

doi: 10.17116/jnevro20161169198-105

## Неврологические проявления при болезни Фабри

К.В. ФИРСОВ, А.С. КОТОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Болезнь Фабри (болезнь Андерсона—Фабри) — X-сцепленная рецессивная лизосомальная болезнь накопления, возникающая вследствие недостаточной активности лизосомальной гидролазы (альфа-галактозидазы А), приводящей к прогрессирующей аккумуляции глоботриаозилцерамида (Gb3) в различных клетках, преимущественно эндотелиальных и клетках гладкой мускулатуры сосудов, с поражением органов, включая ЦНС. Болезнь Фабри проявляется прогрессирующей почечной и сердечной недостаточностью, нейропатической болью, инсультами, кожными и желудочно-кишечными симптомами. Клинические проявления начинаются в детстве, но диагностируются у многих пациентов только во взрослом возрасте. Женщины болеют также тяжело, как и мужчины. Возможен летальный исход вследствие раннего инсульта, болезней сердца и почек. Раннее распознавание симптомов, определение уровня активности ферментов, концентрации Gb3 в крови, моче, биопсия кожи, генетическое тестирование (*GLA* ген) позволяют осуществлять раннюю диагностику и фермент-заместительную терапию. Данная терапия способствует стабилизации или редуцированию прогрессирования болезни. Раннее начало лечения позволяет предотвратить развитие осложнений.

*Ключевые слова:* болезнь Фабри, неврологические проявления, агальсидаза альфа, агальсидаза бета.

### The neurological manifestations of Fabry disease. A review

K.V. FIRSOV, A.S. KOTOV

Vladimirsky Moscow Regional Research Institute, Moscow, Russia

Fabry disease (Anderson—Fabry disease) is an X-linked recessive lysosomal storage disorder resulting from deficient activity of lysosomal hydrolase, alpha-galactosidase A (alpha-Gal A), which leads to progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in various cells, predominantly endothelial and vascular smooth muscle cells, with clinical manifestations affecting major organs including the central nervous system. Manifestations of Fabry disease include progressive renal and cardiac insufficiency, neuropathic pain, stroke and cerebral disease, skin and gastrointestinal symptoms. Clinical onset usually occurs in childhood, but many severe patients are diagnosed in adulthood. Females may be severely affected as males and both may die prematurely due to stroke, heart disease and renal failure. Early recognition of symptoms, enzyme activity levels, concentration of Gb3 levels in the blood, urine and skin biopsies, as well as genetic testing (*GLA* gene) enable establishment of early diagnosis and therapeutic intervention with enzyme replacement therapy. Enzyme replacement therapy can stabilize or reduce the progression of the disease. Early therapy may prevent complications of the disease.

*Keywords:* disease, Fabry, Anderson, neurological, manifestations, agalsidase alfa, agalsidase beta.

В 1898 г. немецкий врач Дж. Фабри и английский У. Андерсон независимо друг от друга описали кожные изменения в сочетании с признаками поражения других органов у 2 пациентов мужского пола (мальчика и взрослого мужчины). В дальнейшем заболевание получило название «болезнь Фабри» или «болезнь Андерсона—Фабри» [1]. В 1967 г. Brady и соавт. открыли первичный биохимический дефект, лежащий в основе заболевания — недостаточность α-галактозидазы А, позднее в 1989 г. был секвенирован ген α-галактозидазы А, что дало возможность с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент *in vitro* и создать препараты для фермент-заместительной терапии заболевания. При болезни Фабри происходят мутации в гене *GLA*, расположенном на X хромосоме и кодирующем фермент α-галактозидазу А. От больного мужчины мутантная X-хромосома передается дочерям. Остава-

ясь, как правило, клинически здоровыми, дочери могут передать поврежденную хромосому и, следовательно, патологический аллель половине своих потомков. Однако женщины-носительницы также могут иметь проявления заболевания и в некоторых случаях столь же тяжелые, как и больные мужчины. Мужчины имеют одну X-хромосому, следовательно, при наличии у мальчиков мутантной X-хромосомы всегда развивается болезнь. Около 5% случаев связаны с так называемыми мутациями *de novo* из-за чего болезнь Фабри может встречаться у людей, не имеющих отягощенного семейного анамнеза.

