

# Fabryho choroba – přehled pro dermatovenerologa

MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D., MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Fabryho choroba (rovněž označovaná jako Fabryho-Andersonova choroba, či deficiencie alfa-galaktosidázy A, deficit ceramid trihexosidázy, OMIM 301500) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění, které bylo popsáno již před více než 100 lety (1898) na základě své klinicky nápadné kožní manifestace. Není náhodou, že do povědomí lékařské komunity vešla nejprve pod názvem, který zdůrazňoval zejména velmi nápadný aspekt týkající se kožních projevů – a sice **angiokeratoma corporis diffusum**. Tento mnohočetný výskyt drobných angiokeratomů ale není jedinou manifestací, se kterou se dermatolog může ve své praxi setkat. Správné ačasné rozpoznání těchto klasických příznaků dermatologem může mít zásadní význam pro další osud pacienta, protože jako u mnoha jiných monogenních onemocnění je v současné době možno defektní genový produkt substituovat rekombinantně připravenými enzymy.

**Klíčová slova:** angiokeratom, alfa-galaktosidáza, endotel, dysfunkce, stárávávé onemocnění, multiorgánový, genetika.

## Fabry disease – an overview for a dermatologist

Fabry disease (also referred as Fabry-Anderson disease, alpha-galactosidase A deficiency, ceramide-trihexosidase deficiency, OMIM 301500) is a rare genetic disease, which was described more than one century ago (1898) based on typical clinical manifestation. The very first name „**angiokeratoma corporis diffusum**“ was coined due to the most visible cutaneous manifestation. However, this is not the only and exclusive dermatological feature in this condition. Early and correct recognition of symptoms of multi-systemic disease might have and direct impact on life of patient. Similarly to several other monogenic diseases, the defective gene product can be replaced by recombinant enzymes.

**Key words:** angiokeratoma, alpha-galactosidase, endothelium, disfunction, storage disorder, multiorgan, genetics.

## Genetika a molekulární patologie Fabryho choroby

**Fabryho choroba** patří mezi vzácná dědičná onemocnění (1). Genetickou analýzou rodokmenů postižených jedinců bylo určeno, že jde o onemocnění vázané na **X chromozom** a že jde o vloh s převážně recesivním způsobem dědičnosti. Genetický lokus spojovaný s tímto onemocněním byl posléze přesně mapován na X chromozomu na pozici **Xq22**. V poslední době totiž byly v některých případech ale rozpoznány manifestace, jejich charakter dědičnosti do této jednoduché kategorie (tj. gonozomálně recesivní) plně nezapadá. Tento základní charakter

onemocnění dobře ilustruje odlišný klinický obraz a jeho závažnost u mužů a u žen. Postižení mužů, kteří zdělili X chromozom s mutantní kopií genu, se objevuje záhy a jeho rozsah je i větší. U heterozygotních žen pak může být určité postižení patrné i díky například náhodné inaktivaci chromozomu s normální alelou. Deficit enzymu tak může být patrný, byť disponují v genu druhou funkční alelou genu.

Podobně jako u ostatních gonozomálně vázaných chorob předávají muži (tj. hemizygoti) chorobnou vloh pouze na všechny dcery, jejich synové postižení nejsou. Heterozygotní ženy předávají defektní gen polovině svých dcer

i synů. Z tohoto důvodu je choroba – poněkud v rozporu s nápadným klinickým obrazem mužských pacientů, tedy populačně častější u žen, byť v některých případech u nich zůstává choroba nerozpoznána. Frekvence výskytu se odhaduje v populaci na **1:40 000** (2), byť jednotlivé studie se v těchto odhadech dramaticky liší. Velká část nemocných (tedy zejména žen) velmi pravděpodobně evidenci a léčbě uniká.

