

Fabry

Korte samenvatting

- De ziekte van Fabry is een erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het GLA-gen, dat codeert voor het enzym α -galactosidase A.
- De belangrijkste kenmerken zijn neuropathische pijn en progressieve schade aan vitale orgaansystemen zoals nieren, hart en hersenen.
- De ziekte van Fabry is een aandoening met een breed spectrum van heterogeen progressieve klinische fenotypen.
- De levensverwachting van fabrypatiënten ligt 10-20 jaar lager dan die van de algemene bevolking.
- De ziekte van Fabry kan worden behandeld met enzymvervangende therapie (ERT) en chaperonetherapie.

Wat is de ziekte van Fabry? [1](#) [6](#) [7](#) [17](#)

De ziekte van Fabry is een x-gebonden erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Andere benamingen voor de ziekte van Fabry zijn Anderson-Fabry, α -galactosidase-A-deficiëntie en diffuse angiokeratoma. De ziekte wordt onderverdeeld in een ernstig, klassiek fenotype en een milder verlopende, niet-klassieke variant. Symptomen die kenmerkend zijn voor de klassieke vorm van de ziekte van Fabry zijn onder andere neuropathische pijn, angiokeratomen en in een later stadium cardiomyopathie, aritmieën, progressief nierfalen en cerebrovasculaire pathologie. De niet-klassieke variant, ook wel atypische variant genoemd, heeft een variabel verloop. Bij patiënten met deze vorm kan de ziektepresentatie soms beperkt zijn tot één orgaan.

Hoewel het ziekteproces al op gang komt in het foetale stadium of de babytijd, ontstaan de eerste klinische symptomen bij de meeste patiënten pas in de kinderjaren, tussen het 3e en 10e levensjaar. De ziekte openbaart zich over het algemeen bij meisjes een aantal jaren later dan bij jongens.

De oorzaak van de ziekte van Fabry [5](#) [9](#)

De ziekte van Fabry wordt veroorzaakt door mutaties in het GLA-gen, dat codeert voor het enzym α -galactosidase A. Mutaties in het GLA-gen leiden tot onvoldoende of geheel afwezige activiteit van het lysosomale enzym α -galactosidase A (AGAL). Hierdoor treedt progressieve accumulatie op van globotriaosylceramide (GB3 of GL-3, ook wel ceramidetrihexoside of CTH genoemd) en aanverwante glycosfingolipiden in de lysosomen van diverse celtypen, waaronder cellen van het capillair endotheel, renale en cardiale cellen en zenuwcellen.

Het mechanisme van de ziekte van Fabry

Progressieve stapeling van GB3 in de lysosomen van cellen van diverse lichaamsweefsels wordt gezien als het primaire mechanisme van de ziekte van Fabry. Dat neemt niet weg dat de secundaire pathofysiologische processen als gevolg daarvan op cel-, weefsel- en orgaaniveau die uiteindelijk leiden tot de klinische symptomen, tot op heden nog niet helemaal ontrafeld zijn.

Genotype-fenotype correlatie

Over het algemeen geldt dat hoe geringer de residuale enzymactiviteit, hoe eerder en ernstiger de klinische verschijnselen zich manifesteren en hoe uitgebreider de betrokkenheid van organen is. Toch kan er onder patiënten met exact dezelfde GLA-mutatie, zelfs als zij bloedverwanten zijn, sprake zijn van zeer verschillende klinische presentaties. Dit illustreert de complexiteit van de genotype-fenotype correlatie bij de ziekte van Fabry. Om hier een beter inzicht in te krijgen zouden ook bijkomende genetische en omgevingsfactoren moeten worden overwogen als mogelijke bijdragende componenten.