В результате мутации в гене α-галактозидазы А при болезни Фабри имеется уменьшение активности данного фермента в лизосомах, результатом чего является неполное расщепление гликофинголипидов. В результате этого в лизосомах откладываются нейтральные сфинголипиды и

другие соединения. Основной накапливаемый субстрат — глоботриаозилцерамид (Gb3) [2]. Эти вещества накапливаются в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов; клетках ЦНС, роговицы, почек, сердечной мышцы. Накопление Gb3 начинается с раннего возраста, происходит поражение различных тканей и органов, повреждение имеет прогрессирующий характер и может быть необратимым. Дисфункция эндотелия и стенок сосудов с последующим воспалением вызывает обструктивные процессы, аналогичные атеросклеротическим поражениям [3]. Накопление Gb3 запускает процесс поражения иммунной системы с явлениями местного и общего воспаления, вызывающего повреждение органов [4].

Гомизиготные больные мужчины без резидуальной активности  $\alpha$ -галактозидазы А имеют выраженные неврологические (боль), кожные (ангиокератомы), почечные (протеинурия, почечная недостаточность), кардиоваскулярные (кардиомиопатия, аритмия), кохлеовестибулярные, цереброваскулярные (инсульты) проявления болезни. У гетерозиготных женщин симптоматика варьирует от слабой до ярко выраженной [1].

Симптомы заболевания можно разделить на ранние и поздние [5]. К ранним относятся акропарестезии; пониженное потоотделение, приводящее к перегреванию и снижению переносимости жары; ангиокератомы, расстройства ЖКТ; дискомфорт, боль в кистях и стопах, появляющиеся при повышении окружающей температуры или при физических упражнениях [6]. Выделяются два типа болей: нейропатическая (акропарестезии) — постоянное жжение, покалывание, ощущение дискомфорта и кризы Фабри — периодически возникающие, сильные, жгучие, изнуряющие боли, продолжающиеся от нескольких минут до нескольких дней [7].

По мере прогрессирования болезни могут присоединяться следующие симптомы: повышенная утомляемость; желудочно-кишечные расстройства, образование дивертикулов в кишечнике [8—10]; головные боли; шум в ушах, снижение слуха [11, 12]; отеки голеней; боль в груди или сердцебиение.

Поздними осложнениями, определяющими смертность после 30 лет, являются: поражение почек [13, 14]; поражение сердца [15—17]; нарушения мозгового кровообращения [18—21].

В головном мозге отмечаются прогрессирующая многоочаговая окклюзия сосудов малого калибра, которая обуславливает клиническую симптоматику болезни вследствие ишемии и инфарктов в различных органах, изменения формы артерий, эндотелиальная дисфункция, явления тромбоза, церебральная гипоперфузия, кардиальные эмболы, повреждение белого вещества. Поражаются небольшие перфорантные артерии в перивентрикулярной области, области ствола мозга и базальных ганглиев. Для болезни Фабри специфичными являются пульвинарные кальцификаты. Вследствие отложения гликофинголипидов в эндотелиальных клетках сосудов происходит замедление скорости кровотока [22, 23]. Также имеется неспецифическое поражение белого вещества головного мозга, нарастающее с возрастом, встречающееся одинаково часто у мужчин и женщин [24]. Субарахноидальные кровоизлияния при болезни Фабри встречаются редко [25], также как и асептический менингит [26].

У пациентов с болезнью Фабри в 10 раз чаще чем в популяции встречается обструктивная болезнь легких, ха-

рактеризующаяся одышкой, хрипами в легких, сухим кашлем [27, 28]. Почечные, кардиоваскулярные, цереброваскулярные осложнения уменьшают на 20 и 10 лет продолжительность жизни у мужчин и женщин, не получающих заместительную терапию, по сравнению с популяцией соответственно [29].

При болезни Фабри преимущественно поражаются тонкие нервные волокна [30—33]. Клинически поражение тонких волокон проявляется в периодической боли и жжении в дистальных отделах конечностей [34], триггером может выступать повышение температуры окружающей среды. Помимо этого, дисфункция тонких миелиновых и безмиелиновых волокон может вызывать симпатические и парасимпатические расстройства. Симпатическая дисфункция объясняет гипогидроз, непереносимость физических упражнений и перегревания [35]. В отличие от нейропатии при других болезнях, при болезни Фабри страдает температурная чувствительность при сохранной вибрационной и тактильной [36]. Нейропатия при болезни Фабри также характеризуется поражением срединного нерва (в рамках туннельного синдрома), дисфункцией температурных афферентных волокон, при которой холодовая чувствительность нарушается больше, чем тепловая [37, 38]. Описаны случаи нейропатии зрительного нерва [39—41]. Нейропатия тонких нервных волокон иногда может быть единственным симптомом болезни Фабри в зрелом возрасте [42]. Прямая зависимость между степенью выраженности боли и функционированием тонких безмиелиновых волокон отсутствует. По мере старения пациента и развития болезни боль может уменьшаться, в то время как функционирование волокон будет продолжать ухудшаться [43, 44].