Molekulárně biologickým mapováním bylo určeno, že genový lokus se shoduje s **genem GLA**, který kóduje enzym **alfa-galaktosidázu A (GLA)**. Analýza spektra kauzativních mutací poukázala na fakt, že většinou jde o tzv. mi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D., lukas.lacina@lf1.cuni.cz

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(2): 58–62

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2017

Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2017

ssense mutace; výsledný mutantní transkript proto není schopen dát vzniknout funkčnímu enzymu alfa-galaktozidáze A. Mutační spektrum u této choroby je ale velmi pestré a mnoho rodin má své unikátní mutace předávané mezi jednotlivými generacemi. Snížená aktivita, či úplná absence aktivity tohoto enzymu, postihuje metabolismus glykolipidů a glykoproteinů. Ztráta schopnosti hydrolytického odštěpování terminálních alfa-galaktosylových skupin vede k hromadění substrátu tohoto nefunkčního enzymu uvnitř buněk v lysozomech, což je doprovázeno patologickými morfologickými i funkčními změnami těchto buněk. U klasické varianty Fabryho nemoci je detekována u hemizygotních mužů aktivita zpravidla menší než 1% normální aktivity. Akumulovaným substrátem u Fabryho choroby je zejména **globotriaosylceramid (Gb3)**. Střádání substrátu postihuje mnoho buněčných typů v lidském těle, nejvýraznější jsou ale patologie vznikající zejména na podkladě dysfunkce endotelových buněk. Postiženy jsou ale například i kardiomyocyty, hladké svalové buňky cévních stěn, fibroblasty, neurony a mnohé další buněčné typy. Výsledné změny mohou mít často významné následky, v některých případech mohou být i příčinou smrti pacienta v nevyšším věku či závažných zdravotních komplikací vedoucích ke snížení kvality života pacienta.

## Klinická manifestace

Tak, jak široce jsou postiženy enzymovou nedostatečností nejrůznější tkáň a různé buněčné typy v nich, tak široké je u Fabryho choroby i spektrum klinických projevů. Na základě fenotypu rozlišujeme v rámci Fabryho choroby (1):

- Klasickou variantu.
- Atypické formy

Velmi významnými projevy, u kterých by mělo být u mužů i žen na možnost Fabryho choroby pomýšleno, jsou zejména následující:

- Typické cévní léze na kůži a sliznicích charakteru angiokeratomů (angiokeratoma corporis diffusum)
- Poruchy kožních sudomotorických funkcí (tj. poruchy pocení)
- Periodická výrazná bolest v akrech (kůže a svaly končetin, akroparestezie)
- Typické změny rohovky a čočky (cornea verticillata)

- Iktus nejasného původu
- Renální insuficience nejasného původu (včetně nevysvětlitelné proteinurie a mikroalbuminurie)
- Levostranná ventrikulární hypertrofie nejasného původu

## Klasická varianta

**Klasická varianta Fabryho choroby** se může projevit u pacientů již v dětském věku, zejména jde o hemizygotní chlapce. V tomto věku velmi často dominuje postižení periferních nervů (3), které se klinicky manifestuje záchvatovitou bolestí (tzv. **krize**). Bolest nabývá někdy i velmi kruté intenzity a v některých případech je dlouho a mylně zaměňována za bolest doprovázející jiné patologie. Nejběžněji postihuje kůži a hluboké struktury končetin (svaly, klouby), bývá také označována jako **akroparestezie**. Jindy ale může napodobovat například i náhlou příhodu břišní se všemi diagnostickými a terapeutickými důsledky. Bolest samotná má kolísavý průběh, krize mohou trvat několik minut, či dokonce až několik dnů. Obvyklým spouštěčem bývá například výraznější fyzická aktivita, cvičení, nebo i náhlá změna fyzikálních podmínek prostředí (tj. zejména vystavení vysoké teplotě či vlhkosti). Z příčin doposud ne zcela objasněných s postupujícím věkem se u mnoha pacientů snižuje jak intenzita, tak frekvence těchto krizí. V některých případech pacienti udávají místo bolesti spíše palčivé pocity v kůži na dlaních a ploskách.

