

Fabry病的肾脏心脏病变研究进展

袁占渝¹, 朱晨晨², 张丽^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

²兴义市人民医院, 贵州 兴义

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

法布雷病是一种罕见的X连锁遗传性溶酶体脂质贮积病,是由于GLA基因突变导致 α -半乳糖酶A (α -GalA)活性下降或缺失,引起鞘糖脂代谢紊乱,造成三己糖酰基鞘脂醇(Gb3)及其衍生物脱乙酰基三己糖酰基鞘脂醇(globotriaosyl sphingosine, Lyso-GL-3)等糖鞘脂在组织中进行性累积,最终导致多器官系统病变,心脏肾脏受累最为明显,但该病临床表现缺乏特异性,需检测 α -GalA活性、标志物Gb3和Lyso-GL-3的测定、组织病理及基因检测等综合诊断,现就该病的病因、肾脏病变、心脏病变的发病机制及临床表现与治疗,本文对此作一综述。

关键词

法布里病, 肾脏病变, 心脏病变, 酶替代治疗

Advances in the Study of Renal Cardiac Lesions in Fabry Disease

Zhanyu Yuan¹, Chenchen Zhu², Li Zhang^{1*}

¹The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinyi People's Hospital, Xinyi Guizhou

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Fabry disease is a rare X-linked hereditary lysosomal lipid storage disease caused by mutations in the GLA gene resulting in decreased or absent α -galactosidase A (α -GalA) activity, resulting in disruption of sphingolipid metabolism and the progressive accumulation of glycosphingolipids such as trihexosyl sphingosine (Gb3) and its derivative deacetyl trihexosyl sphin-

*通讯作者。

gosine (globotriaosyl sphingosine, Lyso-GL-3). However, the clinical manifestations of this disease lack specificity, and a comprehensive diagnosis of α -GalA activity, determination of the markers Gb3 and Lyso-GL-3, histopathology and genetic testing is required. This article reviews the etiology, pathogenesis, clinical manifestation and treatment of kidney disease and heart disease.

Keywords

Fabry Disease, Renal Lesions, Cardiac Lesions, Enzyme Replacement Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

法布里病(Fabry Disease, FD)是一种罕见的进行性的 X 连锁遗传溶酶体贮积症。这是因性染色体上 X 染色体长臂中段 Xq21 至 Xq24 的 GLA 基因突变导致 α -半乳糖苷酶 A (GLA, 一种溶酶体水解酶)的活性完全或部分丧失, 由于缺乏 α -半乳糖苷酶 A (alpha-galactosidase A, GLA)导致三己糖酰基鞘脂醇(globotriaosylceramides, Gb3)及其衍生物脱乙酰基三己糖酰基鞘脂醇(globotriaosyl sphingosine, Lyso-GL-3)在人体各器官、组织及全身各细胞的溶酶体体积聚, 从而导致心脏、肾脏、皮肤等多器官多系统疾病, 其中对肾脏、心脏和中枢神经系统的影响最为严重[1] [2] [3]。Fabry 病通过临床表现, 可以将其分为经典型和迟发型。经典型: α -半乳糖苷酶 A 活性显著下降甚至完全缺失的突变表现为经典型[4], 较年轻时发病, 多数见于男性和少数见于女性患者, 常有多系统累积[3]。迟发型: α -半乳糖苷酶 A 活性部分下降, 发病年龄相对较晚, 见于大部分女性患者, 发病率较经典型高, 心脏和肾脏受累情况较为突出明显[3] [5]。现对法布雷病在心脏、肾脏中的诊断及治疗进展进行阐述。

2. 流行病学

2018 年我国公布的首批 121 种罕见病目录[6]中就涵盖法布雷病。该病在包括白人、亚洲人、西班牙人、黑人等几乎所有人种、民族中均有报道[3] [6]。法布里病人群的准确发病率尚不清楚, 国外有研究报道, 该病发病率为 1/40,000~1/17,000/年[7]高危人群如患有肾脏疾病(慢性肾脏病、透析)、心脏疾病(左心室肥厚、肥厚型心肌病)等的患病率更高[8]。