Гетерозиготные пациентки с болезнью Фабри, даже без клинической манифестации заболевания, имеют периферическую нейропатию, подтверждаемую биопсией [45], однако при электронейромиографии патология может не выявляться [26]. Могут наблюдаться нарушения сна, обструктивное апное во время сна и связанные с нейропатической болью синдром «беспокойных ног» [46, 47]. Могут отмечаться кохлеовестибулярные расстройства, дисфункция вегетативной нервной системы [48, 49]. Пациенты имеют замедленную походку и движения рук. Однако у них отсутствуют двигательные экстрапирамидные симптомы, значительные когнитивные нарушения, гипосмия, ортостатическая недостаточность, расстройства сна на стадии быстрого движения глаз, которые обычно имеются при нейродегенеративных заболеваниях.

Многие пациенты с болезнью Фабри находятся в состоянии постоянного стресса, связанного с болями, соматической патологией и психосоциальной стигматизированностью [50] они более подвержены депрессии, сонливости днем, имеют низкое качество жизни. Иногда отмечается наличие и более выраженной психической патологии, суицидальных попыток [50—52]. Однако выраженные когнитивные нарушения для болезни Фабри не характерны [53].

Сексуальная сфера у мужчин и автономная регуляция сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри не страдают [54, 55].

Симптомы начинают проявляться в детстве, а диагноз часто ставится только в развернутой стадии болезни у взрослых [56, 57]. В среднем проходит примерно 10 лет от начала появления симптомов до постановки диагноза



Примеры ангиокератомы у мужчин с «классической» болезнью Фабри.

[58]. Очень важно поставить правильный диагноз в детстве, чтобы начать раннюю заместительную терапию [59].

С болезнью Фабри связано одновременное поражение многих органов и систем [60]. Болезнь может мимикрировать под другую патологию, например, рассеянный склероз [61]. При наличии полиорганной патологии, необходимо шире подходить к проблеме и лечить не десяток одновременно протекающих болезней, а сосредоточиться на наследственном заболевании [62–65].

При наличии инсульта в раннем возрасте можно заподозрить болезнь Фабри, особенно при криптогенной этиологии, вертебробазиллярной локализации, коморбидной дисфункции почек [66, 67].

Одним из ранних патогномоничных симптомов является мутовчатая кератопатия, легко обнаруживаемая при рутинном осмотре глаза с помощью щелевой лампы [68, 69]. Специфичными офтальмологическими проявлениями болезни Фабри являются патология сосудов конъюнктивы и сетчатки, помутнение роговицы и хрусталика. Как правило, они не вызывают значительного нарушения зрения, однако могут выступать в качестве маркеров болезни. Глаз является наружным органом легко доступным для изучения. Без применения инвазивных технологий. Он может использоваться для мониторинга протекающей болезни и контроля за результатами лечения [70].

Дерматологическими проявлениями болезни Фабри являются ангиокератомы (см. рис.), телеангиоэктазии, лимфодема, ангидроз или гипогидроз, псевдоакромегалические черты лица [71, 72]. Пациенты часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акроме-

галией — грубые черты лица, утопленный лоб, густые брови, выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающую нижнюю челюсть, увеличенные губы, широкую переносицу, грушевидный нос.

Снижение слуха отмечается у 90% пациентов. После 44 лет почти ни один больной не имеет нормального слуха [73].

Золотым стандартом диагностики болезни Фабри является определение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови, сухих пятнах крови, слезной жидкости, в любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. У мужчин сниженная активность  $\alpha$ -галактозидазы А является достаточно информативным признаком болезни. Однако у  $1/3$  женщин с болезнью Фабри, а также у здоровых носителей активность этого фермента может быть нормальной, поэтому надежно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест (секвенирование гена *GLA*). Также у всех гемизиготных и свыше 90% гетерозиготных носителей имеется в моче повышенный уровень Gb3. Для всех мужчин с пониженной активностью  $\alpha$ -галактозидазы А или атипичными симптомами болезни измерение уровня Gb3 в моче и секвенирование гена *GLA* являются обязательными [74]. При наличии мутации у пробанда необходимо проведение обследования всех его родственников, потенциально являющихся носителями мутантной X-хромосомы. Для мониторинга состояния пациента может использоваться количественное определение сфинголипидов, так как на фоне успешной патогенетической терапии происходит снижение их содержания в плазме.

Очень информативна диагностика заболевания у новорожденных [75, 76]. Возможна пренатальная диагностика с определением активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и секвенирование гена *GLA* в ворсинках хориона или культивированных амниотических клетках. Возможна предимплантационная диагностика [77].