Daar waar heterozygote vrouwen voorheen werden beschouwd als slechts 'dragers van het defecte gen' en dus min of meer gevrijwaard van het ontwikkelen van klinische verschijnselen van de ziekte, is inmiddels gebleken dat velen van hen wel degelijk symptomen ontwikkelen. Een hoog percentage van deze vrouwen ontwikkelt (ongeveer tien jaar later dan mannen en over het algemeen minder ernstig) symptomen in vitale organen zoals nieren, hart en/of hersenen zonder correlatie met de mate van enzymactiviteit. Verondersteld wordt dat een onevenredig verdeelde inactivatie van het x-chromosoom ten grondslag ligt aan de variabiliteit in de klinische verschijnselen bij vrouwen.

Symptomen van de ziekte van Fabry ^{8, 17}

Klinische presentatie

Vroege symptomen van de ziekte van Fabry, die zich veelal in de kindertijd presenteren, zijn angiokeratomen, neuropathische pijn in de ledematen, inspanningsintolerantie, hypo- of anhidrose (soms hyperhidrose, vooral bij vrouwen) en gastro-intestinale verschijnselen zoals buikpijn, nausea, braken, diarree en constipatie. Overige vroege symptomen van de ziekte van Fabry zijn auditieve en vestibulaire afwijkingen die resulteren in symptomen als tinnitus, gehoorverlies en vertigo. Ook chronische vermoeidheid en moeite met het in gewicht aankomen treden veelvuldig op, met name gedurende de adolescentie. Bij jonge jongens met de ziekte van Fabry wordt in zeldzame gevallen priapisme gezien.

De op kinderleeftijd ontstane symptomen blijven in de meeste gevallen aanwezig op volwassen leeftijd (met uitzondering van de neuropathische pijn - deze kan afnemen met het stijgen van de leeftijd). De levensbedreigende symptomen, zoals chronische nierziekte en cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, ontwikkelen zich bij de meeste patiënten in een later stadium.

Symptomen per orgaansysteem

Naargelang het orgaansysteem dat het zwaarst is aangedaan, wordt ook wel gesproken van een 'cardiale variant' of een 'renale variant'. Voortschrijdend inzicht in het natuurlijk beloop van de ziekte heeft inmiddels echter geleid tot de veronderstelling dat de ziekte van Fabry wellicht beter kan worden omschreven als een aandoening met een breed spectrum van heterogeen progressieve klinische fenotypen. Dit spectrum strekt zich uit van het 'klassieke' ernstige fenotype bij mannen tot

een ogenschijnlijk asymptomatisch ziektebeloop bij vrouwen, met een variëteit aan presentaties daartussenin.

Angiokeratomen ⁴

Een veelvoorkomende vroege klinische manifestatie van de ziekte van Fabry zijn angiokeratomen: clusters van kleine paarsrode, verheven huidlaesies. Deze worden gewoonlijk gezien op de billen, de onderrug, in de liezen, rond de navel en op de bovenbenen, maar soms ook op de slijmvliezen, zoals het mondslijmvlies. De huidlaesies zijn kleine, oppervlakkige angiomen die ontstaan als gevolg van vaatverwijding door cumulatieve schade aan de endotheelcellen van de bloedvaten in de dermis; ze komen voor in clusters of geïsoleerd en nemen toe in aantal en omvang naarmate de leeftijd stijgt. Ook worden teleangiëctasieën en subcutaan oedeem gezien bij sommige patiënten.



Figure 1 Angiokeratomen. [Bron: Orphanet Journal of Rare Diseases (Springer Nature) <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30#Abs1>]

Neuropathische pijn ¹⁹

Vroege neurale schade ontstaat primair aan de dunne zenuwvezels van het perifere en het autonome zenuwstelsel. Een zeer kenmerkend symptoom van de ziekte van Fabry is met dunnevezelneuropathie geassocieerde neuropathische pijnen. De gemiddelde leeftijd waarop deze ontstaan is 9 jaar bij jongens en 16 jaar bij meisjes.

De neuropathische pijn manifesteert zich in twee vormen: aanvallen van pijn ('Fabry-crisis'), waarbij een ondraaglijke, branderige pijn optreedt die ontstaat in de distale extremiteiten en uitstraalt naar de proximale delen van de ledematen en naar andere delen van het lichaam, en chronische pijn die wordt gekenmerkt door branderige en tintelende paresthesieën. Fabry-crisis kunnen worden getriggerd of verergerd door koorts, inspanning, moeheid, stress en abrupte temperatuurschommelingen.

