



Projekto vykdytojas:
VšĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesticijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

FABRY LIGOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

Investicijų projektas „Retų vaikų ligų diagnostikos, gydymo ir stebėsenos paslaugų kokybės ir prieinamumo gerinimas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose“

2019-2022

Rengėjai:

Prof. Rimantė Čerkauskienė (Metodikos vadovė)

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų ligų koordinavimo centro klinikinio poskyrio koordinatore

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro koordinatore

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas Vaikų ligų klinika

Gyd. Agnė Čerkauskaitė

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos centro, Retų inkstų ir metabolinių ligų diagnostikos ir gydymo poskyrio gydytoja nefrologė su retų ligų specializacija

Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto, Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedros lektorė

Prof. Marius Miglinas

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos Centro vadovas

Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto, Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos nefrourologijos ir chirurgijos klinikos profesorius

Prof. Algirdas Utkus

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro vadovas Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto dekanas

Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto, Biomedicinos mokslų instituto, Žmogaus ir medicininės genetikos katedros vedėjas

Dr. Eglė Sadauskienė

Kardiologijos ir angiologijos centro, Intensyvios kardiologijos, Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriaus gydytoja kardiologė

Recenzantai:

Dr. Birutė Burnytė

Vilniaus universitetas medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas, Žmogaus ir medicininės genetikos katedros asistentė

Prof. Eglė Ereminienė

Lietuvos Sveikatos Mokslų universiteto Kardiologijos klinikos profesorė, gydytoja kardiologė, Retų širdies ir kraujagyslių ligų centro vadovė

Lietuvos pediatrų draugija

Patvirtinta:

LSMU MF Tarybos posėdžio 2022-03-22 protokolai Nr.98

VU MF Tarybos posėdžio 2022-03-29 nutarimas Nr. (1.2) 150000-TP-3-8

Papildoma informacija

Šios diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos yra pirmosios Lietuvoje, kuriose aptariami visavertės daugiadalykės į pacientą orientuotos sveikatos priežiūros principai, kurių siūlome laikytis, teikiant sveikatos priežiūros paslaugas pacientams, sergantiems Fabry liga. Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami sukurti moksliniais įrodymais pagrįstas rekomendacijas. Kadangi aptariamos ligos priklauso retų ligų kategorijai, randomizuotų klinikinių tyrimų apie šias ligas paskelbta itin mažai. Todėl šios metodinės rekomendacijos parengtos vadovaujantis klinikinių tyrimų duomenimis, tyrimų sisteminėmis apžvalgomis, metaanalizėmis, tarptautinėmis rekomendacijomis bei atskirų sričių specialistų ekspertų tarptautiniais sutarimais.

Literatūros šaltiniai buvo vertinami:

A lygis – duomenys pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metaanalizėmis; B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu; C lygis – ekspertų sutarimas ir/ar nedideli tyrimai.

I klasė. Įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad procedūra / gydymas yra naudingas ir veiksmingas.

II a klasė. Yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra naudingas / veiksmingas;

II b klasė. Yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra nenaudingas / neveiksmingas. II klasė. Įrodymai ir / ar nuomonės apie procedūros / gydymo naudą /veiksmingumą prieštaringi.III klasė. Įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad gydymas nenaudingas / neveiksmingas tam tikrais atvejais gali būti žalingas. Diagnostikos ar gydymo rekomendacijų, priskiriamų šiai klasei, SAM siūlo neįtraukti į metodikų projektus.

TURINYS

1. BENDROJI DALIS	5
1.1. Trumpiniai	5
1.2. Įvadas.....	5
1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS).....	5
2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ.....	6
2.1. Etiologija ir rizikos veiksniai	6
3. LIGOS DIAGNOSTIKA.....	13
3.1. Diagnostikos principai.....	13
3.2. Diferencinė diagnostika.....	18
4. FABRY LIGOS GYDYMAS.....	19
4.1. Įvadas.....	19
4.2. Pakaitinė fermentų terapija.....	21
4.3. PFT efektyvumo vertinimas ir ilgalaikė stebėseną.....	24
4.4. PFT nutraukimo kriterijai.....	28
4.5. Simptominis gydymas	29
LITERATŪRA.....	32

1. BENDROJI DALIS

1.1. Trumpiniai

AKFI – angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitorius
ARB – angiotenzino receptorių blokatorius
 α -GAL A – α -galaktozidazė A
BAB – beta adrenoblokatoriai
CNS – centrinė nervų sistema
EKS – elektrokardiostimuliatorius
FL – Fabry liga
Gb3 – globotriaozilkeramidas
GFG – glumerulų filtracijos greitis
HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija
KKB – kalcio kanalų blokatorius
KSH – kairio skilvelio hipertrofija
KSITO – kairio skilvelio išmetimo trakto obstrukcija
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
PFT – pakaitinė fermentų terapija
PV – prieširdžių virpėjimas
SM – sinusinis mazgas
ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos
VUS (ang. *variant of uncertain significance*) – neaiškios reikšmės variantas

1.2. Įvadas

Fabry liga (FL; OMIM numeris: 301500) – reta su X chromosoma susijusi lizosomų kaupimo liga atsirandanti dėl dalinės ar visiškos lizosomų fermento α -galaktozidazės A (α -GAL A) stokos. Nesuskaldyti sfingolipidai, daugiausia globotriaozilkeramidas (Gb3) laipsniškai kaupiasi inkstų, širdies, smegenų bei kitų organų kraujagyslių endotelio ląstelių lizosomose, ilgainiui negrįžtamai sutrikdydami normalią organų veiklą ir sukeldami gyvybei grėsmingas komplikacijas – galutinės stadijos lėtinę inkstų ligą, širdies aritmijas, miokardo infarktą bei išeminį insultą [1,2,3].

1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

Ligos pavadinimas: Fabry liga

ORPHA:324

TLK-10-AM: E75.2

Sinonimai: *Anderson – Fabry* liga; sfingolipidozė; *angiokeratoma corporis diffusum*

2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ

2.1. Etiologija ir rizikos veiksniai

Fabry liga yra retas genetinis glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, kurį lemia visiška arba dalinė fermento alfa galaktozidazės A stoka dėl mutacijų šį fermentą koduojančiame *GLA* gene. Šis fermentas hidrolizuoja ir skaldo sfingolipidus, tokius kaip globotriaozilkeramidas (Gb3) ląstelių lizosomose [4]. Remiantis atliktais tyrimais nustatyta, kad kliniškai reikšminga FL pasireiškia, jeigu α -GAL A aktyvumas yra mažesnis 30–35 proc. už vidutinę normalią kontrolinę vertę [5]. Vyrams, sergantiems klasikine FL forma α -GAL A aktyvumas beveik visada yra mažesnis daugiau negu 3 proc. už vidutinę normalią kontrolinę vertę. Didesnis α -GAL A aktyvumas dažniau nustatomas moterims ir vyrams, kuriems FL simptomai pasireiškia vėlai (vėlyvos pradžios, atipinė FL forma). Tikslaus ryšio tarp liekamojo fermento aktyvumo ir ligos simptomų pasireiškimo nėra, tačiau fermento aktyvumas yra vienas pagrindinių su FL susijusių komplikacijų prognostinių veiksnių [6,7].

Gb3 yra tarpinis globozido degradacijos produktas. Globozidas yra didžiausias eritrocitų ir inkstų ląstelių membranų glikosfingolipidas, sudarytas iš trijų cukraus liekanų ir N-acetilgalaktozamino liekanos. Šis glikosfingolipidas metabolizuojamas lizosomose, dažniausiai blužnies, kepenų ir kaulų čiulpų ląstelėse. Ženkliai sumažėjus α -GAL A aktyvumui, nesuskaldyti Gb3 pradeda kauptis įvairių organų ląstelėse ir audiniuose. Gb3 kaupimasis audiniuose yra atvirkščiai proporcingas liekamajam α -GAL A aktyvumui leukocituose ir kitose ląstelėse [7]. Manoma, kad hidrofiliniai deacilinti Gb3 dariniai (globotriaozilsfingozinas [lisoGb3] ir jo analogai) turi citotoksinį, priešuždegiminį ir profibrotinį poveikį [8]. Gb3 gali kauptis kraujagyslių endotelyje, autonominiuose ganglijuose, inkstų glomeruluose (pirmiausia podocitų, kanalėlių ir intersticinėse ląstelėse), miokarde, ragenoje, vožtuvuose [7, 9, 10, 11].

2.2. Paveldimumas

FL sukelia patogeniniai variantai α -GAL A (*GLA*) koduojančiame gene, esančiame X chromosomos ilgajame petyje (Xq22.1) [12]. FL sergantys žmonės paveldi pakitusį *GLA* geną X chromosomoje iš tėvų. Vyrai paveldi vieną X chromosomą iš motinų. Motinos turi dvi X chromosomas, po vieną iš mamos ir tėvo. Tėvai pakitusį geną gali perduoti šiais būdais:

- FL sergančių vyrų genotipas hemizigotinis ir pakitusį geną jie perduoda visoms savo dukterims, tačiau visi sūnūs ligos nepaveldi (iš tėvo perduodama Y chromosoma).
- FL sergančių moterų genotipas heterozigotinis, todėl kiekvieno nėštumo atveju yra 50 proc. tikimybė perduoti pakitusį geną tiek sūnams, tiek dukterims.