3. 心肾发病机制与临床表现

法布里病因由 X 染色体上的 GLA 基因突变导致先天性细胞内溶酶体 GLA 缺乏引起, 当体内缺乏 GLA 时, 患者血液中的 Gb3 浓度增加, 在多种细胞类型中 Gb3 堆积使次级溶酶体扩大, 形成多层薄片、螺旋状小体, 细胞内充满脂质呈空泡状, 导致细胞结构与功能丧失进而触发了一系列病理生理事件, 包括细胞死亡、能量代谢受损、小血管损伤、内皮细胞中 K(Ca)3.1 通道功能障碍、氧化应激、自噬体成熟受损、组织缺血[9], 尤其在血管内皮细胞及血管平滑肌细胞中蓄积, 从而导致中小血管阻塞、缺血、甚至梗死。重要的是, 溶酶体存在于心脏(心肌细胞和成纤维细胞)、肾脏(肾小管、肾小球内皮细胞、足细胞)、毛细血管内皮细胞和神经细胞的许多细胞类型中。随着时间的推移, 溶酶体储存和细胞损伤变得渐进, 发生不可逆的心脏和肾组织纤维化, 影响重要器官并导致器官衰竭[10]。

3.1. 肾脏病变机制

1) **在肾脏血管**, Gb3 主要堆积于肾脏动脉、小动脉、毛细血管的内皮细胞、血管平滑肌细胞与足细胞中。Gb3 的堆积导致内皮细胞坏死、平滑肌增生、间质纤维化、血管壁增厚, 血管闭塞引起肾脏缺血缺氧性改变引起肾小球硬化的形成。

2) **在肾小管**, 远端肾小管上皮细胞是 Gb3 主要堆积部位, Henle 氏袢、集合管也存在 Gb3 堆积, 尤其在间插细胞中较多。在肾小管上皮细胞内 Gb3 的积聚也引起局灶性肾小管萎缩, 其上游肾小球功能丧失, 其他肾小球代偿性肥大, 发生超滤过, 引起局灶性节段性肾小球硬化[11]。

3) **在肾小球**, Gb3 主要堆积于肾小球上皮细胞、系膜细胞中, 当肾小球脏层上皮细胞破坏后早期为足突融合、破损, 此后基底膜与壁层上皮细胞直接接触并粘连, 在多肽生长因子、细胞因子作用下产生修复反应, 基底膜增厚或呈双轨, 系膜细胞及巨噬细胞活化并增殖, 系膜增生, 细胞外基质增多, 毛细血管袢萎陷, 肾小球硬化[11]。Gb3 通过在以上不同部位的沉积解释了法布里病在肾脏病变表现即早期蛋白尿和多尿的发生[10]。

3.2. 肾脏病变临床表现

超过 1/2 的男性法布里病患者和大约 1/5 的女性患者发生肾脏病变[12], 临床表现主要以蛋白尿和进行性肾功能障碍为主。法布里病肾脏损害的重要指标是蛋白尿, 起始于儿童时期, 在青年达到高峰。美国国立卫生研究院(NIH)报道 85%男性法布里病患者出现蛋白尿, 发生年龄为 30~35 岁, 以非肾病综合征蛋白尿为主[13] [14]。尿浓缩障碍是法布里病最早的肾功能障碍, 表现为多尿, 夜尿增多[15]。也可出现肾小管酸化功能异常, 导致肾小管酸中毒。随着病情进展, 患者出现肾功能不全、高血压、贫血及氮质血症, 30%患者在青年左右进入终末期肾衰竭, 因此终末期肾衰竭是法布里病的最常见死亡原因。

3.3. 心脏病变发病机制

蓄积的 Gb3 通过释放促炎细胞因子、促生长因子诱导心肌细胞氧化应激, 导致心肌细胞外基质重构、左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、血管功能障碍和间质纤维化[16] [17]。另有报道心肌病理活检证明了 Gb3 在心脏间质毛细血管内皮细胞和心肌细胞的心肌活检中的沉积。在光镜下, Gb3 沉积呈现为密集的珠状细胞质包裹体。在电子显微镜下, 包裹体表现为层状的髓鞘[18]。

3.4. 心脏病变临床表现

向心性肥大是法布里病心肌病的主要临床表现, 也是导致法布里病患者死亡的主要原因[16]这是由于 Gb3 介导的浸润和微血管损伤从而导致心脏局限性、向心性肥大和微血管心绞痛。除此之外, 心脏病变表现为心脏电传导系统障碍、心律失常、微血管心绞痛和瓣膜浸润性病变[17]。其他心脏病变还包括高血压、主动脉及二尖瓣瓣膜病变以及心肌梗死和心力衰竭。

4. 诊断

法布里病有许多临床表现, 早期症状无特异性, 诊断需结合临床症状、体征、家族史, 以及尿沉渣、肾功能检测等实验室检查和超声心动图和 CMRI 等影像学方法, 同时结合 α -GalA 活性检测、生物标志物 Gb3 及 Lyso-GL-3 的测定、病理及基因检测等综合诊断, 以减少误诊、漏诊的可能。患者具有不明原因的神经性疼痛、不耐热、皮肤病变、排汗能力下降、角膜浑浊, 左心室肥厚或蛋白尿和肾功能障碍, 应考虑是否为法布里病。