Deze pijnen kunnen de kwaliteit van leven van fabrypatiënten in ernstige mate beperken.

Gastro-intestinale klachten ²

Gastro-intestinale verschijnselen zijn een veelvoorkomend, maar ten onrechte onderbelicht symptoom van de ziekte van Fabry. Frequent optredende klachten zijn buikpijn (vaak na het eten), diarree, misselijkheid en braken, wat significante oorzaken van anorexie zijn.

Oogafwijkingen ¹²

Karakteristiek voor de ziekte van Fabry is cornea verticillata (vortex keratopathie): een aanvankelijk diffuse troebeling die zich ontwikkelt tot een waaivormige neerslag, met name in het onderste deel van de cornea. Deze neerslag heeft geen nadelige invloed op de visus. Daarnaast treedt bij veel fabrypatiënten kronkeling van de bloedvaten op in de bulbaire conjunctiva, de retina en op de buitenkant van het bovenste ooglid. Een derde oogafwijking die weliswaar niet vaak bij fabrypatiënten wordt gezien maar zó specifiek voor de ziekte is dat deze ook wel 'fabry-cataract' genoemd wordt, is posterieure subcapsulaire cataract met een spaakvormig patroon.

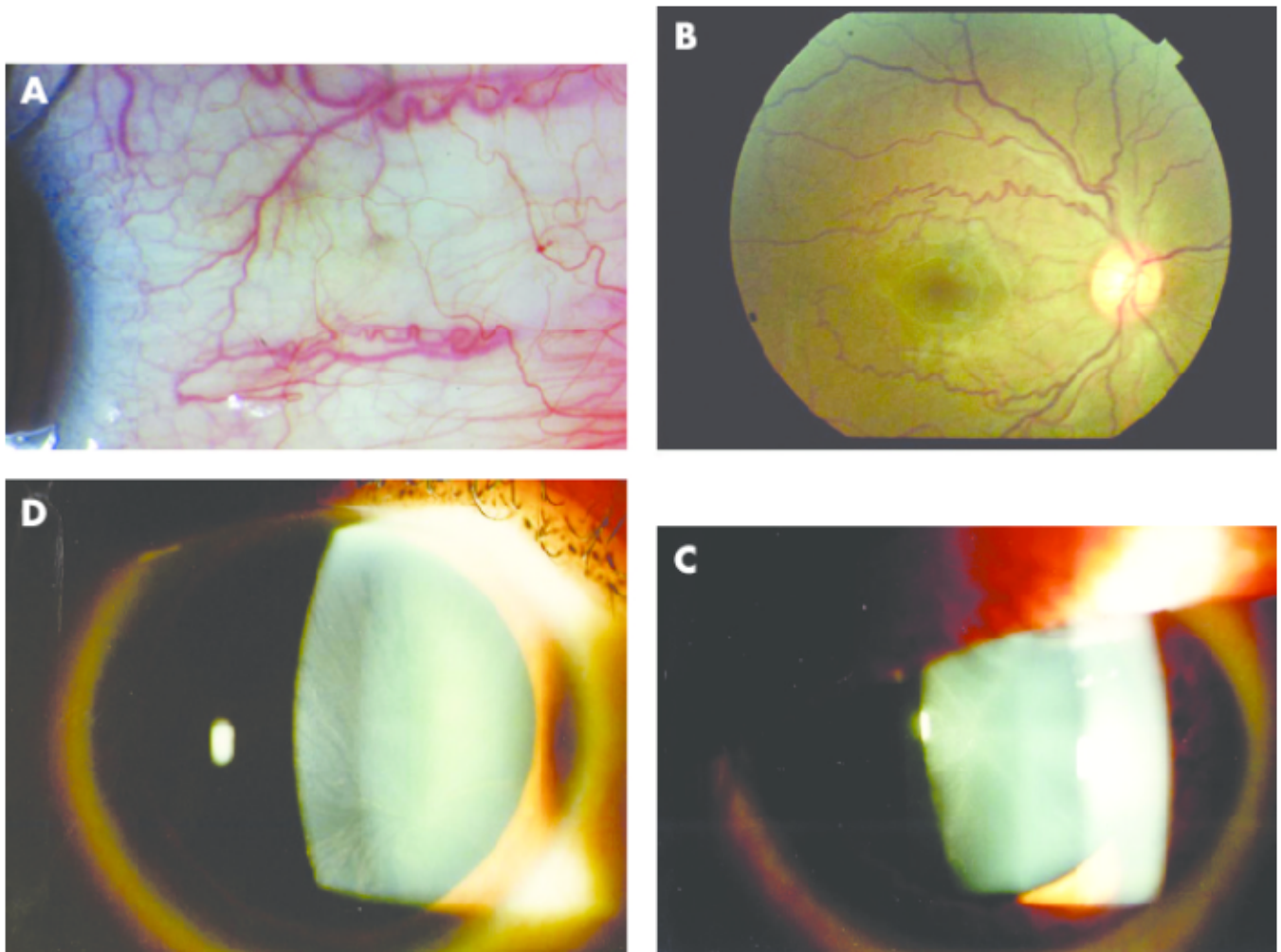