Учитывая, что сильная нейропатическая боль, гипогидроз, нарушение холодовой перцепции характерны для болезни Фабри, их инструментальное тестирование может служить для оценки эффективности проводимого лечения [78, 79]. Для оценки степени выраженности и прогрессирования болезни у взрослых пациентов применяются также соответствующие шкалы: Mainz Severity Score Index (MSSI) и Fabry Outcome Survey Mainz Severity Score Index (FOS-MSSI) [80], а также стандартные опросники качества жизни пациентов [81].

Диффузионно-тензорная томография (ДТ МРТ, более чувствительна, по сравнению с рутинной МРТ, для обнаружения изменений в мозговой ткани при болезни Фабри. Она позволяет оценивать динамику болезни и эффективность проводимой терапии [82]. С возрастом на МРТ обнаруживается ухудшение состояния нервной ткани [83].

При наличии органной патологии может применяться биопсия [84—86].

При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию (обезболивающие препараты, гипотензивные средства, диализ, трансплантацию почек, искусственный водитель ритма, антидепрессанты) [87]. Для профилактики инсультов могут использоваться статины [88]. Для купирования нейропатической боли эффективны карбамазепин, фенитоин, габапентин [89].

Начиная с 2001 г. проводят фермент-заместительную терапию (ФЗТ) рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А [90]. Она позволяет уменьшить нейропатическую боль [91—97], улучшить функционирование различных типов нервных волокон и интрадермальных рецепторов вибрации [98], также отмечается улучшение функции потоотделения, переносимость жары, температурная чувствительность [99, 100]. Наблюдается положительная динамика при лечении синдрома беспокойных ног [101]. Кроме того при проведении заместительной терапии отмечается улучшение функционирования сердца [102—104]. Лечение эффективно при гипертрофии левого желудочка, [105, 106]. Заместительная терапия эффективна при легком и умеренном поражении почек, но неэффективна в тяжелых случаях (при протеинурии  $>1$  г/сутки и грубом снижении уровня клубочковой фильтрации) [107—109]. При раннем начале лечения отмечается улучшение функционирования ЖКТ [110—112].

У пациентов с поздними стадиями болезни Фабри — при выраженном фиброзе и необратимом поражении органов, ФЗТ может быть неэффективна [113, 114], хотя есть данные [115], что ее раннее начало позволяет предотвратить поражение внутренних органов.

В Российской Федерации для проведения ФЗТ при болезни Фабри зарегистрированы два лекарственных препарата: агалсидаза альфа (реплагал) и агалсидаза бета (фабразим). Данные лекарственные препараты получены генно-инженерным способом. Их отличия состоят в технологии производства (используются разные клеточные линии-продуценты рекомбинантной  $\alpha$ -галактозидазы А), что обуславливает индивидуальные режимы дозирования

указанных препаратов. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека. Агалсидазу бета получают методом рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [116, 117]. Рекомендованные дозы препаратов агалсидаза альфа (реплагал) и агалсидаза бета (фабразим) составляют 0,2 и 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед соответственно и являются терапевтически оптимальными дозами для каждого из указанных препаратов. В соответствии с данными сравнительных клинических исследований, представленных в литературе, зарегистрированные дозы препаратов подобраны в ходе регистрационных клинических исследований. На основании этих результатов и данных реальной клинической практики доказано, что применение агалсидазы альфа и агалсидазы бета в рекомендованных производителями дозировках 0,2 и 1 мг/кг массы тела соответственно не имеют различий в эффективности и профиле безопасности и являются терапевтически эквивалентными [118—120]. При снижении дозировки агалсидазы самочувствие пациентов ухудшается [121].

У некоторых больных, в ответ на введение данных препаратов, вырабатываются антитела класса IgG, что влияет на безопасность и эффективность лечения. При введении агалсидазы бета антител вырабатывается больше, чем при введении агалсидазы альфа. Антител класса IgE к агалсидазе альфа выявлено не было [122]. Лечение агалсидазой альфа в течении 10 лет предупреждает прогрессирование и уменьшает проявление кардиомиопатии при болезни Фабри, а также снижает накопление GB3 в миокарде [123]. При проведении ФЗТ происходит улучшения в течение заболевания, качестве жизни пациентов, а также снижается смертность. Согласно данным Программы оценки исходов болезни Фабри (FOS), медиана выживаемости у мужчин, получавших агалсидазу альфа в течении 5 лет составила 77,5 года, в сравнении с 60 годами у мужчин в контрольной группе, которые не получали заместительной ферментной терапии [124].

В настоящее время мужчинам с болезнью Фабри заместительная терапия показана сразу после установления диагноза. У мальчиков с бессимптомной болезнью Фабри лечение может быть начато в возрасте 10—13 лет, в то время как при наличии симптомов откладывать заместительную терапию не следует. У женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, в том числе хроническую нейропатическую боль в кистях и стопах, резистентную к стандартной терапии, персистирующую протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации  $<80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения или ишемические изменения головного мозга, выявленные при МРТ [125]. Пациенты должны получать заместительную терапию пожизненно.