Klinikinis FL pasireiškimas moterims įvairus – nuo besimptomės iki sunkios ligos eigos. Fenotipų įvairovė siejama su vienos iš dviejų X chromosomų inaktyvacija. Skirtingose organizmo ląstelėse viena X chromosoma išjunginama:

- Jei daugumoje ląstelių bus inaktyvuota chromosoma su *GLA* geno mutacija, FL moterims pasireikš nežymiais simptomais ar besimptome eiga
- Jei daugumoje ląstelių inaktyvuota X chromosoma su nepakitusiu *GLA* genu, organizme dominuos ląstelės su patogenine mutacija, moterims gali pasireikšti klasikinės formos FL (simptomai panašūs į vyrų)

Taigi FL simptomų ir organų pažeidimo sunkumas priklauso nuo to, kuriuose organuose ir audiniuose daugelyje ląstelių yra aktyvus pakitęs genas [13-15].

Šiuo metu žinoma daugiau nei 1000 *GLA* geno mutacijų [16]. Daugumoje šeimų identifikuojamos tik tai šeimai būdingos mutacijos, o *de novo* mutacijos yra retos [17]. FL simptomų pasireiškimas gali skirtis priklausomai nuo konkrečios šeiminės *GLA* mutacijos, amžiaus ir lyties. Apibūdinti tikslų genotipo ir fenotipo ryšį sudėtinga ne tik dėl individualių šeiminių mutacijų, bet ir dėl skirtingų fenotipų tarp tą pačią mutaciją turinčių pacientų. Skiriamos *missense*, *nonsense*, rėmelio poslinkio, delecijos, insercijos ir kitos mutacijos. Dauguma šių mutacijų sukelia dalinį (atipinę arba vėlyvos pradžios FL) ar visišką (klasikinės eigos FL) fermento α -GAL A aktyvumo sumažėjimą. Geno variantai skirstomi į patogeninius, galimai patogeninius, neaiškios reikšmės, galimai nepatogeninius ir nepatogeninius [18]. Daugiausia prieštarų duomenų dėl D313Y, E66Q, ir A143T variantų, kurie daugelio autorių laikomi nepatogeniniais ir ligos nesukeliantiais, kitų – patogeniniais. FL simptomų pasireiškimui įtakos turi genetiniai, epigenetiniai ir aplinkos veiksniai [5].

2.3. Paplitimas

FL pasireiškia 1:3100 arba 1:117000 Europos gyventojų [19]. Tikrasis FL paplitimas nėra žinomas dėl ligos simptomų įvairovės ir sudėtingos diagnostikos. Naujagimių patikros duomenimis, FL pasireiškia 1:1250 naujagimių [20, 21]. Mutacijos, lemiančios klasikinę FL eigą pasireiškia 1:22000 – 1:40000 vyrų [20,22], o mutacijos, susijusios su atipine (vėlyvos pradžios) FL forma nustatomos 1:1000 – 1:3000 vyrų ir 1:6000 – 1:40000 moterų [20, 22-24]. Dažniausia mutacija JAV ir Europoje yra A143T (1:8454 naujagimių) [20]. Šiuo metu žinomos kelios FL diagnostikos programos - tiriant pacientus, sergančius nežinomos etiologijos lėtine inkstų liga (LIL); nežinomos etiologijos širdies kairiojo skilvelio hipertrofija ar įvykus insultui be aiškios priežasties. TURKFAB tyrimo duomenimis, išanalizavus tris šimtus trylika 18-70 metų amžiaus pacientų, sergančių lėtine inkstų liga, kuriems netaikoma pakaitinė inkstų terapija, FL nustatyta 1,8

proc. vyrų (3/157) [25], o FL paplitimas dializuojamų ir po inksto transplantacijos grupėje sudarė 0,3 proc. (n=5657) [26].

2.4. Klinikinė išraiška

FL pasireiškia dviem fenotipais - klasikine ligos forma (α -GAL A aktyvumas mažesnis negu 3 proc.) arba vėlyvos pradžios (atipinė) širdine ar inkstine ligos forma (α -GAL A sudaro 3–35 proc. normalaus aktyvumo) [3] (1 lentelė). Sergant klasikine FL eiga pirmieji simptomai, tokie kaip lėtinis neuropatinis skausmas galūnėse, hipohidrozę, odos pažeidimai (angiokeratomos), virškinimo trakto sutrikimai (meteorizmas, viduriavimas, pilvo skausmai), specifiniai pokyčiai akyse (*cornea verticillata*), gali atsirasti jau vaikystėje [27]. Trečiajame-ketvirtajame dešimtmetyje FL gali progresuoti iki lėtinės inkstų ligos, miokardo fibrozės, miokardo infarkto, širdies ritmo sutrikimų, galvos smegenų insulto ar kitų neurologinių sutrikimų. Vėlyvos pradžios FL dažniausiai pasireiškia širdies pažeidimu (hipertrofine kardiomiopatija, aritmijomis, miokardo infarktu), rečiau – sutrikusia inkstų veikla (2 lentelė). Moterims gali būti sumažėjęs ar normalus fermento α -GAL A aktyvumas, todėl FL simptomatika varijuoja nuo besimptomės iki labai išreikštų klinikinių simptomų kaip ir klasikine forma sergančių vyrų [28].

Vėlyvos pradžios FL serga vyrai ir moterys, ligai būdingas tik vienos organų sistemos pažeidimas – širdies arba inkstų.

FL pasireiškimas moterims – istoriškai moterys buvo laikomos besimptomėmis GLA mutacijos nešiotojomis. Tačiau tyrimai parodė, kad moterims FL simptomai varijuoja nuo visiško simptomų nebuvimo iki sunkios eigos FL [55, 27, 56-59]. Šį fenomeną lemia X chromosomos inaktyvacija. Klinikiniai simptomai moterims panašūs į FL sergančių vyrų, tačiau prasideda vėliau [60]. Moterims gali pasireikšti bet kuris arba visi FL simptomai ir požymiai, įskaitant akroparestezijas (23–90 proc.), angiokeratomas (10–63 proc.) [55,56], hipohidrozę (1–28 proc.) [56, 57], *cornea verticillata* (70-90 proc.) [57], lėtinį pilvo skausmą (21-33 proc.) ir viduriavimą (17-19 proc.) [27]. Vyresnėms moterims gali pasireikšti širdies veiklos sutrikimai (pvz., fibrozė, KSH, aritmija ar vožtuvų liga) ir smegenų kraujagyslių ligos (trumpalaikiai išemijos priepuoliai ir insultai). Inkstų pažeidimas - proteinurija ir lėtinė inkstų liga (LIL) pasireiškia rečiau nei vyrams [27, 60]. Tačiau kai kurios moterys serga lėtine inkstų liga, kuri gali progresuoti iki galutinės stadijos lėtinės inkstų ligos, panašiai kaip vyrams [61]. Širdies, smegenų kraujagyslių ir inkstų ligos paprastai pasireiškia vienu dešimtmečiu ar daugiau vėliau nei vyrams. Vidutinis simptomų pasireiškimo amžius yra 13 metų [58]. Širdies ir kraujagyslių, inkstų ir smegenų kraujotakos komplikacijos atsiranda iki 40 proc. FL sergančių moterų ir pasireiškia apie 46 gyvenimo metus [60].

Vėlyvos pradžios (atipinė) FL dažniausiai pasireiškia vėliau, dažniausiai trečiajame – septintajame

gyvenimo dešimtmetyje, negu tiems, kurie serga klasikine ligos forma. Šia forma sergantiems pacientams randamas dalinis α -GAL A aktyvumas (nuo 3 iki 30 proc. normalaus vidurkio). Daugeliui FL ligos simptomai pasireiškia septintajame – aštuntajame gyvenimo dešimtmetyje ir įprastai pažeidžiama tik viena organų sistema. Diagnozė dažnai nustatoma atsitiktinai, radus nežinomos etiologijos KSH, aritmijas, proteinuriją, nežinomos kilmės inkstų pažeidimą ar kriptogeninį insultą [62]. Dažniausiai skiriami širdinis FL arba inkstų variantai.

Širdinis FL variantas – yra labiausiai paplitęs vėlyvos pradžios variantas, o širdis yra organas, labiausiai jautrus neįprastai mažam α -GAL A aktyvumui. Pacientai, sergantys FL širdiniu variantu, didžiąją gyvenimo dalį paprastai būna besimptomiai ir tik penktajame-aštuntajame gyvenimo dešimtmetyje randama KSH, hipertrofinė kardiomiopatija, laidumo sutrikimai ir aritmija [63-65]. Nors buvo manoma, kad širdies variantas yra retas, tyrimai parodė, kad ši diagnozė gali būti randama iki 4 proc. nepaaiškinamos hipertrofinės kardiomiopatijos atvejų [66-69]. Be to, esant normaliai arba nežymiai sutrikusiai inkstų funkcijai, pacientams, sergantiems širdiniu variantu, gali pasireikšti lengva ar vidutinio sunkumo proteinurija. Tokių pacientų inkstų histologija atskleidžia lizosomų glikosfingolipidų sankaupos beveik išimtinai podocituose [70]. Šiems pacientams taip pat gali išsivystyti lėtinė inkstų liga ir galutinė LIL stadija [62].