Figure 2 - Voor de ziekte van Fabry kenmerkende oogafwijkingen. A: tortueuze bloedvaten in de conjunctiva; B: tortueuze bloedvaten in de retina; C: cornea verticillata (troebelingen in een waaierpatroon in de oppervlakkige lagen van de cornea; D: Fabry-cataract (posterieure lenstroebelingen in een radiaal patroon). [Bron: Research gate, https://www.researchgate.net/figure/Eye-abnormalities-associated-with-Fabrys-disease-A-Conjunctival-vessel-tortuosity_fig2_6817043, Figure 2- uploaded by Atul Mehta, Royal Free London NHS Foundation Trust | Royal Free · Department of Haematology]

Nierfunctiestoornissen ²⁰

Renale problematiek ontstaat veelal tussen het 10e en 30e levensjaar. Vroege aanwijzingen voor zich sluipend ontwikkelende nierschade zijn microalbuminurie en proteïnurie. Vervolgens ontstaat isosthenurie in combinatie met veranderingen in tubulaire reabsorptie, secretie en excretie. Aanvankelijk kan de afname van de nierfunctie worden gemaskeerd door glomerulaire compensatie (hyperfiltratie), maar op het moment dat een kritisch aantal nefronen is beschadigd zal de nierfunctie progressief achteruitgaan. Geleidelijk nierfunctieverlies en azotemie treden doorgaans op tussen het 30e en 50e levensjaar. Fibrose, sclerose en tubulaire atrofie domineren in dit stadium het ziektebeeld. Ziekteprogressie tot eindstadium nierfalen is de meest voorkomende doodsoorzaak bij mannen met onbehandelde ziekte van Fabry.