В настоящее время развиваются новые терапевтические направления — лечение белками-шаперонами и генная терапия [126—134]. Также проводятся исследования комбинации сапосина В с модифицированной  $\alpha$ -N-ацетил-галактозаминидазой [135]. Также рассматривается возможность использования энзимных активаторов и молекул, модифицирующих активность гена *GLA* [136].

Диагностика и комплексное лечение пациентов с болезнью Фабри требуют мультидисциплинарного подхода, включающего генетическое тестирование, интерпрета-

цию тестов, генетическое консультирование, долговременное мониторирование симптомов болезни, выработку

рекомендаций по лечению, координацию терапии проводимой врачами разных специальностей [137].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30
2. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Herrera Moro D, Marques A, Wisse P, Boot RG, Willems LI, Overkleeft HS, Aerts JM. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(5):811-825. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.004
3. Schiffmann R, Moore DF. *Neurological manifestations of Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
4. Mauhin W, Lidove O, Masat E, Mingozzi F, Mariampillai K, Ziza JM, Benveniste O. Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2015;22:1-10. doi: 10.1007/8904\_2014\_371
5. Sawai S. Fabry Disease: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment with Enzyme Replacement Therapy. *Brain Nerve.* 2015;67(9):1099-1108. doi: 10.11477/mf.1416200266
6. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):104-113. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007
7. Biegstraaten M, Linthorst GE, van Schaik IN, Hollak CE. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(10):365. doi: 10.1007/s11916-013-0365-4
8. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, Schenone AB. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet.* 2016;89(1):5-9. doi: 10.1111/cge.12673
9. Buda P, Książek J, Tylki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6009-6013. doi: 10.2174/13816128113199990347
10. Keshav S. *Gastrointestinal manifestations of Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
11. Keilmann A, Hegemann S, Conti G, Hajioff D. *Fabry disease and the ear.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
12. Ries M, Kim HJ, Zaleski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, Dambrosia JM, Schiffmann R, Brewer CC. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain.* 2007;130(1):143-150. doi: 10.1093/brain/aw1310
13. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review — how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 2014;15:72. doi: 10.1186/1471-2369-15-72
14. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Basic-Kes V. Renal complications of Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6046-6050. doi: 10.2174/13816128113199990346
15. Mursá A, Ginghină C, Jurcut R. Fabry disease—a primer for cardiologists. *Rom J Intern Med.* 2014;52(4):216-222.
16. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7. doi: 10.3389/fcvm.2016.00007
17. Pieruzzi F, Pieroni M, Zachara E, Marziliano N, Morrone A, Cecchi F. Heart involvement in Anderson-Fabry disease: Italian recommendations for diagnostic, follow-up and therapeutic management. *G Ital Cardiol (Rome).* 2015;16(11):630-638. doi: 10.1714/2066.22434
18. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry disease in stroke patients — a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):985-992. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010
19. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, Politei J, Manara R, Burlina A. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302-313. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006283
20. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):258-263. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.053
21. Muqtadar H, Testai FD. Single gene disorders associated with stroke: a review and update on treatment options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(3):288-297. doi: 10.1007/s11936-012-0179-4
22. Clavelou P, Besson G, Elziere C, Ferrier A, Pinard JM, Hermier M, Artigou JY, Germain DP. Neurological aspects of Fabry's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(5):569-580.
23. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Arnao V, Licata G, Pinto A. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6014-6030. doi: 10.2174/13816128113199990387
24. Ginsberg L. *Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS — the Fabry Outcome Survey.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
25. Cormican MT, Paschalis T, Viers A, Alleyne CH Jr. Unusual case of subarachnoid haemorrhage in patient with Fabry's disease: case report and literature review. *BMJ Case Rep.* 2012. doi: 10.1136/bcr.2012.5727
26. Clavelou P, Besson G. Neurological aspects of Fabry disease. *Presse Med.* 2007;36:1:1:65-68.
27. Franzen D, Krayenbuehl PA, Lidove O, Aubert JD, Barbey F. Pulmonary involvement in Fabry disease: overview and perspectives. *Eur J Intern Med.* 2013;24(8):707-713. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.003
28. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation — a systematic review. *Eur Clin Respir J.* 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.26721
29. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30
30. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(2):77-97. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x
31. Bertelsen AK, Tøndel C, Krohn J, Bull N, Aarseth J, Houge G, Mellgren SI, Vedeler CA. Small fibre neuropathy in Fabry disease. *J Neurol.* 2013;260(3):917-919. doi: 10.1007/s00415-012-6800-3
32. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19(6):575-586. doi: 10.1097/00004691-200212000-00011
33. Üçeyler N, Sommer C. Fabry disease: diagnosis and treatment. *Schmerz.* 2012;26(5):609-619. doi: 10.1007/s00482-012-1238-1
34. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):121-125. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01312-7
35. Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne.* 2010;31(suppl 2):243-250. doi: 10.1016/S0248-8663(10)70021-7