4.1. α -GalA 活性检测

疑似 Fabry 病的男性患者通过测定血浆或白细胞 α -GalA 活性可协助诊断 Fabry 病[19], α -GalA 活性检测最为简便快捷。当 α -GalA 酶活性 $< 3\%$, 临床表现典型而且严重; 酶活性介于 $3\% \sim 30\%$ 的患者, 临床表现相对轻或发病较迟。男性患者 α -GalA 活动 $< 5\%$ 的平均值高度提示经典 Fabry 病[20]。酶活性检测对男性患者参考价值高, 然而女性患者存在 X 染色体随机失活, 且 α -GalA 酶活性水平不一, 超过半数以上的女性患者 α -GalA 酶活性在参考值范围内[6], 因而对于女性患者法布里病的诊断不能单纯依靠酶活性检测作出诊断[6] [19], 需进一步行 Gb3 和 Lyso-GL-3 的测定及基因检测辅助诊断。

4.2. Gb3 和 Lyso-GL-3 检测

目前 Lyso-GL-3 与器官损害严重程度呈正相关, 在器官损害尚未表现出来之前其水平即可升高[17] [19] [20] [21] [22]被认为是一种具有较高敏感度的诊断指标。

4.3. 基因检测

是诊断 Fabry 病的金指标, 尤其对于未行病理检查的女性杂合子患者, 可通过提取外周血 DNA 或 RNA 进行 GLA 基因检测以明确诊断[6], 基因检测还能确定基因突变类型协助判断临床表型, 指导家系筛查[23], 然而只有 80% 左右患者可检测到致病基因突变或良性基因突变, 对于剩下基因突变的解读还需结合底物及衍生物水平、病理等综合判断[6] [24]。

5. 治疗

法布里病的治疗分非特异性治疗和特异性治疗, 前者以缓解患者症状和治疗并发症为主, 后者则以从发病机制角度治疗即酶替代治疗, 酶替代可延缓疾病进展[6]。

5.1. 酶替代治疗

酶替代是法布里病其首选治疗方法, 即利用基因重组技术体外合成 α -GalA 替代体内缺陷的酶[25] [26]。Fabry 病患者通过酶替代的治疗方式可明显改善疼痛评分、生活质量、心肺运动能力、脑血管灌注、肾功能以及心脏体积和功能[7] [16]甚至可阻碍部分逆转心肌病变, 因此早期诊断和酶替代治疗至关重要[25]。

5.2. 分子伴侣治疗

法布里病患者中的部分错义突变可以产生具有正常 α -GalA 催化活性的突变蛋白。对于携带 GLA 突变的患者, 由于突变蛋白错误折叠、蛋白不稳定形成结构和功能有缺陷 α -GalA, 在到达溶酶体之前过早降解, 导致酶活性降低。分子伴侣即与突变酶蛋白结合的小分子通过与结构和功能有缺陷的 α -GalA 结合通过促进蛋白正确折叠, 提高其稳定性, 以发挥酶活性, 因此分子伴侣治疗适合用于存在 GLA 基因突变但 α -GalA 活性不是很低的患者[7] [26]。米加司他(Migalastat)是目前在美国和欧洲等西方国家获批上市的治疗法布里病的口服药物, 中国暂未批准上市。米加司他通过可逆性地结合到 α -GalA 的突变位点, 促进酶运输到溶酶体, 随后酶与米加司他分离, 酶降解 Gb3 等特定脂质、清除贮积的底物。此外米加司他可以降低肾间质毛细血管内皮细胞 Gb3、血浆 Lyso-GL-3 水平和左心室质量指数, 改善胃肠道症状, 缓解疼痛, 稳定肾功能[27]。总之酶替代治疗、口服分子伴侣促进细胞 Gb3 降解、清除贮积的底物, 总体改善临床表现并延缓疾病进展[28]。

5.3. 底物还原治疗(Substrate reduction Therapy, SRT)

SRT 是一种新兴的 Fabry 病治疗方法, 尤其适用于与酶替代联合应用, SRT 在上游抑制糖磷脂的生

物合成, 从而减少 Gb3 的积累[29] [30]。在小鼠 Fabry 病模型中发现葡萄糖神经酰胺合成酶 (glucosylceramide synthase, GCS)抑制剂(Genz-112638)降低 Gb3 方面优于 ERT, 可作为 ERT 的辅助治疗手段。此外, GCS 抑制剂可以穿过血脑屏障, 而重组 α -GalA 不能透过血脑屏障[16], 基于上述优点, SRT 在 Fabry 病的未来的治疗中将发挥一定作用。