Inkstų variantas – kai kuriems FL sergantiems pacientams gali pasireikšti tik inkstų liga. Dažniausiai šis variantas lieka nediagnozuotas arba diagnozuojamas atliekant dializuojamų ar pacientų, kuriems diagnozuota galutinės stadijos LIL, genetinę patikrą dėl FL. Tai retas FL variantas. Kai kuriems FL inkstų variantu sergantiems pacientams vėliau gali išsivystyti kitos FL komplikacijos (pvz., širdies pažeidimas).

1 lentelė. Klasikinės ir vėlyvos pradžios FL simptomų pasireiškimas

Simptomai ir požymiai	Klasikinė FL			Vėlyvos pradžios (atipinė) FL
	Vaikystė	Paauglystė	Suaugusiųjų amžius	
α -GAL A aktyvumas	<3 proc.			>3 proc.
Delnų ir padų deginančio pobūdžio skausmas (akroparestezijos)	X	X	X	
Hipo ar anhidrozė	X	X	X	
Lęšiuko arba ragenos pokyčiai	X	X	X	
Karščio ir fizinio krūvio netoleravimas	X	X	X	
Virškinimo sistemos sutrikimai (pilvo skausmas, viduriavimas, meteorizmas ir kiti)	X	X	X	
Proteinurija		X	X	X

Simptomai ir požymiai	Klasikinė FL			Vėlyvos pradžios (atipinė) FL
Angiokeratomos		X	X	X
Nuovargis		X	X	X
Inkstų pažeidimas		X	X	X
Neurologinės komplikacijos			X	
Cerebrovaskulinės ligos			X	
Širdies ritmo sutrikimai ar širdies nepakankamumas			X	X
Klausos sutrikimai, <i>tinnitus</i>	X	X	X	

2 lentelė. Pagrindiniai FL simptomai pagal pažeistas organų sistemas

Organų sistema	Svarbiausi simptomai, požymiai	Simptomų apibūdinimas ir pasireiškimas
Periferinė nervų sistema	Akroparestezijos, periferinė neuropatija, klausos pažeidimas (<i>tinnitus</i>)	Lėtinis skausmas galūnėse, kurį gali sukelti stresas, didelis karštis ar šaltis ir fizinis krūvis. Neuropatiniai simptomai pasireiškia daugiau nei 75 proc. pacientų, vidutiniškai apie 10 gyvenimo metus. Daliai pacientų, sergančių FL būdingas birzgimas ausyse (<i>tinnitus</i>).
Oda	Telangiektazijos ir angiokeratomos Hipo/anhidrozė	Tai neskausmingos, raudonos, mažos papulės, dažniausiai randamos pilvo, šlaunų, kapšelio srityje, ties bamba, papilvėje, sėdmenų srityje Atsiranda kirkšnies, klubų, lytinių organų, krūtinės srityse, tiesiamuosiuose galūnių paviršiuose. Odos pokyčiai FL metu pasireiškia daugiau nei 70 proc. pacientų, kurių vidutinis amžius yra 17 metų. Vienas būdingiausių FL simptomų – sumažėjęs prasikaitavimas, fizinio krūvio netoleravimas.
Virškinimo sistema	Simptomai panašūs į dirgliosios žarnos sindromą	Pilvo skausmas, pasikartojantis pykinimas ir vėmimas, meteorizmas, maisto netoleravimas, viduriavimas arba vidurių užkietėjimas, pasireiškia maždaug 20–70 proc. pacientų [27, 29].
Akys	<i>Cornea verticillata</i> , FL katarakta, Aneurizminis junginės ir tinklainės	Ragenos drumstumas (<i>cornea verticillata</i>) yra būdingas bruožas, gana anksti pastebimas beveik visiems vyrams ir daugumai moterų [30,31]. <i>Cornea verticillata</i> aptinkama plyšine lempa. Priekinė ir užpakalinė subkapsulinė katarakta ("Fabry

	kraujagyslių išsiplėtimas ir padidėjęs vingiuotumas, subkonjunktyvinė limfangiektazija [32]	katarakta") būdinga maždaug 30 proc. vyrų. Išskyrus subkapsulinę kataraktą, FL sukeltas akių pažeidimas nesukelia regėjimo sutrikimų. Sausų akių simptomai yra susiję su subkonjunktyvine limfangiektazija.
Inkstai	Proteinurija, lėtinė inkstų liga, galutinės stadijos lėtinė inkstų liga, parapelvinės cistos	Proteinurija yra vienas pirmųjų inkstų pažeidimo požymių ir pasireiškia maždaug 50 proc. negydytų vyrų, sergančių klasikine FL iki 35 metų amžiaus [33]. Proteinurijos paplitimas vyrams didėja su amžiumi ir iki 50 metų pasiekia maždaug 90 proc. [34]. Maždaug nuo 30 iki 35 proc. moterų, sergančių FL, pasireiškia proteinurija (>300 mg per parą), kuri paprastai prasideda vėliau nei vyrams [35,36]. Didžioji dalis FL pacientų serga lėtine inkstų liga (LIL) ir galiausiai pasiekia galutinę stadiją. Nacionalinio sveikatos instituto (NIH) atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 105 vyrai, sergantys klasikine FL, visiems pacientams, kurie išgyveno iki 55 m., išsivystė galutinės stadijos LIL [2]. Tačiau remiantis didesnių imčių klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys klasikine FL, taip pat pacientai, sergantys lengvesnės eigos liga, galutinės stadijos LIL dažnis buvo mažesnis. Pavyzdžiui, Šiaurės Amerikos registro tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 2000 FL sergančių pacientų (vidutinis amžius nuo 37 iki 40 metų), galutinės stadijos LIL paplitimas buvo 14 proc. vyrų ir 2 proc. moterų [5]. Iki 55 metų amžiaus tik 32 proc. negydytų vyrų ir 19 proc. negydytų moterų išsivystė inkstų sutrikimas. Inkstų pažeidimas priklauso nuo mutacijos tipo.
Širdis	Koncentrinė kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH), miokardo fibrozė, širdies nepakankamumas, vainikinių arterijų ligos, aortos ir mitralinio vožtuvo anomalijos, laidumo	Širdies pažeidimas pasireiškia daugiau nei 80 proc. vyrų, sergančių klasikine FL, o vidutinis amžius, kai pasireiškia simptomai yra 42 metai. Kai kuriems pacientams šie požymiai, ypač KSH, yra vienintelis FL pasireiškimas. Jaunoms moterims miokardo fibrozė gali išsivystyti be akivaizdžios KSH [37]. FL yra galima hipertrofinės kardiomiopatijos priežastis ir yra įtraukta į genetinės patikros programas [38]. FL taip pat būdingos aritmijos [39].

	sutrikimai, aortos anomalijos.	
Centrinė nervų sistema	Trumpalaikiai išeminiai priepuoliai, išeminis insultas, retai – dolichoekazija [40]	Laikini išemijos priepuoliai ir insultai pasireiškia maždaug 25 procentams pacientų, kurių vidutinis amžius yra 40 metų [41]
Kvėpavimo sistema	Lėtinis bronchitas, dusulys, švokštimas [42]	Bronchų obstrukcija pasireiškia 32-46 proc. FL sergančių individų [43]
Limfinė sistema	Limfedema [44]	Limfedema gali sukelti stiprų skausmą, apriboti mobilumą ir sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas, tokias kaip infekcijos. Limfedema būdinga 9,7 proc. moterų ir 57,8 % vyrų, sergančių FL ir pasireiškia vidutiniškai 44,5 metų vyrams ir 53,8 metų moterims.
Psichologinė būseną	Depresija, nerimas ir lėtinis nuovargis	Depresija, nerimas ir lėtinis nuovargis yra dažni FL simptomai [45], didinantys savižudybės riziką [46].
Kiti galimi simptomai	Subkonjunktyvinė limfangiektazija [32]; priapizmas [47,48]; klausos praradimas [49,50]; neimuninė hipotirozė [51]; azoospermija [52]; ir osteopenija arba osteoporozė [53], aseptinė osteonekrozė [54].	Pasitaiko retai