Výše zmíněná horší tolerance fyzické zátěže pacientů zejména za exponovaných klimatických podmínek je často vysvětlitelná významnou alterací **sudomotorických** funkcí kůže (1,4), které omezují schopnost termoregulace organismu. Podstatou postižení je jak změna struktury kožních ekrinních potních žláz, ve kterých se usazují depozita Gb3, tak ale i poruchy jejich sympatické cholinergní autonomní inervace. Výsledkem je velmi typicky různě významná **hypohidróza**, či dokonce kompletní **anhidróza**. Mnohem vzácnější je **hyperhidrotický typ** postihující asi 12% pacientek, ale jen 6% postižených mužů (4).

Jakkoli mohou tyto dvě skupiny příznaků být přítomny velmi brzy u pacientů již v první dekádě života, jejich správné zhodnocení může být dosti komplikované a ke správné interpretaci dojde až v souvislosti s typickými viditelnými projevy, tedy mnohočetnými angiokeratomy.

**Angiokeratomy** (1, 5) u těchto pacientů jsou zpravidla drobné, mívají punktátní až drobnopapulózní charakter a objevují se mnohočetně, někdy v počtech tisíců i větších. Jakkoli byl tento nález v tradiční dermatologické literatuře znám jako **angiokeratoma corporis diffusum**, není distribuce postižení na těle pacienta uniformně difúzní, ale spíše respektuje symetricky **predilekci**. Touto rozumíme oblast, kterou lze nejnázev vytyčit spojnicí pupku, tříselné krajiny včetně partií genitálu a pak dále dosahuje i hýždí. V anglofonní literatuře je někdy tendence označovat toto jako „plavkovou“ (bath trunk) distribucí. První postižení angiokeratomy v predilekci se může objevit již i v dětství a jejich počet v průběhu života progresivně narůstá, což může korelovat s tíží postižení (5). Angiokeratomy u Fabryho choroby bývají na povrchu nejprve hladké, s postupem doby ale získávají někdy i nápadně **hyperkeratotický charakter**. V některých případech mohou splývat i ve větší hustě postižená ložiska až plochy. Tenká stěna angiokeratomu bývá křehká a angiokeratomy mohou i velmi **masivně krváčet**, jsou-li vystaveny frikci. Obdobně mohou být problematické i léze v oblasti sliznic dutiny ústní či spojivky. Změny kapilár je ale možno dobře zastihnout i na proximálních nehtových valech, kde jsou často přítomny hemoragie do kutikuly, či změny denzity a architektury kapilárního řečiště. Tento **kapilaroskopický nález** může být obrazem kapilárních změn i v jiných orgánových lokalizacích (6).

**Oční manifestace** Fabryho choroby jsou rovněž dosti časté. Zahrnují zejména velmi charakteristické korneální vírovitě uspořádané mléčné opacity viditelné při vyšetření na šterbinové lampě – **cornea verticillata**. Méně časté je postižení oční čočky se subkapsulárními depozity. Někdy tento stav může napodobovat až kataraktu (1).

Postižení centrálního nervového systému (1, 7) je převážně dáno postižením drobných cév (tj. **cerebrovaskulární postižení**). Svým charakterem je často multifokální a poměrně variabilní. Může zahrnovat jak trombotické příhody, tranzitní ischemické ataky, vertebrální insuficenci, ale vzácně i aneuryzmata či hemoragické příhody. Poškození mívá motorický i senzitivní charakter. Výsledné funkční poruchy nabývají charakteru hemiplegie, hemianestezie, afázie, vyskytují se ale i záchvatovité stavy, poru-

chy labyrintových funkcí (s klasickým vertigem), poruchy hlavových nervů. Nejběžněji se jedná o poruchy VII. hlavového nervu, částečnou ztrátu sluchu, tinitus, ale i jiné dysfunkce.