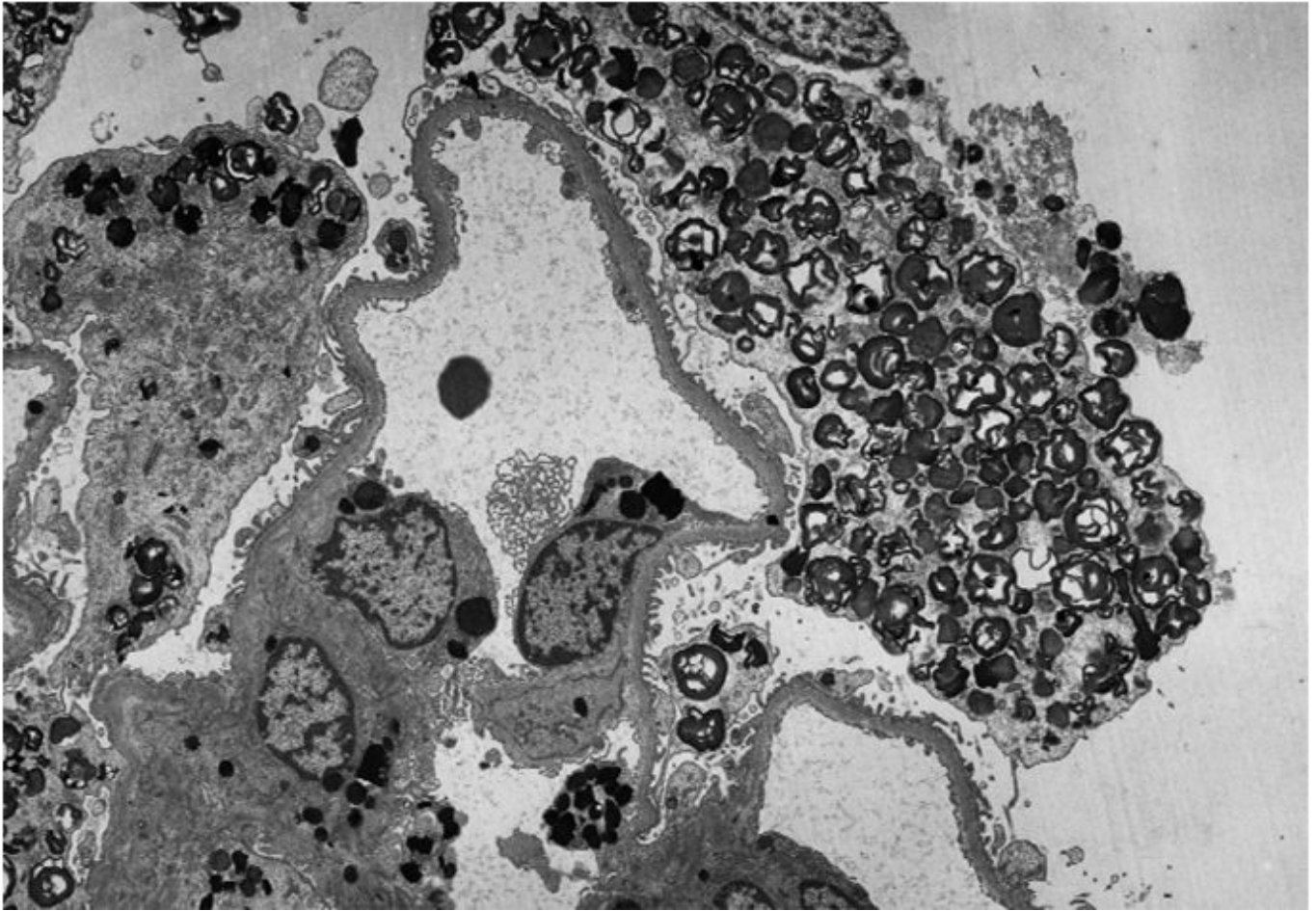


Figure 3 - Met een elektronenmicroscop gemaakte beelden tonen aanzienlijke stapeling van glycosfingolipiden in de lysosomen van podocyten. [Bron: Orphanet Journal of Rare Diseases (Springer Nature) <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30#Abs1>]

Cardiale symptomen ^{10, 13}

Cardiale symptomen treden op bij 40-60% van de Fabrypatiënten: linker- en vaak ook rechterventrikelhypertrofie, aritmieën, angina en dyspneu. Aritmieën en een verlaagde hartritmevariabiliteit ontstaan door betrokkenheid van de sinusknop, het prikkelgeleidingssysteem en een onbalans tussen de sympathische en parasymphatische tonus. Diastolische dysfunctie en concentrische linkerventrikelhypertrofie, die doorgaans niet obstructief is, zijn veelvoorkomende symptomen (bij mannen vaak ernstiger van aard dan bij vrouwen). Functiestoornissen van het coronaire vaatbed kunnen resulteren in myocardischemie en -infarct. Met het stijgen van de leeftijd kan zich progressieve fibrose (zowel interstitiële als vervangingsfibrose) van het myocard