36. Maag R, Binder A, Maier C, Scherens A, Toelle T, Treede RD, Baron R. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: a pilot study. *Pain Med.* 2008;9(8):1217-1223. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00470.x
37. Ghali J, Murugasu A, Day T, Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep.* 2012;2:17-23. doi: 10.1007/8904\_2011\_37
38. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, Barton NW, Schiffmann R. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve.* 2002;26(5):622-629. doi: 10.1002/mus.10236
39. Abe H, Sakai T, Sawaguchi S, Hasegawa S, Takagi M, Yoshizawa T, Usui T, Horikawa Y. Ischemic optic neuropathy in a female carrier with Fabry's disease. *Ophthalmologica.* 1992;205(2):83-88. doi: 10.1159/000310318
40. Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(4):165-171. doi: 10.3109/13816810903148004
41. Kumagai K, Mitamura Y, Mizunoya S, Fujimoto N, Yamamoto S. A case of anterior ischemic optic neuropathy associated with Fabry's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(5):421-423. doi: 10.1007/s10384-008-0572-4
42. Samuelsson K, Kostulas K, Vrethem M, Rolfs A, Press R. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for fabry disease. *J Clin Neurol.* 2014;10(2):108-118. doi: 10.3988/jcn.2014.10.2.108
43. Biegstraaten M, Binder A, Maag R, Hollak CE, Baron R, van Schaik IN. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur J Pain.* 2011;15(8):822-829. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.01.014
44. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106(2):135-141. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.010
45. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E, Mignani R, Burlina A, Borsini W, Baruzzi A, Montagna P, Donadio V. Small fiber neuropathy in female patients with fabry disease. *Muscle Nerve.* 2010;41(3):409-412. doi: 10.1002/mus.21606
46. Domínguez RO, Michref A, Tanus E, Amartino H. Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked. *Rev Neurol.* 2007;45(8):474-478.
47. Talbot A, Hammerschlag G, Goldin J, Nicholls K. Sleep Disturbance, Obstructive Sleep Apnoea and Abnormal Periodic Leg Movements: Very Common Problems in Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2016. doi: 10.1007/8904\_2016\_549
48. Löhle M, Hughes D, Milligan A, Richfield L, Reichmann H, Mehta A, Schapira AH. Clinical prodromes of neurodegeneration in Anderson-Fabry disease. *Neurology.* 2015;84(14):1454-1464. doi: 10.1212/WNL.0000000000001450
49. Biegstraaten M, van Schaik IN, Wieling W, Wijburg FA, Hollak CE. Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. *BMC Neurol.* 2010;10:38. doi: 10.1186/1471-2377-10-38
50. Müller MJ. *Neuropsychiatric and psychosocial aspects of Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
51. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23(3):307-132. doi: 10.2190/jkfw-3wxk-qa7n-blyn
52. Müller MJ, Müller KM, Dascalescu A, Whybra C, Baron K, Scheurich A, Mann K, Beck M, Schmidt LG, Fellgiebel A. Psychiatric and neuropsychological signs and symptoms in patients with fabry disease: literature review. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(11):687-693.
53. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(2):177-187. doi: 10.1007/s10545-013-9643-x
54. Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, Mitchell P, Becker G. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J.* 2007;37(7):436-447.
55. Carubbi F, Bonilauri L. Fabry disease: raising awareness of the disease among physicians. *Intern Emerg Med.* 2012;7(suppl 3):227-231. doi:10.1007/s11739-012-0821-x
56. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, Grange DK, Wilcox WR, Hopkin RJ. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med.* 2015;17(5):323-330. doi: 10.1038/gim.2014.120
57. Thomas AS, Mehta AB. Difficulties and barriers in diagnosing Fabry disease: what can be learnt from the literature? *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(6):589-599. doi: 10.1517/17530059.2013.846322
58. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr.* 2016;5(1):37-42. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02
59. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):5974-5996. doi: 10.2174/13816128113199990352
60. Shribman SE, Shah AR, Werring DJ, Cockerell OC. Fabry disease mimicking multiple sclerosis: Lessons from two case reports. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):170-175. doi: 10.1016/j.msard.2015.01.001
61. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(26):440-447. doi: 10.3238/arztebl.2009.0440
62. Steinack C, Gaspert A, Kovacs R, Nowak A. *CME. Fabry disease: rare but not to be missed.* Praxis (Bern 1994). 2015;104(14):719-729. doi: 10.1024/1661-8157/a002045
63. Vastagh I, Constantin T, Kéri A, Rudas G, Fekete G, Bereczki D. Neurological complications of Fabry-disease. *Ideggyogy Sz.* 2011;64(1-2):29-35.
64. Salvati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci.* 2010;31(3):299-306. doi: 10.1007/s10072-009-0211-y
65. Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol.* 2012;259(6):1019-1028. doi: 10.1007/s00415-011-6278-4
66. Mendióroz M, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Neurological manifestations of Fabry disease. *Rev Neurol.* 2006;43(12):739-745.
67. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci.* 2013;90(2):63-78. doi: 10.1097/OPX.0b013e31827ec7eb
68. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarrà M, Morrone A, Cardinali G, Kovacs D, Aspite N, Linder D, Parini R, Feliciani C; Interdisciplinary Study Group on Fabry Disease (ISGF). Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):712-720. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x
69. Sodi A, Ioannidis A, Pitz S. *Ophthalmological manifestations of Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
70. Giuseppe P, Daniele R, Rita BM. Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6031-6036. doi: 10.2174/13816128113199990359
71. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. *Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
72. Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, Mitchell P, Becker G. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J.* 2007;37(7):436-447.
73. Winchester B, Young E. *Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
74. Matern D, Gavrilo D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):206-216. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.005
75. Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):63-71.