Ve výsledku je ale i mimo tato výrazně symptomatická období patrný určitý stupeň **neurologických deficitů** (1). Chůze postižených bývá pomalejší, jejich manuální síla je snižena a je obecně horší jemná kontrola motoriky končetin. Nezanedbatelná je i určitá neuropsychiatrická komponenta onemocnění (8), pacienti bývají často výrazně depresivní, často unavení, někdy se sníženou denní aktivitou. Onemocnění ale zpravidla výrazně nenarušuje jejich kognitivní funkce.

**Renální postižení** (9) vyplývá rovněž z hromadění Gb3 v kapilárních stěnách glomerulů. Projevy renálního onemocnění mohou být přítomny již v dětství, ačkoli renální insuficience je dosaženo zpravidla až později v dospělosti. Prvními příznaky mohou být i zcela náhodně zachycené známky **proteinurie**. V močovém sedimentu mohou být zastíženy válce, erytrocyty, či dokonce dvojlomné lipidové globule, které ve fázovém mikroskopu dominují jako nápadné „maltézské kříže“ (10). Postupně zhoršující se funkce ledvin vede až k obrazu chronické renální insuficience, která si vyžaduje chronickou hemodialyzační léčbu, či dokonce orgánovou transplantaci. Průměrný věk neléčených pacientů byl 41 let.

**Srdeční postižení** u Fabryho choroby (1, 11, 12) patří mezi nejzávažnější komplikace a první změny mohou nastupovat již v období dětského věku či adolescence. Již v tomto období může být patrná levostranná **ventrikulární hypertrofie a poruchy převodního systému**. EKG změny jsou zejména krátký PQ interval, známky hypertrofie levé komory s vysokou voltáží, s tím související změny ST úseku včetně inverze T vlny. Později nastávají poruchy vedení, AV blokády vyššího stupně s nutností kardiostimulace.

Zesílení septa může připomínat až hypertrofickou kardiomyopatii. Progresivní postižení je **dříve manifestní u mužů než u žen**. Postižení srdce bývá i nejčastější **příčinou mortality** u těchto pacientů, zejména jsou-li u nich současně například známky závažného postižení ledvin. Magnetická rezonance odhaluje často fibrotické změny srdeční tkáně, či intramurální depozice tukové tkáně. Ve vý-

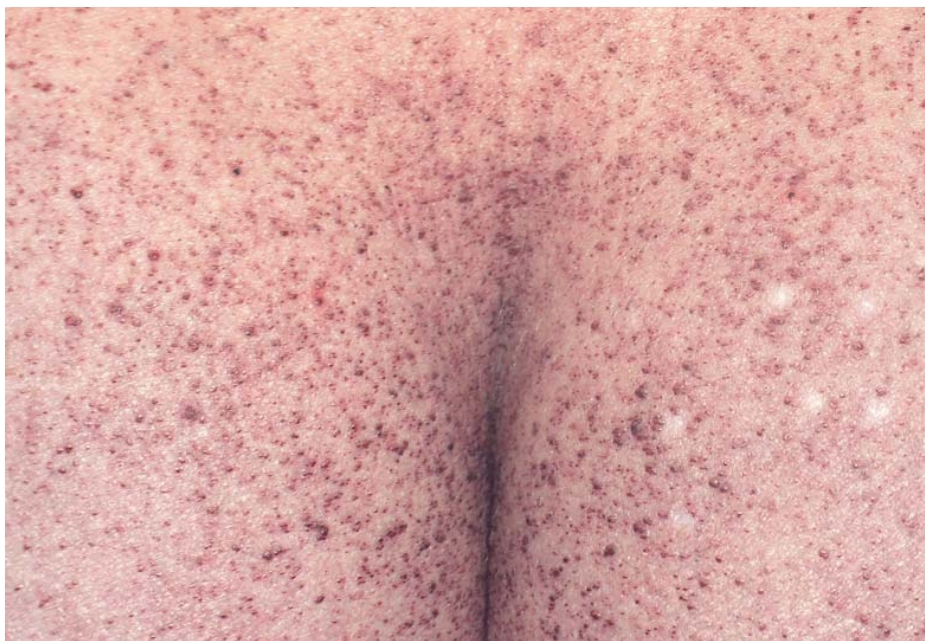
**Obr. 1.** Pacient s Fabryho nemocí. Symetrický, velmi hustý výsev angiokeratomů v oblasti hýždí



