Sua terapêutica atual é feita com a TRE (agalsidase alfa e agalsidase beta) e o acompanhante Migalastat, uma chaperona farmacológica oral. Nesse contexto, em decorrência da herança ligada ao X, a história familiar é importante e o aconselhamento genético é recomendado para todas as famílias com membro que tenha DF.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO O, et al. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*, 2020; 22(1): 206.
2. AZEVEDO O, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(9): 4434.
3. BERNARDES TP, et al. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66(1):10-16.
4. BURAND AJ JR e STUCKY CL. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels. *Pain*, 2021; 162(5): 1305-1321.
5. CAPUTO F, et al. Gastrointestinal Involvement in Anderson-Fabry Disease: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18(6): 3320.
6. CAREDDA G, et al. Anderson-fabry disease: role of traditional and new cardiac MRI techniques. *Br J Radiol*, 2021; 94(1124): 20210020.
7. CASTELLI V, et al. Current and experimental therapeutics for Fabry disease. *Clin Genet*, 2021; 100(3): 239-247.
8. CHAN B e ADAM DN. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett*, 2018; 23(2): 4-6.
9. DINU IR e FIRU ŞG. Fabry disease - current data and therapeutic approaches. *Rom J Morphol Embryol*, 2021; 62(1): 5-11.
10. FELIS A, et al. Current and Investigational Therapeutics for Fabry Disease. *Kidney Int Rep*, 2019; 5(4): 407-413.
11. GERMAIN DP, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med*, 2021; 9(5): e1666.
12. HAGÈGE A, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019; 112(4): 278-287.

13. KHAN A, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease. *Nat Commun*, 2021; 12(1): 1178.
14. KOK K, et al. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*, 2021; 11(2): 271.
15. KUBO T. Fabry disease and its cardiac involvement. *J Gen Fam Med*, 2017; 18(5): 225-229.
16. LENDERS M e BRAND E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*, 2021; 81(6): 635-645.
17. MCCAFFERTY EH e SCOTT LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*, 2019; 79(5): 543-554.
18. MILLER JJ, et al. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020; 1864(1): 129437.
19. MISHRA V, et al. Stroke and Fabry Disease: A Review of Literature. *Cureus*, 2020; 12(12): e12083.
20. ORTIZ A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*, 2018; 123(4): 416-427.
21. PERRY R, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; 12(7): 1230-1242.
22. PIERONI M, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 77(7): 922-936.
23. SVARSTAD E e MARTI HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020; 15(4): 569-576.
24. SIMONETTA I, et al. Biomarkers in Anderson-Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8080.
25. TUTTOLOMONDO A, et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(18): 10088.
26. VAN DER SJV, et al. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2020; 43(5): 908-921.
27. WEIDEMANN F e REISER M. Fabry Disease: Cardiomyopathy Staging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; 12(8): 1684-1685.