3. LIGOS DIAGNOSTIKA

3.1. Diagnostikos principai

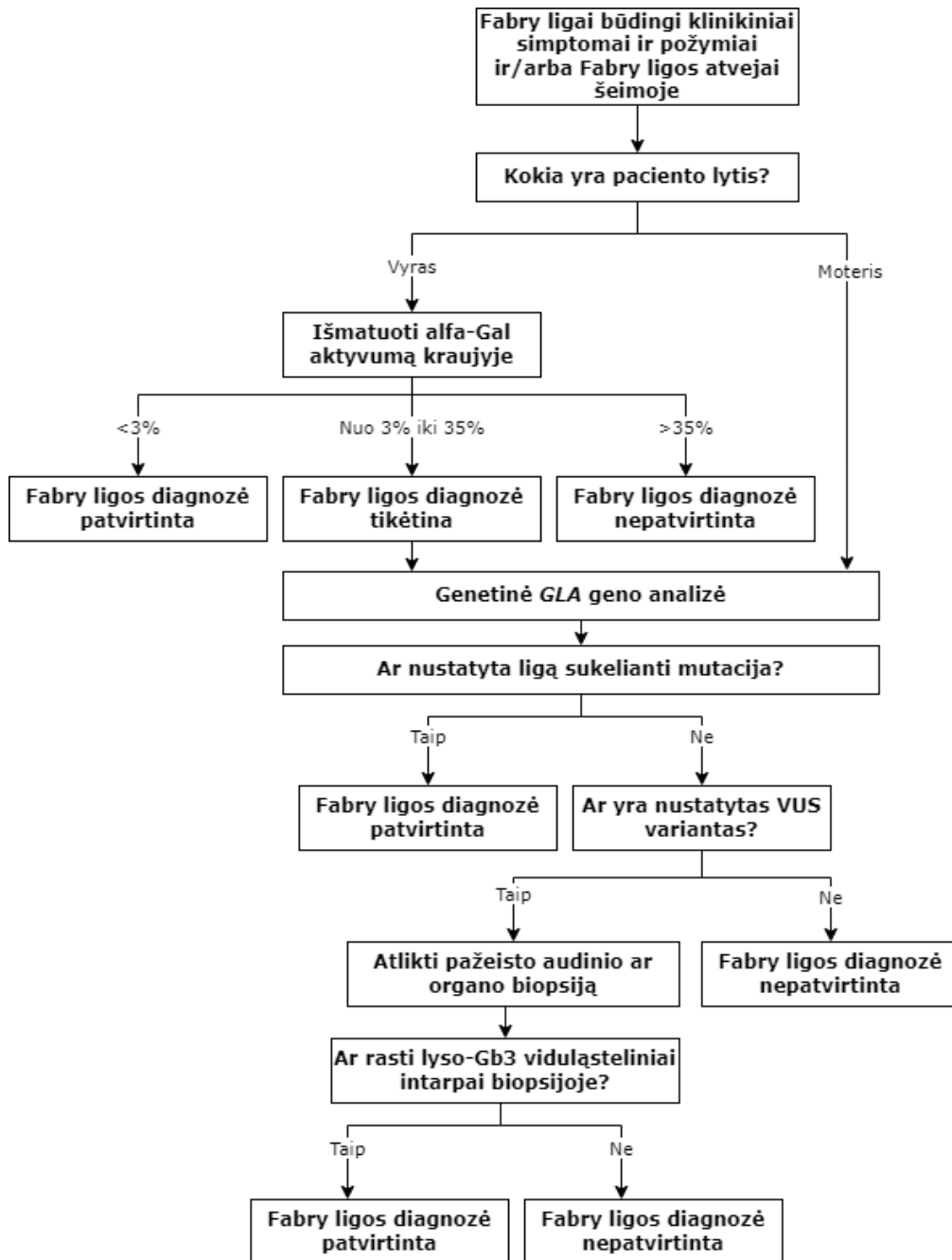
FL reikėtų įtarti pacientams, kurių šeimoje yra buvę FL atvejų arba tiems, kuriems yra FL būdingų simptomų ar požymių. Diagnozė patvirtinama biocheminiu ir/arba molekulinio genetiniu tyrimu (1 schema), pastarasis metodas yra laikomas auksiniu FL diagnostikos standartu.

Kada įtarti FL – liga gali būti įtariama ir vertinama vyrams ir moterims, turintiems šiuos simptomus [71]:

- Epizodiniai deginančio pobūdžio skausmai galūnėse (akroparestezijos), sustiprėjantys fizinio krūvio metu ir/ar esant aukštai temperatūrai
- Odos kraujagysliniai pokyčiai (angiokeratomos)
- Sumažėjęs prakaitavimas (hipo- ar anhidrozė)
- Būdingos ragenos ir lęšiuko drumstys
- Pilvo skausmas, pykinimas ir/arba nežinomos etiologijos viduriavimas jauname amžiuje arba bet kokie simptomai, susiję su dirgliosios žarnos sindromu.
- Nežinomos etiologijos širdies kairiojo skilvelio hipertrofija, ypač jauniems suaugusiems
- Nežinomos etiologijos aritmijos, ypač jaunesnio amžiaus suaugusiems
- Nežinomos etiologijos insultas bet kuriame amžiuje
- Neaiškios etiologijos lėtinė inkstų liga su proteinurija
- Parenchiminės atsitiktinai rastos inkstų cistos inkstų ultragarsinio tyrimo metu

FL galima įtarti, jei šeimos nariams pasireiškia nežinomos etiologijos virškinimo sistemos sutrikimai, akroparestezijos, nežinomos etiologijos inkstų, širdies sutrikimai, išeminis insultas. Tikslingas išsamus šeiminės anamnezės vertinimas ir genealoginio medžio sudarymas. Specifiniai požymiai ir šeiminių atvejų analizė yra aprašyti skyrelyje „Šeimos narių patikra“.

1 schema. **FL diagnostikos algoritmas [71]**



FL gali būti įtariama, įvertinus šeiminę anamnezę, radus patognominius, ligai specifinius požymius:

1. **Inksto biopsijoje** šviesiniu mikroskopu gali būti stebimas podocitų mažųjų kojųčių susilieėjimas ir/ar vakuolizacija, o elektroniniu mikroskopu (EM) dažnai aptinkamos lipidų sankaupos – daugiaplokšteliniai mieloidiniai (*zebra*) kūneliai. Ultrastruktūriškai depozitus sudaro elektroniškai tankūs daugybiniai koncentriški sluoksniai, kurių periodiškumas yra nuo 3,5 iki 5 nm [72].

2. **Plyšine lempa tiriant akį** galima aptikti *cornea verticillata* – verpstės formos depozitų sankaupą ragenoje; būdingas junginės ir tinklainės kraujagyslių vingiuotumas, subkapsulinė katarakta [73].

Pradinis vertinimas, įtariant FL:

1. **Išsami ligos ir gyvenimo anamnezė:** praeityje buvę klinikiniai simptomai ar požymiai, tokie kaip neuropatinis skausmas; sumažėjusi karščio tolerancija, dažnai susijusi su fizinio krūvio netoleravimu ir vengimu būti lauke vasaros mėnesiais, sumažėjęs prakaitavimas, viduriavimas, pilvo skausmas, angiokeratomos, proteinurija, bet koks praeinantis išeminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas ar išeminis insultas, miokardo pažeidimas, žr. „Klinikinis FL pasireiškimas“ .

2. **Išsami šeiminė anamnezė:** šeimos nariai, sergantys nepaaiškinama neurologine, inkstų ar širdies liga arba šeimoje buvusi staigi mirtis, ypač kai kuri nors iš šių būklių gali būti siejama su X chromosoma (žr. skyrelyje „Genetika“). Remiantis vieno tyrimo duomenimis, tinkamai įvertinta šeiminė anamnezė padėjo nustatyti FL 46 proc. tiriamųjų [74].

3. **Išsami fizinė apžiūra:** vertinti dėl angiokeratomų, prakaitavimo sutrikimų, edemų, limfedemų, ragenos ar lęšiuoko drumsčių, širdies ritmo sutrikimų. 4. **Laboratorinių tyrimų atlikimas:** inkstų funkcijos vertinimo rodikliai (kreatininas, šlapalas kraujyje), eGFR apskaičiavimas, bendras šlapimo tyrimas (proteinurija), biocheminis šlapimo tyrimas (baltymo/kreatinino santykis šlapime ir albumino/kreatinino santykis šlapime), šlapimo mikroskopija („Maltos kryžiai“, ovalūs riebaliniai kūneliai), troponinas I, Ck-MB, BNP.

5. **Širdies struktūrinis ir funkcinis vertinimas:** jautriausias tyrimas nustatant pradinius, minimalius, subklinikinius miokardo struktūros bei funkcijos pokyčius Fabry kardiomiopatijos (KMP) metu – tai **ultrgarsinis taškelių žymėjimo metodas**, dar vadinamas dvimate Strain (*2D Strain*) analizė. Šio metodo pagalba jau pradinėje Fabry KMP stadijoje, dar nesant nei diastolinės disfunkcijos, nei miokardo hipertrofijos, nustatoma sutrikusi, tai yra sumažėjusi, lokali miokardo išilginė deformacija (*longitudinal strain*, LS).

6. **Širdies magnetinio rezonanso (ŠMRT)** su vėlyvuuju kontrastavimu, T1 *mapping* - ŠMRT yra auksinis standartas nustatant miokardo fibrozę bei jos išplitimą.

7. **Kompiuterinės tomografijos (KT)** metodais, kai nustatomas kairiojo skilvelio (KS) sienelių/sienelės sustorėjimas >12 mm.