**Obr. 2.** Postižení predilekční oblasti – angiokeratomy na boku, místy téměř splývající



**Obr. 3.** Detail, mnohočetné angiokeratomy v hýžděové krajině



sledku tedy srdeční postižení Fabryho chorobou probíhá často nepoznáno pod obrazem anginy pectoris, palpitací, arytmií, někdy spojených s námahovou dušností. Hypertenze je velmi běžná. U některých pacientů v pozdních stadiích dochází k rozvoji chlopenních vad, častěji k mitrální regurgitaci. Vaskulární postižení pochopitelně vede u některých pacientů k infarktu myokardu.

Z dalších postižených systémů lze jmenovat například **zažívací trakt** (1). Pacienti trpí poruchami plynoucími z poškození jak malých cév,

tak i autonomních ganglií. Udávány jsou epizodické průjmy, zvracení, abdominální křečovitě bolesti, ale i **určitá míra malabsorpce**.

Plicní postižení může nabývat kromě námahové dušnosti uvedené výše i rysů obstrukční choroby.

Do klasického obrazu postižení patří i (lymf) edém. V počátcích je dolíčkující edém reverzibilní, v průběhu let ale dochází k jeho fixaci a dále již nezvratným změnám. I zde depozice sfincholipidů představuje strukturální podklad obstrukce lymfatické.



**Tab. 1.** Fabryho choroba, rozdílné varianty a jejich manifestace, srovnání (podle Mehta et al 2002)

Varianta	Klasická	Atypická – srdeční	Atypická – renální
První projev (věk)	4–8 roků	>40 let	>25 let
Předpokládané dožití (průměr, bez terapie)	41 let	>60 let	>60 let
akroparestezie	++	-/+	-/+
angiokeratomy	++	-	-/+
hypohidróza	++	-	-/+
oční	+	-	-
cerebrovaskulární	TIA/iktus	-	-
renální	selhávání	proteinurie	selhávání
kardiální	levostranná ventrikulární hypertrofie/ischemie	levostranná ventrikulární hypertrofie	levostranná ventrikulární hypertrofie/kardiomyopatie
enzymová aktivita GLA	<1%	>1%	>1%

Cévní změny mohou ale zahrnovat například **Raynaudův fenomén** či analogické spasmy orgánových (například koronárních) cév.

U heterozygotních žen je možné velmi variabilní zastoupení symptomů výše popisovaných na mužských pacientech. Některé heterozygotní ženy jsou projevů nemoci prakticky ušetřeny, jiné alespoň v některých orgánech vyvinou postižení těžkého charakteru. Nicméně v postižených rodinách (tj. podobné genetické pozadí) jsou heterozygotní ženy zpravidla postiženy mírněji než jejich mužští příbuzní, postižení se opožděje o jednu i dvě dekády a mají celkově lepší prognózu (1).

Celkově lze shrnout, že zhodnocením údajů z některých národních Fabry registrů (1) lze prokázat nižší střední délku života u mužů – například v USA byl tento rozdíl stanoven na 58,2 roku proti 74,7 roku v běžné populaci. U postižených žen byla střední délka života 75,4 roku oproti 80 letům u běžné populace.

U obou pohlaví bylo nejčastější příčinou úmrtí kardiovaskulární postižení. Většina (57 %) těchto zemřelých měla v anamnéze také závažné renální postižení, které si vyžádalo dialyzační léčbu, nebo dokonce orgánovou transplantaci. Před zavedením substituční enzymové léčby byla při analýze mortality u těchto pacientů patrná také vysoká incidence renálního selhání u mužů (42 %) a cerebrovaskulární patologie postihovala například až čtvrtinu žen.