5.4. 基因治疗

基因治疗对于法布里病患者而言是一种具有长期治愈的潜力。体内研究表明, 通过利用腺病毒介导的基因转载, 成功地对 Fabry 小鼠的 Gb3 水平进行了校正, 改善了心肌肥厚[25]。慢病毒介导的 GLA 基因转导到造血干细胞也已进入临床试验。基因治疗及基于 mRNA 治疗等一些新的药物或治疗策略正在临床试验或研发中, 有望为法布雷病的治疗提供新的方向[31]。

6. 小结与展望

心血管疾病、终末期肾衰竭是法布雷病最常见死亡原因, 对生活质量有很大影响, 近年来随着医疗水平及科技的快速进展, 新的影像学血液生物标志物的出现, 为早期诊断治疗打开潜在窗口, 进而可能避免以心脏肾脏为主要所累器官的严重损害。Ezgu F, Alpsy E 等[32]为代表的国外专家们一致认为, 对有症状的患者进行高度怀疑, 对某些高危人群进行筛查, 以揭示 FD 的及时和准确诊断, 同时提高主治医师对不同种类的致病变异体及其临床意义的认识, 具有关键作用。专家们强调, 及时识别 FD, 尽量减少从症状出现到明确诊断的延迟, 对于更好地管理 FD 患者具有关键作用, 因为这有可能改变疾病的自然史, 改善患者的生活质量。另我国对于法布雷病诊断及治疗越来越清晰和规范, 结合国内专家的临床诊疗经验及国外指南, 我国基于 2013 版中国法布雷病诊疗专家共识出版了“中国法布雷病诊疗专家共识 (2021 年版)”并给出诊断和治疗建议, 以更好地指导临床实践[6]。2021 版共识明确了法布雷病的诊断需结合临床表现、酶活性、基因检测、生物标志物(血浆、Lyso-GL-3)等进行判断, 尤其女性患者酶活性及生物标志物多处于参考值范围[6] [33] [34], 更需综合判断。干血纸片法检测 α -GalA、GLA 基因及 Lyso-GL-3 可作为初筛项目进一步在全国推广。酶替代作为法布雷病特异性治疗的基石, 已列入国际多部指南。国外指南及我国 2021 版共识对酶替代进行了详细介绍, 明确启动酶替代治疗的指征和时机, 及早启动治疗可降低患者 Lyso-GL-3 和 Gb3 水平, 有效改善患者临床症状及相关脏器并发症, 降低病死率[12] [35] [36]。目前评估 ERT 疗效的敏感生物标志物之一是 Lyso-GL-3, 经典型法布雷病患者在接受 ERT 后其水平显著降低[12] [37]。此外, 中国 2021 版专家共识及国外专家共识还强调了家系筛查、高危人群筛查和新生儿筛查, 以及遗传咨询和产前诊断等方面的重要性。今后在国内外专家共识及国外指南指导下, 临床医生对法布雷病认识水平的提高, 以及诊疗体系平台的建立与完善, 有助于患者及早诊断, 早期治疗, 改善预后, 为广大患者带来福音与新希望。

参考文献

- [1] Eng, C.M., et al. (2006) Fabry Disease: Guidelines for the Evaluation and Management of Multi-Organ System Involvement. *Genetics in Medicine*, **8**, 539-548. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6>
- [2] Zarate, Y.A. and Hopkin, R.J. (2008) Fabry's Disease. *The Lancet*, **372**, 1427-1435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61589-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61589-5)
- [3] Michaud, M., et al. (2020) When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *The American Journal of the Medical Sciences*, **360**, 641-649. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.011>
- [4] Miller, J.J., Kanack, A.J. and Dahms, N.M. (2020) Progress in the Understanding and Treatment of Fabry Disease. *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, **1864**, Article ID: 129437. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129437>
- [5] McCafferty, E.H. and Scott, L.J. (2019) Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*, **79**, 543-554.