8. **Elektrokardiograma (EKG)** skirta įvertinti KSH ir laidumo sutrikimus. Ritmo sutrikimai registruojami atliekant 24-48 val. EKG Holterio monitoravimą (esant reikalui implantuojamas įvykių registratorius)

elektrokardiografiškai (EKG) registruojamas padidėjęs dantelių voltažas, gali būti nustatomas sutrumpėjęs PR intervalas (< 120 ms) dėl pagreitėjusio laidumo prieširdžiuose bei atrioventrikuliniame mazge. Ligai progresuojant, vystantis degeneraciniams pokyčiams, PR intervalas ilgėja.

9. Širdies biopsija (elektroninė mikroskopija ir imunohistocheminis tyrimas) nustačius neaiškios klinikinės reikšmės ar naują GLA geno variantą, ypač kai nėra Fabry ligai specifinių požymių ir simptomų.

10. Kraujagyslių UG - nustatomas padidėjęs kraujagyslių intimos-medijos storis, aortos standumas (padidėjęs pulsinės bagos greitis).

11. Veloergometrijos tyrimas - dėl autonominės nervų sistemos pažeidimo nustatomas padidėjęs širdies dažnio variabilumas, chronotropinis nepakankamumas.

12. Galvos smegenų MRT: esant neurologiniams simptomams, rekomenduojama atlikti galvos smegenų MRT tyrimą. MRT rezultatai gali būti normalūs arba rodyti anksčiau buvusį išeminį pažeidimą, baltosios medžiagos anomalijas T2 ir FLAIR režimuose ir/arba padidėjusį arterijų skersmenį užpakalinėje smegenų kraujotakos dalyje. [75,76].

FL diagnostika vyrams – įtariant FL vyrams, pirmiausia matuojamas fermento α -GAL A aktyvumas leukocituose [17, 77, 78] (1 schema):

- Jei α -GAL A aktyvumas <3 proc., patvirtinama klasikinė FL diagnozė. Diagnozei patikslinti rekomenduojama atlikti *GLA* geno tyrimą.
- Jei α -GAL A aktyvumas 3–35 proc., FL diagnozė yra tikėtina, todėl tikslinga atlikti *GLA* geno tyrimą. Jei atliekant genetinį tyrimą ligą sukiantį mutacija nenustatoma, tačiau išlieka didelis FL įtarimas, rekomenduojama atlikti *GLA* geno delecijų / duplikacijų tyrimą [79, 80]. Jei šie tyrimai yra neigiami, FL diagnozė nepatvirtinama. Jei pacientui nustatomas neaiškios reikšmės variantas, o α -GAL A aktyvumas ne mažesnis negu 30 proc., rekomenduojama atlikti pažeisto audinio ar organo (pvz., inkstų, širdies, odos) biopsiją, siekiant įvertinti lyso-Gb3 sankaupas organizme. Lyso-Gb3 padidėjimas kraujyje taip pat padeda diagnozuoti FL [81, 82].
- Jei α -GAL A aktyvumas > 35 proc., FL diagnozė nepatvirtinama.

FL diagnostika moterims – visoms moterims, kurioms įtariama FL, rekomenduojama iškart atlikti genetinį tyrimą (1 schema) [17,77,78]. Jei ligą sukiantį mutacija nenustatoma, FL diagnozė nepatvirtinama. Identifikavus patogeninę mutaciją, moterims FL pasireiškimas gali būti įvairus - nuo besimptomio iki klasikinės FL simptomų, dėl X chromosomos inaktyvacijos. FL diagnozės patikslinimui gali būti atliekama pažeistų organų (pvz. inkstų) biopsija ar lyso-Gb3 nustatymas kraujyje [81, 82].

FL diagnozuoti naudojami tyrimai – remiantis klinikiniais simptomais, šeimine anamneze, patognominiais radiniais inksto biopsijoje, akyje, ir įtarus FL dažniausiai imamas sauso kraujo lašo mėginys, kuris siunčiamas į specializuotas laboratorijas, atliekančias biocheminius ir genetinius tyrimus. Pagrindiniai

metodai, patvirtinantys FL diagnozę yra:

1. Fermento α -GAL A aktyvumo nustatymas kraujo plazmoje, leukocituose, fibroblastuose. Sumažėjęs α -GAL A aktyvumas vyrams patvirtina FL diagnozę, tuo tarpu moterims šio fermento kiekis dažniausiai būna normalus ar ties apatine normos riba, todėl būtina atlikti genetinį tyrimą. Remiantis turimomis žiniomis, nei galutinės stadijos inkstų liga, nei dializė neturi įtakos fermento tyrimui.
2. GLA geno tyrimas yra pagrindinis FL diagnostinis tyrimas, atliekamas vyrams ir moterims.
3. Prenatalinė diagnostika. FL gali būti diagnozuojama vaisiui iki gimimo atliekant *GLA* geno tyrimą genetinėje medžiagoje, išskirtoje iš choriono gaurelių ar amniono skysčio.
4. Atrankinis lyso-Gb3 nustatymas kraujo serume [83-85]. Randamos padidėjusios lyso-Gb3 sankaupos kraujyje (vertė priklauso nuo laboratorijos). Lyso-Gb3 yra pagrindinis FL diagnozės, progresavimo ir gydymo efektyvumo biožymuo. Tačiau tai nėra idealus žymuo – kai kurioms moterims, nepriklausomai nuo ligos eigos, lyso-Gb3 gali išlikti nepakitęs.

Šeimos narių patikra dėl FL – šeimos nariai, kurių šeimoje yra nustatyta FL atvejų turėtų būti tiriami tokiais metodais - sergančio asmens giminaičiai vyrai, kurie turi didelę riziką sirgti FL arba yra būdingų FL simptomų, turi būti tiriami nustatant α -GAL A aktyvumą kraujyje ir šeiminei *GLA* geno mutaciją (jei žinoma) arba *GLA* geno tyrimą, net jei jie besimptomiai.

Sergančio asmens giminaitės moterys, kurioms yra didelė rizika sirgti FL ar kurios turi FL būdingų simptomų, turi būti tiriamos, atliekant šeimines mutacijos *GLA* gene tyrimą (jei žinoma) arba *GLA* geno tyrimą. α -GAL A aktyvumo nustatymas neturėtų būti atliekamas, atsižvelgiant į didelį klaidingai neigiamų α -GAL A tyrimų skaičių tarp moterų nešiotojų [87, 17, 88].

Nors kai kuriose šalyse vykdoma visuotinė naujagimių patikra, tačiau taip pat kelia ypatingų iššūkių, nes daugelis *GLA* variantų yra nežinomos klinikinės reikšmės ir nėra duomenų, rodančių, kad kūdikystėje pradėtas gydymas veiksmingas [86]. Patogeninių *GLA* geno variantų nustatymas leidžia diagnozuoti FL ir tirti šeimos narius, kuriems yra rizika sirgti FL [87].

Kai kurie autoriai rekomenduoja tirti Gb3 šlapime šeimos nariams. Masių spektrometrija yra vienas iš tyrimo metodų [89, 90]. Tyrimas nėra patikimas, nes šlapimo Gb3 ir globotriaosilsfingozino (lyso-Gb3) kiekis ne visada gali būti padidėjęs moterims arba lengva ligos eiga sergantiems pacientams. Be to, Gb3 kiekis šlapime gali būti padidėjęs pacientams, sergantiems įprastomis širdies ligomis ir nesergantiems FL [83, 91].

3.2. Diferencinė diagnostika

Atsižvelgiant į daugybę nespecifinių klinikinių apraiškų ir ligos retumą, FL dažnai lieka nedidžiuojuota. Neretai FL sergantiems pacientams iš pradžių diagnozuojama kita liga (pvz. reumatoidinis artritas, fibromialgija, dirgliosios žarnos sindromas ir kt.). Pagrindinė FL diferencinė diagnostika pateikta 3 lentelėje [14, 22].