## Atypické varianty Fabryho choroby

Širší dostupnost genetických a molekulárně biologických diagnostických metod v rutinní praxi ozřejmila, že existuje nezanedbatelný počet pacientů, jejichž klinický obraz je do značné míry odlišný od klasické varianty.

Tito pacienti trpící tzv. **srdeční variantou Fabryho choroby** mohou být do vyššího věku zcela asymptomatictí a teprve v 6. až 8. dekádě jejich života se projeví závažné orgánové poškození (levostranná ventrikulární hypertrofie, hypertrofická kardiomyopatie, poruchy převodního systému, arytmie). I u těchto pacientů je stanovena nízká GLA aktivita. Incidence kardiální komplikací je podobná jako u klasické varianty. Renální postižení je ale mírné, přítomna bývá mírná až střední proteinurie. Většinou nedojde k progresi do stadia renálního selhání. Druhou podskupinou jsou pacienti s dominujícím obrazem renálního selhávání, tzv. **renální varianta Fabryho choroby**. U těchto pacientů bývá přítomno mírné až středně závažné postižení srdce (tj. hypertrofie). U všech těchto atypických pacientů je pro dermatologa ale zajímavá absence kožních projevů, tedy nepřítomnost angiokeratomů, hypohidrózy a akroparestezií. Proto mohou také tito pacienti snadno unikat pozornosti.

## Diagnostika

Klinické podezření je postaveno na **přítomnosti multiorgánového postižení**. Vlastní průkaz je založen na stanovení nižší **enzymatické aktivity GLA v plazmě a v leukocytech** izolovaných z periferní krve, popřípadě na průkazu glykolipidů v moči. U mužů bývá tato enzymová aktivita zejména u klasické varianty nižší než 1 % normálu, ale u heterozygotních žen může být normální či jen částečně snižena. V těchto případech je diagnostika dále opřena o **průkaz mutace na genové úrovni**.

**Dermatologická diagnostika** se opírá zejména o typický klinický nále. Neinvazivní dermatoskopické vyšetření, stejně jako následně invazivně provedená biopsie jsou sice při dia-

gnostice angiokeratomu (v obecném smyslu) použitelné, ale tyto metody nejsou schopny zvýšit diagnostickou přesnost u Fabryho choroby, protože nále. je identický jako u solitární varianty, či jiných vícečetně se objevujících angiokeratomů.

Hodnocení sudomotorických funkcí je dalším možným příspěvkem dermatologa k této multidisciplinární problematice. Klasický Minorův test (jod-škrobový test), jeho kombinace s digitální dermatoskopií či metodami založenými na sledování zvýšení vodivosti při aktivaci potních žláz rovněž mohou přinést významná data. Kapilaroskopie proximálních nehtových valů může napovídat o stavu kapilárního řečiště i mimo kůži.

## Terapie

Symptomatická terapie se zaměřuje zejména na subjektivně nepříjemné, někdy až dramaticky prožívané akroparestezie. V tomto aspektu péče se mohou příznivě uplatnit léky jako karbamazepin, difenylhydantoin a nověji pak gabapentin (1, 13).

Angiokeratomy mají pro pacienty význam jednak kosmetický, ale v některých oblastech i funkční. Zejména jejich krvácení na sliznicích vystavených frikci (genitál, dutina ústní), může být zdrojem i výraznějšího krvácení. Obligátní excize při vysokém počtu angiokeratomů není ideální metodou, ale jednoduché metody kryochirurgické, elektrodesikace, elektrokauterizace, sklerotizace mohou mít také dobrý fokální efekt. Širší působení lze očekávat od laserové léčby či IPL (14).

Sudomotorické poruchy ve smyslu anhidrózy nejsou krom hydratace řešitelné, ale vzácná hyperhidrotická varianta může být příznivě ovlivněna aplikací botulotoxinu (15).