- <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4>
- [6] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330.
- [7] Van der Tol, L., et al. (2016) Cornea Verticillata Supports a Diagnosis of Fabry Disease in Non-Classical Phenotypes: Results from the Dutch Cohort and a Systematic Review. *British Journal of Ophthalmology*, **100**, 3-8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306433>
- [8] 李小雪, 刘小荣. 儿童法布里病的诊断及治疗进展[J]. 罕见病研究, 2022, 1(3): 352-358.
- [9] Anastasakis, A., Papatheodorou, E. and Steriotis, A.K. (2013) Fabry Disease and Cardiovascular Involvement. *Current Pharmaceutical Design*, **19**, 5997-6008. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990353>
- [10] Dinu, I.R. and Firu, Ş.G. (2021) Fabry Disease—Current Data and Therapeutic Approaches. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **62**, 5-11. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.01>
- [11] Alroy, J., Sabnis, S. and Kopp, J.B. (2002) Renal Pathology in Fabry Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, S134-S138. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000016684.07368.75>
- [12] Germain, D.P. (2010) Fabry Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **5**, 30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
- [13] Mehta, A., et al. (2004) Fabry Disease Defined: Baseline Clinical Manifestations of 366 Patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*, **34**, 236-242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
- [14] Branton, M.H., et al. (2002) Natural History of Fabry Renal Disease: Influence of Alpha-Galactosidase A Activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine (Baltimore)*, **81**, 122-138. <https://doi.org/10.1097/00005792-200203000-00003>
- [15] Branton, M., Schiffmann, R. and Kopp, J.B. (2002) Natural History and Treatment of Renal Involvement in Fabry Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, S139-S143. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000016683.73778.78>
- [16] Yogasundaram, H., et al. (2017) Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients with Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *The Canadian Journal of Cardiology*, **33**, 883-897. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.015>
- [17] Putko, B.N., et al. (2015) Anderson-Fabry Cardiomyopathy: Prevalence, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Heart Failure Reviews*, **20**, 179-191. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9452-9>
- [18] Umer, M., et al. (2023) Cardiac Involvement in Fabry Disease and the Role of Multimodality Imaging in Diagnosis and Disease Monitoring. *Current Problems in Cardiology*, **48**, Article ID: 101439. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101439>
- [19] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病(Fabry病)诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4): 243-247.
- [20] Patel, V., et al. (2015) Clinical and Genetic Predictors of Major Cardiac Events in Patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*, **101**, 961-966. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306782>
- [21] Akhtar, M.M. and Elliott, P.M. (2018) Anderson-Fabry Disease in Heart Failure. *Biophysical Reviews*, **10**, 1107-1119. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0432-5>
- [22] Del, P.M., et al. (2018) Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 406-421. <https://doi.org/10.1159/000488121>
- [23] Nowicki, M., et al. (2020) Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease in Poland: A Position Statement. *Polish Archives of Internal Medicine*, **130**, 91-97.
- [24] Sawada, T., et al. (2020) Newborn Screening for Fabry Disease in the Western Region of Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **22**, Article ID: 100562. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100562>
- [25] Bernardes, T.P., Foresto, R.D. and Kirsztajn, G.M. (2020) Fabry Disease: Genetics, Pathology, and Treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), **66**, s10-s16. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.10>
- [26] Simonetta, I., et al. (2020) Treatment of Anderson-Fabry Disease. *Current Pharmaceutical Design*, **26**, 5089-5099. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200317142412>
- [27] Azevedo, O., et al. (2020) Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 206. <https://doi.org/10.3390/ijms22010206>
- [28] Lenders, M. and Brand, E. (2021) Precision Medicine in Fabry Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 14-23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab038>
- [29] Simonetta, I., et al. (2020) Biomarkers in Anderson-Fabry Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8080. <https://doi.org/10.3390/ijms21218080>
- [30] Kant, S. and Atta, M.G. (2020) Therapeutic Advances in Fabry Disease: The Future Awaits. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110779. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110779>

-
- [31] van der Veen, S.J., *et al.* (2020) Developments in the Treatment of Fabry Disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **43**, 908-921. <https://doi.org/10.1002/jimd.12228>
- [32] Ezgu, F., *et al.* (2022) Expert Opinion on the Recognition, Diagnosis and Management of Children and Adults with Fabry Disease: A Multidisciplinary Turkey Perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, 90. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02215-x>
- [33] Schiffmann, R., *et al.* (2017) Screening, Diagnosis, and Management of Patients with Fabry Disease: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **91**, 284-293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
- [34] Wanner, C., *et al.* (2018) European Expert Consensus Statement on Therapeutic Goals in Fabry Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, **124**, 189-203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>
- [35] van Breemen, M.J., *et al.* (2011) Reduction of Elevated Plasma Globotriaosylsphingosine in Patients with Classic Fabry Disease Following Enzyme Replacement Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1812**, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.007>
- [36] Hopkin, R.J., *et al.* (2016) The Management and Treatment of Children with Fabry Disease: A United States-Based Perspective. *Molecular Genetics and Metabolism*, **117**, 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.007>
- [37] Ouyang, Y., *et al.* (2018) Clinical Significance of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels in Chinese Patients with Fabry Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 3733-3742. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5889>