3 lentelė. FL diferencinė diagnostika

Diferencinė diagnostika	Pagrindiniai skirtumai
Reumatologinės būklės, įskaitant dermatomiozitą arba reumatą	Heliotropinis bėrimas ir padidėjęs raumenų fermentų kiekis serume skiria jaunatvinį dermatomiozitą nuo FL. Ūminio reumato skausmas ir dermatologiniai simptomai paprastai praecina savaime ir trunka mažiau nei mėnesį priešingai nei FL atveju
Neuropsichologinė liga	Daugelis įprastų FL pasireiškimų, įskaitant proteinuriją, kairiojo skilvelio hipertrofiją (KSH), neuropatinį skausmą (akroparestizijas) ir angiokeratomas, nėra būdingi psichikos liga sergantiems pacientams
Fibromialgija	Daugelis įprastų FL pasireiškimų, įskaitant proteinuriją, KSH ir angiokeratomas, nėra dažni fibromialgija sergantiems pacientams
Eritromelalgija	Eritromelalgija sukelia deginantį skausmą ir patinimą rankose ir kojose, galūnių skausmą taip pat gali sukelti tikroji policitemija ir trombocitozė, tačiau sergant FL kraujo ląstelių kiekis paprastai būna normalus, kol pacientams išsivysto anemija, susijusi su lėtine inkstų liga (LIL)
Paveldima hemoraginė telangiectazija	Nors FL sergantys pacientai gali turėti telangiectazijų, jiems paprastai nepasireiškia savaiminis kraujavimas iš nosies ar kraujavimo iš virškinimo trakto, priešingai nei pacientams, sergantiems paveldima hemoragine telangiectazija
Menjero liga	Nors spengimas ausyse būdingas beveik 40 proc. FL sergančių pacientų, neuropatinis skausmas, angiokeratomos ir proteinurija padeda FL diferencijuoti nuo Menjero ligos
Išsėtinė sklerozė	FL simptomai, tokie kaip angiokeratomos, proteinurija ir KSH nėra būdingi išsėtinei sklerozei
Dirglios žarnos sindromas	Tačiau neuropatinis skausmas, angiokeratomos ir proteinurija nėra dirgliosios žarnos sindromo požymiai

Idiopatinė hipertrofinė kardiomiopatija	Echokardiografija gali padėti atskirti FL sergančius pacientus nuo tų, kuriems yra kitų KSH priežasčių
Neaiškios kilmės inkstų liga	Kai jaunam asmeniui pasireiškia nežinomos etiologijos inkstų liga, rekomenduojama tirti dėl galimos FL, ypač jei yra kitų bendrų simptomų (pvz., neuropatinis skausmas) ir inkstų ligos atvejų šeimoje

4. FABRY LIGOS GYDYMAS

4.1. Įvadas

FL sergančių pacientų gydymas nukreiptas į tolimesnio negrįžtamo audinių pažeidimo progresavimo prevenciją ir jau nustatytų organų taikinių pažeidimų gydymą. Priežiūra turėtų apimti pakaitinę fermentų terapiją (PFT) bei simptomų, atsirandančių dėl audinių pažeidimo, gydymą bei nespecifinio organų pažeidimo prevenciją. Gydymas ir priežiūra, gydymo efektyvumo įvertinimas turėtų būti prižiūrimas FL gydyme patyrusio gydytojo kartu su kitais specialistais, daugiadalykės komandos: neurologo, nefrologo, oftalmologo, surdologo, kardiologo, genetiko, psichologo, slaugytojos.

Pagrindinis ligos gydymas:

- *pakaitinė fermentų terapija:* Lietuvoje šiuo metu registruoti du pagrindiniai preparatai, chemine struktūra atitinkantys rekombinuotą žmogaus fermentą α -GAL A: *agalzidazė alfa* ir *agalzidazė beta*; abiejų vaistų efektyvumas patvirtintas atsitiktinių imčių tyrimais, klinikinių atvejų analizės registravimo studijomis; taikoma ir vaikams, ir suaugusiems [93, 94].

- *molekulinė šaperonų terapija:* farmakologinės molekulės ligandai, prisijungiantys prie mutavusio fermento α -GAL A, su išlikusiu, tačiau nepakankamu kataboliziniu aktyvumu, ir stabilizuojantys pakitusią baltymo struktūrą, taip užtikrindami normalią jo funkciją. Šiuo metu geriamasis migalastatas yra vienintelis farmakologinis preparatas (iminocukrus), kuris naudojamas fermento α -galaktozidazės A stabilizacijai, kuomet dėl tam tikrų mutacijų (jautrios migalastatui mutacijos) būna išlikęs dalinis α -GAL A aktyvumas. Šis FL skirtas gydymo būdas neseniai buvo patvirtintas FDA ir EMA organizacijų – kai nustatytos migalastatui jautrios GLA mutacijos (pavyzdžiui p.R301Q, p.A156T, p.Y216C, p.P259R ir kt.) FL sergantiems pacientams, vyresniems nei 18 metų JAV ir Kanadoje ir vyresniems nei 16 metų Europoje ir vidurio Azijos šalyse. Migalastato efektyvumas vertintas daugelyje klinikinių tyrimų, stebėtas teigiamas poveikis inkstų ligos progresavimui, kai proteinurija ne didesnė negu 1 g per parą [59, 95].

- *antros kartos pakaitinė fermento terapija:* be anksčiau minėtų agalidaze alfa ir agalzidaze beta preparatų, neseniai atrasti dar du nauji PFT fermentai FL gydyti - MossaGal (Greenovation

Biopharmaceuticals, Vokietija) ir Pegunigalsidazė- α (PRX-102, Protalix Biotherapeutics, Izraelis). Abi naujos terapinės medžiagos yra augalinės kilmės fermentai. MossaGal šiuo metu yra tiriamas pirmos fazės klinikiniame tyrime, kuris parodė, jog paskyrus vieną 0,2 mg/kg dozę šešioms tiriamiesiems po 28 dienų stebėtas reikšmingas plazmos Gb3 ir lyso-Gb3 mažėjimas, atitinkamai 11% ir 3,8%. Nors šis nedidelis tyrimas parodė, kad Moss-aGate buvo saugus, gerai toleruojamas ir veiksmingas mažinant patologines Gb3 sankaupas, vis dėlto reikalingi tolimesni tyrimai su didesniu tiriamųjų skaičiumi [96]. Tuo tarpu preparatas pegunigalsidazė- α jau vertinamas trijuose 3 klinikinės fazės tyrimuose (PRX 102 NCT03018730; NCT02795676; NCT03180840). Remiantis turimais duomenimis, skiriant pegunigalsidazė- α 2 mg/kg vieną kartą per mėnesį, stebimas kliniškai reikšmingas lyso-Gb3 mažėjimas inkstuose, širdyje ir kepenyse. Šiuo metu tikslinami gauti rezultatai, toliau vertinamas šio preparato veiksmingumas ir saugumas FL sergantiems pacientams [97].

- *substrato redukcijos terapija*: nauja terapija, pagrįsta fermento, gaminančio α -GAL A neskaldomą substratą globotriaozilkeramidą (Gb3), inhibicija; klinikinių tyrimų lygmuo. Substratų redukcijos terapija (SRT) – tai molekuliniai iminocukrūs, vartojami per burną, kurie blokuoja sfingolipidų gamybą, prisijungdami prie juos gaminančių fermentų. Tokiu būdu skaldomi ne patys metabolitai, bet slopinama jų sintezė. SRT taikoma kitoms lizosominėms kaupimo ligoms, tokioms kaip Gaucher liga. Šiuo metu žinomi trys preparatai, kurių veiksmingumas buvo tirtas keliuose klinikiniuose FL tyrimuose: eligustatas [98], venglustatas [99] and lucerastatas [100]. FL tyrimas su eliglustatu buvo nutrauktas dėl nepageidajamo poveikio širdžiai. Tuo tarpu kiti preparatai venglustatas ir lucerastatas gali būti skiriami tik kartu su pakaitine fermento terapija, siekiant geresnių FL gydymo rezultatų. Vis dėlto, iminocukrūs šiuo metu dar vertinami klinikinėse studijose ir ateityje galbūt galėtų būti papildoma terapija tam tikriems FL sergantiems pacientams [101].

- *genų terapija*: tai vienas pažangiausių ir labiausiai laukiamų FL gydymo metodų, kai naudojant specialius virusinius vektorius, tokius kaip adenovirusas, lentivirusas ir į adenovirusą panašus virusas (AAV), paveikiamos organizmo ląstelės ir GLA genas, siekiant atkurti pažeisto fermento α -GAL A aktyvumą [101]. Atlikti tyrimai su gyvūnais parodė GT veiksmingumą gydant FL. Lee ir kt. [102] savo tyrimuose įrodė, kad AAV9 virusiniai vektoriai, koduojantys GLA fermentą, gali padidinti agalsidazės koncentraciją plazmoje ir audiniuose pakitusią GLA turinčioms (Gla^{-/y}) pelėms. Tyrime taip pat nustatytas GT veiksmingumas mažinant proteinuriją. Pirmasis FL genų terapijos tyrimas (NCT02800070) su žmonėmis buvo atliktas taikant autologinę kamieninių ląstelių transplantaciją, naudojant CD34+ ląsteles su GLA gene esančiu lentiviruso vektoriumi. Šiuo metu tokia transplantacija buvo atlikta vienam pacientui, sergančiam FL. Neseniai buvo pradėtas naujas tarptautinis atviras klinikinis tyrimas, siekiantis įvertinti lentiviruso vektoriaus (AVR-RD-01) poveikį anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems klasikine FL (NCT03454893). Šių dviejų klinikinių

tyrimų rezultatai gali visiems laikams pakeisti FL gydymo istoriją [101].

Simptominis gydymas:

- inkstų: AKS ir proteinurijos mažinimas antihipertenziniais vaistais - angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) ar angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI); galutinės stadijos lėtinė inkstų liga gydoma dializėmis ar inkstų transplantacija;
- širdies ir kraujagyslių sistemos: širdies aritmijos ir širdies dažnio pokyčiai gydomi antiaritminiais vaistais, elektrokardiostimulatoriaus implantavimu, tuo tarpu piktybinės skilvelinės aritmijos – elektrokardiostimulatoriumi – defibriliatoriumi;
- periferinės nervų sistemos: akroparestzijų mažinimui skiriamas gabapentinas ar karbamazepinas;
- centrinės nervų sistemos: insulto ar praeinančio smegenų išemijos priepuolio profilaktikai gali būti skiriami antiagregantai.