- doi: 10.1002/ajmg.c.30291
76. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.  
doi: 10.1186/1750-1172-5-30
  77. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):48-52.  
doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03110.x  
Cleeland CS. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):43-7.  
doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03109.x
  78. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;11:61.  
doi: 10.1186/1471-2377-11-61
  79. Whybra C, Böhner F, Baron K. *Measurement of disease severity and progression in Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
  80. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:77.  
doi: 10.1186/s13023-015-0296-8
  81. Fellgiebel A, Albrecht J, Dellani PR, Schermuly I, Stoeter P, Müller MJ. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr.* 2007;96(455):33-36.  
doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00203.x
  82. Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, Mitchell P, Becker G. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J.* 2007;37(7):436-447.
  83. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tondel C, Oliveira JP, Vogt L, Waldek S, Hughes DA, Lachmann RH, Terry W, Hollak CE, Florquin S, van den Bergh Weerman MA, Wanner C, West ML, Biegstraaten M, Linthorst GE. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):242-247.  
doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007
  84. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, Timmermans J, Weidemann F, West ML, Biegstraaten M, Lekanne Deprez RH, Florquin S, Postema PG, Tomberli B, van der Wal AC, van den Bergh Weerman MA, Hollak CE. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):400-408.  
doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001
  85. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):679-687.  
doi: 10.1007/s00467-012-2222-9
  86. Cybulla M, Kurschat C, West M, Nicholls K, Torras J, Sunder-Plassmann G, Feriozzi S. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Nephrol.* 2013;26(4):645-651.  
doi: 10.5301/jn.5000214
  87. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):481-487.  
doi: 10.1007/s10545-009-1156-2
  88. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CE, Van Schaik IN, Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease - a systematic review. *BMC Neurol.* 2016;16(1):25.  
doi: 10.1186/s12883-016-0549-8
  89. Thomas AS, Hughes DA. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(suppl 1):88-101.
  90. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;11:61.  
doi: 10.1186/1471-2377-11-61
  91. Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol.* 2012;35:4(suppl):947-954.  
doi: 10.1590/s1415-47572012000600009
  92. Schiffmann R, Moore DF. *Neurological effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
  93. Sommer C, Uçeyler N, Duning T, Arning K, Baron R, Brand E, Canaan-Kühl S, Hilz M, Naleschinski D, Wanner C, Weidemann F. Pain therapy for Fabry's disease. *Internist (Berl).* 2013;54(1):121-122, 124-130.  
doi: 10.1007/s00108-012-3204-5
  94. Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne.* 2010;31(suppl 2):243-250.  
doi: 10.1016/S0248-8663(10)70021-7
  95. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2003;28(6):703-710.  
doi: 10.1002/mus.10497
  96. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg.* 2006;106(2):61-65.
  97. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62(7):1066-1072.  
doi: 10.1212/01.wnl.0000118207.84514.40
  98. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. *Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy.* In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
  99. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg.* 2006;106(2):61-65.
  100. Dominguez RO, Michref A, Tanus E, Amartino H. Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked. *Rev Neurol.* 2007;45(8):474-478.
  101. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(2):283-291.  
doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.014
  102. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H, Sergi C, Oudit GY. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):179-191.  
doi: 10.1007/s10741-014-9452-9
  103. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):195-204.  
doi: 10.1016/j.beem.2014.10.003
  104. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):341-352.  
doi: 10.1007/s10545-014-9677-8
  105. Lidove O, Barbey F, Joly D. Treatment of Fabry disease: Successes, failures, and expectations. *Nephrol Ther.* 2016.  
doi: 10.1016/j.nephro.2016.02.003
  106. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Basic-Kes V. Renal complications of Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):6046-6050.  
doi: 10.2174/13816128113199990346
  107. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review — how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 2014;15:72.  
doi: 10.1186/1471-2369-15-72  
lidove O, Barbey F, Joly D. Treatment of Fabry disease: Successes, failures, and expectations. *Nephrol Ther.* 2016.  
doi: 10.1016/j.nephro.2016.02.003
  108. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):341-352.  
doi: 10.1007/s10545-014-9677-8
  109. Uçeyler N, He L, Schönfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(4):304-314.  
doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00365.x
  110. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, Schenone AB. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet.* 2016;89(1):5-9.  
doi: 10.1111/cge.12673