ontwikkelen. Bij eindstadium-patiënten neemt door transmurale vervangingsfibrose de hartfunctie geleidelijk af tot congestief hartfalen. Bij een aantal fabrypatiënten zijn maligne aritmieën oorzaak van overlijden. Hoewel veel publicaties een hoge incidentie van mitralisklepprolaps vermelden, is dit in recente studies niet bevestigd. Bij mannelijke fabrypatiënten bestaat een verhoogd risico op het ontwikkelen van een dilatatie van de aortawortel.

Cerebrovasculaire symptomen [3, 21](#)

Cerebrovasculaire laesies zijn de veroorzakers van een aantal van de ernstigste neurologische kenmerken van de ziekte van Fabry. De vroege perifere neuropathische kenmerken worden vaak gevolgd door cerebrovasculaire complicaties en dysfunctie van het autonome zenuwstelsel op volwassen leeftijd. De symptomen variëren van licht tot zeer ernstig en bestrijken een breed spectrum: van hoofdpijn en/of duizeligheid tot een tia en/of compleet cva en, minder vaak voorkomend, vasculaire dementie. Cva's kunnen bij fabrypatiënten optreden zonder dat er sprake is van andere klinische symptomen, dus als eerste presentatie van de ziekte; in de meeste gevallen is de posterieure circulatie aangedaan.

Bij bijna de helft van de fabrypatiënten worden witte-stoflaesies gevonden, en die prevalentie stijgt naarmate patiënten ouder zijn. Bij mannen met de klassieke variant van de ziekte is de prevalentie van witte-stoflaesies het hoogst.

Respiratoire symptomen [14](#)

Respiratoire symptomen in de vorm van dyspneu bij inspanning, chronische hoest en piepende ademhaling ('wheezing') komen frequent voor bij fabrypatiënten, zowel bij mannen als bij vrouwen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat ook pulmonale pathologie onderdeel zou kunnen uitmaken van het ziektebeeld bij de ziekte van Fabry, vooral bij mannen met de klassieke variant van de ziekte. Het mechanisme hiervan is waarschijnlijk vernauwing van de luchtwegen als gevolg van lysosomale stapeling van glycosfingolipiden in de bronchiale mucosa en gladde spiercellen.

Skelet- en botafwijkingen [15, 16](#)

Uit recent onderzoek is gebleken dat in veel gevallen ook het skelet is aangedaan bij de ziekte van Fabry. Bij een meerderheid van de patiënten treedt osteopenie of osteoporose op; in sommige gevallen zelfs ernstige osteoporose met spontaan optredende lumbale fracturen. Een groot aantal fabrypatiënten heeft ook gewrichtsklachten (zwellen, pijn).

Daarnaast wordt bij fabrypatiënten lichte faciale dysmorfie gezien (vaker bij mannen dan bij vrouwen).

Lymfoedeem [4](#)

Bij zowel mannelijke als vrouwelijke fabrypatiënten kan lymfoedeem optreden. Dit wordt vermoedelijk niet veroorzaakt door nier- of hartpathologie maar door stapeling van glycolipiden in de lymfvaten. Als lymfoedeem bij fabrypatiënten niet behandeld wordt, kan erysipelas ontstaan, met mogelijk systemische infectie tot gevolg.

Symptomen op een rij [1, 2, 3,](#)

Algemeen

- [subcutaan oedeem](#)

Dermaal

- [angiokeratomen \(angiokeratoma corporis diffusum\)](#)
- [teleangiëctasieën](#)
- [hypohidrose](#)
- [anhydrose](#)

Neurologisch

- [neuropathie](#)
- [paresthesieën](#)
- [Fabry-crisis](#)
- [dementie \(vasculaire dementie, soms\)](#)
- [leukoencefalopathie](#)

Renaal

- [nefropathie](#)
- [albuminurie](#)
- [proteïnurie](#)
- [isosthenurie](#)
- [azotemie](#)
- [nierfalen](#)