Symptomatická léčba závažných renálních komplikací zahrnuje dialyzační metody, svůj smysl má i orgánová transplantace. Kardiální postižení vyžaduje často kromě náležité farmakoterapie i implantaci kardiostimulátoru či provedení katetrizačních výkonů.

Výrazným průlomem v péči o pacienty s Fabryho chorobou bylo zavedení parenterálně podávané substituce (16, 17) chybějícího enzymu (schválení EMA a FDA proběhlo v roce 2001). Rekombinantně připravované enzymy (galak-

tozidáza alfa či beta) v mnoha aspektech jsou schopny při intravenózním podávání zastavit progresi choroby, a přispět tak ke zlepšení zdraví pacientů, kvality jejich života i jejich delšímu přežívání. Tento způsob léčby je kromě nezanebatelných nákladů spojen i s riziky některých nežádoucích reakcí. Kromě tohoto postupu byla schválena Evropskou lékovou agenturou v poslední době (rok 2016) i perorálně podávaná léčba založená na principu farmakologických chaperonů (migalastat, 18). V podmínkách České

republiky je diagnostická a terapeutická péče o pacienty se suspektní Fabryho chorobou centralizována (viz rámeček).

**Centrum pro nemocné s Fabryho chorobou II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha**  
**lubor.golan@vfn.cz**  
**Gabriela.dostalova@vfn.cz**  
**zelená linka 800 263 636**

Článek vznikl za podpory: Progress-28 (1. LF UK) a UNCE 204013.

## LITERATURA

1. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. 2002 Aug 5 [updated 2017 Jan 5].
2. Rozenfeld PA. Fabry disease: treatment and diagnosis. IUBMB Life. 2009 Nov; 61(11): 1043–1050. doi: 10.1002/iub.257.
3. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Miceli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand. 2012 Aug; 126(2): 77–97. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x. Epub 2012 Mar 19.
4. 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 PharmaGenesis; 2006. Chapter 24.
5. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarr 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 Apr; 166(4): 712–720. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10742.
6. Giuseppe P, Daniele R, Rita BM. Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease. Curr Pharm Des. 2013; 19(33): 6031–6036.
7. 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.
8. 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 Jun 16; 10: 77. doi: 10.1186/s13023-015-0296-8
9. Wofford J, Fenves AZ, Jackson JM, Kimball AB, Menter A. The spectrum of nephrocutaneous diseases and associations: Genetic causes of nephrocutaneous disease. J Am Acad Dermatol. 2016 Feb; 74(2): 231–44; quiz 245–246. doi: 10.1016/j.jaad.2015. 05. 039.
10. Becker GJ, Nicholls K. Lipiduria—with special relevance to Fabry disease. Clin Chem Lab Med. 2015 Nov; 53(Suppl 2): s1465–1470. doi: 10.1515/ccdm-2015-0499.
11. Karetova D, Bultas J, Dostalova G, Palecek T, Kovarnik T, Golan L, Linhart A. Fabry disease – Vascular manifestations. Vasa. 2010 May; 39(2): 123–131. doi: 10.1024/0301-1526/a000017.
12. Linhart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 20.
13. 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 Feb 24; 16: 25. doi: 10.1186/s12883-016-0549-8
14. Morais P, Santos AL, Baudrier T, Mota AV, Oliveira JP, Azevedo F. Angiokeratomas of Fabry successfully treated with intense pulsed light. J Cosmet Laser Ther. 2008 Dec; 10(4): 218–222.
15. de Almeida AR, Montagner S. Botulinum toxin for axillary hyperhidrosis. Dermatol Clin. 2014 (4): 495–504.
16. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 25; 7:CD006663. doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub4.
17. 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 May; 37(3): 341–352. doi: 10.1007/s10545-014-9677-8. Epub 2014 Feb 4.
18. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study Journal of Medical Genetics Published Online First: 10 November 2016. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178.