111. Keshav S. *Gastrointestinal manifestations of Fabry disease*. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford Pharma Genesis; 2006.
112. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2014;344(1-2):5-19.  
doi: 10.1016/j.jns.2014.06.029
113. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, Ortiz A. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116.  
doi: 10.1186/1750-1172-8-116
114. Pieruzzi F, Salerno F, Di Giacomo A, Torti G, Ferrario F, Pagni F, Stella A. Clinical and histological findings in Fabry nephropathy. *G Ital Nefrol*. 2013;30(6).
115. Moller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(2):95-106.  
doi: 10.1038/ncpneuro0407
116. Insert to use for Replagal ЛРС №00551/09, dated 29.01.09.
117. Insert to use for Fabrazim ЛРС №003334/09, dated 30.04.09.
118. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28:2:CD006663.  
doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub3
119. Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, Imbriaco M. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):267-275.  
doi: 10.1016/j.ymgme.2012.08.003
120. Riccio E, Capuano I, Visciano B, Marchetiello C, Petrillo F, Pisani A. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *G Ital Nefrol*. 2013;30(5).
121. Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, Thomas M, Fletcher J; Australian State Fabry Disease Treatment Centres. Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep*. 2012;3:33-43.  
doi: 10.1007/8904\_2011\_44
122. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):227-243.  
doi: 10.1007/s10545-011-9400-y
123. Kampmann et al. *Orphanet Journal of rare Diseases* (2015) 10:125 DOL 10/1186/s 13023-015-0338-2)
124. Beck et al., Poster; Presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIM) 2014 Annual Symposium, 2-5 September, 2014; Innsbruck, Austria
125. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease, 2015
126. Mauhin W, Lidove O, Masat E, Mingozzi F, Mariampillai K, Ziza JM, Benveniste O. Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2015;22:1-10.  
doi: 10.1007/8904\_2014\_371
127. Thomas AS, Hughes DA. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(suppl 1):88-101.
128. Politei JM, Pagano MA. Peripheral neuropathy in Anderson-Fabry disease: its physiology, evaluation and treatment. *Rev Neurol*. 2004;38(10):979-983.
129. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):121-1215. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01312-7
130. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(6):916-922.  
doi: 1389-2010/11
131. Ruiz de Garibay AP, Solinís MA, Rodríguez-Gascón A. Gene therapy for fabry disease: a review of the literature. *Bio Drugs*. 2013;27(3):237-246.  
doi: 10.1007/s40259-013-0032-7
132. Sánchez-Fernández EM, García Fernández JM, Mellet CO. Glycomimetic-based pharmacological chaperones for lysosomal storage disorders: lessons from Gaucher, GM1-gangliosidosis and Fabry diseases. *Chem Commun (Camb)*. 2016;52(32):5497-5515.  
doi: 10.1039/c6cc01564f
133. Suzuki Y. Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain Dev*. 2013;35(6):515-523.  
doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.002
134. Valayannopoulos V. Enzyme replacement therapy and substrate reduction therapy in lysosomal storage disorders with expression. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1851-1857.  
doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00055-1
135. Kusano E, Saito O, Akimoto T, Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):269-273.  
doi: 10.1007/s10157-013-0897-2
136. Motabar O, Sidransky E, Goldin E, Zheng W. Fabry disease — current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics*. 2010;4:50-56.  
doi: 10.2174/1875397301004010050
137. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, O'Rourke E, Sims K, Walter G. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-564.  
doi: 10.1007/s10897-013-9613-3