Cardiovasculair

- [ventriculaire hypertrofie](#)
- [aritmieën](#)
- [angina pectoris](#)
- [cardiomyopathie](#)
- [dilaterende cardiomyopathie](#)
- [valvulopathie](#)

Cerebrovasculair

- [vasculopathie](#)
- [cva \(cerebrovasculair accident\)](#)
- [tia \(transcient ischemic attack\)](#)
- [vasculaire dementie](#)

Gastro-intestinaal

- [postprandiale pijn](#)
- [nausea](#)
- [braken](#)
- [diarree](#)

Respiratoir

- [dyspneu](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [osteopenie](#)
- [osteoporose](#)
- [pathologische fracturen](#)
- [\(lichte\) faciale dysmorfie](#)
- [artropathie \(zwellings, pijn\)](#)

Oculair

- [cornea verticillata](#)
- [tortuositeit van o.a. de retinale bloedvaten](#)
- [cataract](#)

KNO

- [tinnitus](#)
- [gehoorverlies/doofheid](#)

Diagnostiek van de ziekte van Fabry [10](#), [17](#), [18](#)

De klinische presentatie van de ziekte van Fabry is zeer heterogeen en er zijn weinig ziekte-specifieke symptomen. Het in de klinische praktijk tijdig herkennen van de ziekte is dan ook bijzonder moeilijk. Daardoor kan het in veel gevallen jaren duren voordat de correcte diagnose wordt gesteld.

Klinische diagnose

De ziekte van Fabry presenteert zich over het algemeen met symptomen die bij een zeer groot aantal andere, meer voor de hand liggende aandoeningen zouden kunnen horen. Toch is er (een combinatie van) een aantal klinische kenmerken dat suggestief zou kunnen zijn voor de ziekte van Fabry.

Bij kinderen en adolescenten

Bij kinderen en adolescenten zou (een combinatie van) de volgende verschijnselen een verdenking in de richting van de ziekte van Fabry kunnen doen rijzen:

- acute of chronische pijn in de distale extremiteiten die niet reageert op analgetica
- koorts van onbekende origine
- hitte-, koude- en inspanningsintolerantie
- chronische maag-darmklachten
- angiokeratomen
- hypohidrosis
- corneaverticillata
- groeiachterstand
- microalbuminurie

Bij volwassenen

Bij volwassenen zou de mogelijkheid van de ziekte van Fabry moeten worden overwogen als er sprake is van:

- persisterende symptomen zoals hierboven beschreven in de paragraaf 'Kinderen en adolescenten'
- proteïnurie
- onverklaard nierfalen
- onverklaarde linkerventrikelhypertrofie na het 40e levensjaar
- onverklaard CVA
- onverklaard gehoorverlies (progressief of acuut)

Daarnaast bestaat er ook een variant van de ziekte van Fabry die op latere leeftijd manifest wordt, vanaf het 40e levensjaar. Bij deze variant zijn er vaak uitsluitend cardiale symptomen en ontbreken voor de ziekte karakteristieke symptomen als angiokeratomen, acroparesthesieën, cornea-afwijkingen etc.

Klinisch-chemische diagnose ¹¹

Enzymdiagnostiek

De diagnose kan worden bevestigd door middel van bepaling van α -galactosidase-A-activiteit in leukocyten. Bij vrouwen is deze methode echter niet betrouwbaar: bij circa 60% van de vrouwelijke fabrypatiënten wordt als gevolg van willekeurige activatie van het x-chromosoom een normale of bijna normale enzymactiviteit gevonden. Om die reden is bij vrouwen in de meeste gevallen mutatie-analyse van het GLA-gen nodig om de diagnose te bevestigen.

DNA-analyse

Informatie over de mutaties in het GLA-gen die bij een individu de ziekte van Fabry veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte van Fabry is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het GLA-gen bekend zijn.