4.2. Pakaitinė fermentų terapija

Pakaitinė fermentų terapija vienas pagrindinių Maisto ir vaistų administracijos („Food and drug administration“ – FDA) patvirtintas FL gydymo metodas. Šiuo metu Lietuvoje prieinami du rekombinantiniai fermentai pakaitinei terapijai: Agalzidazė alfa ir Agalzidazė beta. Agalzidazė alfa skiriama 0,2mg/kg kūno svorio intravenine infuzija kas antrą savaitę (patvirtintas skyrimas nuo 7 metų ir vyresniems), agalzidazė beta – 1mg/kg kūno svorio kartą per 2 savaites intravenine infuzija (patvirtintas skyrimas nuo 8 metų amžiaus). Atlikta daug randomizuotų kontrolinių tyrimų vaistų saugumui įvertinti [103]. Abu vaistai atitinka rekombinuotą žmogaus a-GAL A. 2015 m. atlikta Germaino ir kitų patyrusių specialistų iš viso pasaulio apžvalga, kurios metu įvertinti dešimties metų gydymo PFT rezultatai [93]. Tyrimas parodė, kad, skiriant PFT jaunesnio amžiaus pacientams ir esant mažesniai organų taikinių pažeidimui, rezultatai geresni nei skiriant vyresnio amžiaus esant didesniai organų pažeidimui. Abiejų preparatų efektyvumas panašus. Bendri rezultatai rodo teigiamą pakaitinės fermentų terapijos poveikį skausmo, širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijai, inkstų funkcijos stabilizavimui [103]. Brazilų mokslininkai atliko sisteminę apžvalgą, kurioje lyginamas fermentų pakaitinės terapijos (agalzidazės alfa, agalzidazės beta) ir placebo efektyvumas bei saugumas. Apžvalgos metu nustatyta, kad reikšmingai geresni rezultatai gydant skausmą ir mažinant glikosfingolipidų koncentraciją kraujyje gauti gydant fermentų pakaitine terapija nei placebo [27].

Norint pradėti PFT, būtina atlikti *GLA* geno tyrimą ir patvirtinti FL diagnozę.

- *Klasikinė FL*. Vyrams, kuriems diagnozuota klasikinė FL vaikystėje, PFT pradedama vaikystėje. Indikacijos pakaitinei fermentų terapijai suaugusiems vyrams, kuriems PFT nebuvo pradėta

vaikystėje ir suaugusioms moterims nurodytos 4 lentelėje.

- *Vėlyvos pradžios FL ar neaiškios reikšmės variantas.* Suaugusiems vyrams ir moterims PFT turi būti svarstoma ir tinkama, jei yra nustatytas biocheminis, histologinis ar vaizdinis inkstų, širdies ar CNS pažeidimas dėl FL, net jei nėra kitų būdingų FL simptomų (detaliau 1 lentelėje).

4. lentelė. PFT skyrimo indikacijos suaugusiems [105]

Suaugęs pacientas	Rekomendacijos pradėti PFT
Klasikinė FL	
Vyras (turintis simptomų ar besimptomis)	PFT turi svarstoma visiems vyrams nepaisant amžiaus, kai pasireiškia liga
Moteris (turinti simptomus)	<p><u>Požymiai / simptomai, rodantys organų pažeidimą, dėl kurių reikia pradėti PFT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - neuropatinis skausmas, skausmo krizės, FL neuropatija; - proteinurija/albuminurija ne dėl kitų priežasčių, nustatytas inkstų funkcijos pažeidimas (jeigu izoliuotas, gali prireikti inkstų biopsijos); - insultas, praeinanti smegenų išemijos priepuolis; - simptominė širdies liga ne dėl kitų priežasčių (dusulys, permušimai, sinkopė, skausmas krūtinėje); - pasikartojantis viduriavimas, lėtinė, negalią sukianti virškinamojo trakto disfunkcija (išskyrus kitas priežastis); <ul style="list-style-type: none"> - fizinio krūvio netoleravimas, sutrikęs prakaitavimas
Moteris (besimptomė)	<ul style="list-style-type: none"> - apsvarstyti PFT, jei yra laboratorinių, histologinių ar vaizdinių inkstų, širdies ar CNS pažeidimo požymių: <ul style="list-style-type: none"> • inkstų liga: sumažėjęs GFR (<90 ml/min/1,73 m², pakoreguotas pagal amžių > 40 metų [GFR kategorija ≥ G2], nuolatinė albuminurija > 30mg/g [albuminurija A2 arba A3 kategorija]), podocitų kojų išnykimas arba inkstų glomeruloskleroze biopsijoje, vidutinio sunkumo ar sunkūs GL-3 inkluzai į įvairius inkstų ląstelių tipus; • tylūs insultai, smegenų baltosios medžiagos pažeidimai (smegenų MRT) - PFT taip pat turėtų būti svarstoma, jei X chromosomos inaktyvacijos modelis yra iškreiptas su vyraujančia mutantinio GLA ekspresija; alelis su ar be labai mažo α-Gal A aktyvumo buvo įrodytas, esant ligos požymiams ir simptomams
Vėlyvos pradžios (atipinė) FL arba missense VUS variantai	
Vyrai ir moterys	- PFT turėtų būti svarstoma ir tinkama, jei yra laboratorinių, histologinių ar vaizdinių tyrimų įrodytas inkstų, širdies ar CNS pažeidimas (kaip aprašyta aukščiau), net jei nėra

	<p>būdingų simptomų. Pažeidimai turėtų būti dėl FL; tam gali prireikti histologinio įvertinimo arba biocheminių Gb3 kaupimosi įrodymų;</p> <ul style="list-style-type: none"> - esant bet kuriam neaiškios reikšmės variantui, tikslinga patogeniškumą aptarti su gydytoju genetiku; - asmenys, kuriems nustatyti gerybiniai GLA polimorfizmai, neturėtų būti gydomi PFT; - nesant įrodomos su FL susijusios audinių patologijos arba klinikinių simptomų, PFT gali būti netinkama, ypač moterims, kurių genotipas heterozigotinis. Šiuos pacientus turėtų reguliariai stebėti daugiadalykė priežiūros komanda.
--	--

Preparatai *agalzidazė alfa* ir *beta* turi būti parenkami individualiai, atsižvelgiant į paciento lytį, amžių, sveikatos būklę, mutaciją, bendrą sutarimą ekspertų multidisciplininio konsiliumo metu. Remiantis Lietuvos ir pasaulio FL ekspertų nuomone, patirtimi bei literatūros duomenimis gali būti išskiriamos tam tikros orientacinės atitinkamų preparatų skyrimo indikacijos, tačiau pabrėžiama, kad preparatų skyrimas negali būti griežtai apapręstas ir būtinas individualus kiekvieno paciento gydymo ir stebėjimo planas.

Tiek agalzidazės alfa, tiek agalzidazės beta aminorūgščių sekos yra panašios, tačiau skiriasi glikozilinimo būdas. Skiriant šiuos preparatus gali susidaryti neutralizuojantys IgG klasės antikūnai, kurie sumažina šių vaistų klinikinį efektyvumą. Todėl rekomenduojama periodiškai patikrinti anti-agalzidazės IgG kiekį. Tai ypač žalinga pacientams, kuriems yra labiau išreikštas organų pažeidimas. Yra duomenų, kad tokiems pacientams gali prireikti skirti didesnes agalzidazės dozes (agalzidazės beta 1,0 mg/kg kas 2 savaites), siekiant sumažinti neutralizuojančių antikūnų poveikį ir sustiprinti pakaitinio gydymo fermentais efektyvumą [106, 107].

4.3. PFT efektyvumo vertinimas ir ilgalaikė stebėseną

Kiekviena organų sistema, turėtų būti nuodugnai įvertinta FL diagnozės nustatymo metu. Pacientai, kuriems taikoma PFT, turėtų būti periodiškai vertinami pagal nustatytus PFT gydymo efektyvumo kriterijus (5 lentelė). Pacientai, kurie nėra gydomi PFT, turi būti periodiškai tiriami ir prižiūrimi pagal FL stebėsenos rekomendacijas (6 lentelė).

FL pasireiškia jau vaikystėje. Anksti diagnozavus FL, galima anksti pradėti gydymą ir reikšmingai sumažinti komplikacijų atsiradimo riziką. Diagnostikos ir gydymo gairės nurodytos 7 lentelėje.