Behandeling van de ziekte van Fabry

Tot nog toe is de ziekte van Fabry niet te genezen. Wel is er een behandeling mogelijk waarbij het enzymtekort wordt gecompenseerd met intraveneus toegediend recombinant enzym (ERT). Naast deze behandelmogelijkheden zal, afhankelijk van de mate waarin patiënten zijn aangedaan en eventueel aanwezige comorbiditeit, symptomatische behandeling nodig zijn.

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/bijzondere-zorg/lysosomale-stapelingsziekte-expertisecentrum.htm>
- <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fabry-disease#>

Bronnen

1. Germain DP. Fabry Disease review article. Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30#Abs1>.
2. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):626-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27366228>
3. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Arch Neurol. 2010 Jan;67(1):19-24. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/798896>
4. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS; Chapter 24 Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11605/>
5. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 28;5:14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889886/>
6. <https://www.orpha.net>
7. <https://omim.org/entry/301500>
8. Maarten Arends, Christoph Wanner, Derralynn Hughes, Atul Mehta, Daniel Oder, Oliver T. Watkinson, Perry M. Elliott, Gabor E. Linthorst, Frits A. Wijburg, Marieke Biegstraaten, Carla E. Hollak. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2017 May; 28(5): 1631-1641. Published online 2016 Dec 15. doi: 10.1681/ASN.2016090964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407735>
9. João Paulo Oliveira, Susana Ferreira. Multiple phenotypic domains of Fabry disease and their relevance for establishing genotype- phenotype correlations. Appl Clin Genet. 2019; 12: 35-50. Published online 2019 Mar 5. doi: 10.2147/TACG.S146022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407513>
10. Sánchez-Quñones J, Climent-Payá V, Marin F. Second in a series on Fabry disease: clues for early diagnosis of Fabry disease in the clinic. European Society of Cardiology - E-Journal of Cardiology Practice Vol. 14, N° 8 - 19 Apr 2016. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14>
11. Raphael Schiffmann, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International, February 2017 Volume 91, Issue2, Pages 284-293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
12. Michaud L (2019) Longitudinal study on ocular manifestations in a cohort of patients with Fabry disease. PLoS ONE 14(6): e0213329. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0213329>

13. Wael Jaber, MD, Albree Tower-Rader, MD. Clinical Updates on Fabry Disease: Diagnosis Through Treatment. From Medscape Education Neurology & Neurosurgery. Medscape CME 2017. <https://www.medscape.org/viewarticle/888475>
14. Franzen D, Haile SR, Kasper DC, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease: effect of plasma globotriaosylsphingosine and time to initiation of enzyme replacement therapy. *BMJ Open Respiratory Research* 2018;5:e000277. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000277. <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/5/1/e000277.full>
15. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, Meyssonier V, Sené T, Godot S, Ziza JM. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):421-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.001. Epub 2015 Dec 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26697993>
16. Ivleva A, Weith E, Mehta A, Hughes DA. The Influence of Patient-Reported Joint Manifestations on Quality of Life in Fabry Patients. *JIMD Rep*. 2018;41:37-45. doi:10.1007/8904_2017_84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122052>
17. Ahsan N, Lutsep HL. Fabry Disease. *Medscape Drugs & Diseases - Neurology*. Updated: Aug 28, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/1952086-overview#a1>
18. Beirão I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Gomes AM. Anderson-Fabry Disease: A Rare Disease That Mimics Common Cardiac, Neurological, Renal, and Other Disorders: Approach for the Differential Diagnosis and Follow-Up. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016, Volume 4: 1-11. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409816669372>
19. Politei, JM, Durand, C, Schenone AB. Small Fiber Neuropathy in Fabry Disease: a Review of Pathophysiology and Treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016, Volume 4: 1-5, DOI: 10.1177/2326409816661351. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409816661351>
20. Trimarchi H. The Kidney in Fabry Disease: More Than Mere Sphingolipids Overload. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016, Volume 4: 1-5. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409816648169>
21. Körver S, Vergouwe M, Hollak CEM, van Schaik IN, Langeveld M. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 125, Issue 3, November 2018, Pages 205-216. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.014>