5. lentelė. PFT gydymo efektyvumo vertinamas

PFT gydymo efektyvumo vertinimo kriterijai	
Kas 6 mėn.	Kas 12 mėn.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lyso-Gb3 kraujyje 2. Kreatinino koncentracija kraujyje, eGFR 3. Bendras šlapimo tyrimas, albuminurija, proteinurija, baltymo/kreatinino, albumino/kreatinino santykis šlapime 4. Troponinas I, CK-MB. 5. EKG 6. Akroparestezijų skausmo skalė 7. Gyvenimo kokybės vertinimo skalė 8. Gydymo režimas, režimo laikymasis 9. Gydymo tolerancija, alerginės reakcijos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lyso-Gb3 kraujyje 2. Kreatinino koncentracija kraujyje, eGFR 3. Bendras šlapimo tyrimas, albuminurija, proteinurija, baltymo/kreatinino, albumino/kreatinino santykis šlapime 4. Inkstų echoskopija 5. Troponinas I, CK-MB 6. EKG 7. Širdies echoskopija 8. BNP kraujyje 9. 24 val. Holterio monitoravimas 10. Akroparestezijų skausmo skalė 11. Gyvenimo kokybės vertinimo skalė 12. Gydymo režimas, režimo laikymasis 13. Gydymo tolerancija, alerginės reakcijos
Kas 24 mėn. vertinama	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lyso-Gb3 kraujyje 2. Kreatinino koncentracija kraujyje, eGFR 3. Bendras šlapimo tyrimas, albuminurija, proteinurija, baltymo/kreatinino, albumino/kreatinino santykis šlapime 4. Inkstų echoskopija 5. Cistatinas kraujyje 6. Inksto biopsija (individualiai) 7. Troponinas I, CK-MB. 8. EKG 9. Širdies echoskopija 10. BNP kraujyje 11. 24 val. Holterio monitoravimas 12. Širdies magnetinio rezonanso tomografija 13. Akroparestezijų skausmo skalė 14. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (esant indikacijų kompiuterinė tomografija) 15. Audiograma 16. Oftalmologinis tyrimas (plyšinė lempa ir kt.) 17. Gyvenimo kokybės vertinimo skalė 18. Gydymo režimas, režimo laikymasis 19. Gydymo tolerancija, alerginės reakcijos 20. IgE koncentracija prieš agalzidazę, esant indikacijų 	

Vaistas laikomas efektyviu, jei:

1. Sumažėjo pataloginės lysoGb3 (ng/L) sankaupos kraujyje, lyginant su rodikliu prieš PFT. Gydomo eigoje išlieka stabiliai sumažėjęs su nedideliais svyravimais (tai netaikoma moterims ar vėlyvos pradžios FL).
2. Gydymas vaistu sumažino ar stabilizavo FL sukeltus organų arba organų sistemos veiklos pažeidimus.
3. Miokardo masės indeksas per metus nedidėja daugiau kaip 5g/m².
4. Anksčiau nesant inkstų pažeidimo (pradinis eGFG >90m kreatininas <100 mkmol/L), dėl FL nefropatijos nepablogėja inkstų funkcija (eGFG <60 ml/min./1,73*m²), atsižvelgiant į pradinį ištyrimą ir amžinius pokyčius.
5. Sumažėjęs neuropatinis skausmas galūnėse.
6. Pagerėjusi bendra savijauta, sumažėjęs bendras silpnumas, pagerėjusi gyvenimo kokybė.
7. Koregavus gydymą (pakeitus režimą, dozę, vaistą) stebimas antikūnų prieš agalidazę mažėjimas, ligos stabilizacija.
8. Koregavus gydymą (pakeitus režimą, dozę, vaistą) stebima organų – taikinių: inkstų, širdies, nervų sistemos, ausų nosies gerklės (ANG) organų, VT organų stabilizacija ar teigiama dinamika.

6. lentelė. FL sergančių pacientų ilgalaikė stebėseną

Organas /sistema	Rodiklis	Stebėjimo grafikas
Inkstai	GFG	<ul style="list-style-type: none">- kasmet, jei maža rizika*;- kas 6 mėn., jei vidutinė rizika;- kas 3 mėn., jei rizika yra didelė ir labai didelė <p>* Rizikos lygiai suskirstyti pagal KDIGO 2012 lėtinių inkstų ligų klasifikavimo schemą (pagal eGFR).</p> <ul style="list-style-type: none">- maža rizika, LIL stadija G1/2 A1;- vidutinė rizika, LIL stadija G3a A1, G1/2 A2;- nuo didelės iki labai didelės rizikos LIL G4 arba 5 stadija, G3b A1, G3 A3[90].
	Albuminurija, proteinurija (paros šlapime ar vienkartiniam šlapime baltymo/kreatinino arba albumino/kreatinino santykis)	<ul style="list-style-type: none">- kasmet, jei maža rizika;- kas 6 mėn., jei vidutinė rizika;- kas 3 mėn., jei rizika yra didelė ir labai didelė
	Vitaminas D	pagal klinikinę situaciją, tiriama vėlyvą rudenį/žiemos pradžioje
	Inksto biopsija	pagal klinikinę situaciją

Širdis	AKS, širdies ritmo nustatymas	kiekvieno vizito metu
	EKG, širdies ultragarsinis tyrimas	kasmet ar pagal klinikinę situaciją
	48 val. Holter monitoravimas	kasmet, tačiau gali būti atliekamas rečiau ar dažniau priklausomai nuo rizikos veiksnių, ypač jei pradinio tyrimo metu nustatyti širdies ritmo sutrikimai (spręsti individualiai)
	Širdies MRT	pagal galimybes atlikti visuomet, kai įtariamas ligos progresavimas ar reguliariai kas >2 metus
	BNP	kasmet (pacientams su FL KMP ar bradisistolija)
CNS	Galvos MRT	kas 3 metus ar kai kliniškai įvertinus reikalinga (pvz., neurologiniai simptomai, kurie gali būti susiję su insultu)
	Galvos KT	ūminio insulto atveju ir tik tuomet, kai yra kontraindikuotinas MRT
PNS	Skausmo ir kitų jutimų (šalčio, karščio, vibracijos) įvertinimas	kasmet
	Autonominių simptomų įvertinimas pagal ortostatinį kraujospūdį	kasmet
	Odos biopsija	pagal klinikines indikacijas
ANG	Audiometrija	diagnozės pradžioje, kas 2 metus ar pagal klinikines indikacijas
Plaučiai	Spirometrija, įskaitant atsaką į bronchus plečiančius vaistus, oksimetrija, krūtinės ląstos rentgenograma	kas 2 metus ar dažniau, jei tikslinga pagal klinikines indikacijas
Virškinimo sistema	Endoskopinis tyrimas, kolonoskopija	pagal klinikines indikacijas
Specifiniai biomarkeriai	Iyso-Gb-3 kraujyje	diagnozės pradžioje, vėliau kas 6-12 mėn.
Kaulai	DEXA	pagal klinikines indikacijas
Akys	oftalmologinis ištyrimas	kas 2 metus ar dažniau, jei tikslinga pagal klinikines indikacijas

7. lentelė. FL diagnostikos ir sekimo rekomendacijos vaikams

Ar vaiko šeimoje yra segančių FL?			
Taip		Ne	
Simptominis?		- patvirtinkite diagnozę (neįtraukiami nepatogeniniai GLA variantai); - atlikite pagrindinį klinikinį įvertinimą; - pradėkite PFT; - indikuotina gydytojo genetiko konsultacija ir šeimos tyrimas	
Ne			
Berniukas ar mergaitė?		- patvirtinkite diagnozę; - atlikite pagrindinį klinikinį įvertinimą; - pradėkite PFT;	
Berniukas	Mergaitė		
- 5 metų amžiaus atlikite pagrindinį klinikinį įvertinimą; - Svarstykite prevencinės PFT paskyrimą nuo 7 metų amžiaus	- 12 - 15 metų amžiaus atlikite pagrindinį klinikinį įvertinimą; - svarstykite X chromosomos inaktyvacijos testavimą nuo 7 metų amžiaus		
↓	↓	↓	↓
Kasmetinis sekimas			

4.4. PFT nutraukimo kriterijai

PFT nutraukimo kriterijai:

1. Persistuojantis IgE antikūnų susidarymas prieš agalzidazę, nepaisant gydymo korekcijos per 2 metus.
2. Ženkliai didėja Lyso-Gb3 kiekis kraulyje, nepaisant gydymo korekcijos per 2 metus.
3. Gydymo režimo nesilaikymas (praleista >50 proc. vaisto suleidimo kursų per 6 mėn.).
4. Daugiau kaip 2 neatvykimai iš eilės gydymo efektyvumo vertinimui (kiek vertinimų buvo praleista iš visų planuotų per 24 sav.).
5. Sunkios, gyvybei nuolat pasikartojančios pavojingos infuzinės reakcijos, kurios vystosi imantis profilaktikos priemonių (pvz.: premedikacijos).
6. Galutinės stadijos lėtinė inkstų liga, be galimybės atlikti inkstų transplantaciją, kartu su pažengusiu širdies nepakankamumu (NYHA IV klasė).

7. Terminalinės stadijos FL ar kt. gretutinės ligos, lemiančios tai, kad paciento tikėtina gyvenimo trukmė < 1 metai.
8. Sunkus pažintinių funkcijų sutrikimas (bet kokios etiologijos).
9. Atsako į gydymą nebuvimas 1 metus, kai taikoma pakaitinė fermentų terapija tik dėl neuropatinio skausmo, skiriant optimalų palaikomąjį gydymą (netaikoma vyriškosios lyties pacientams, turintiems klasikinį ligos fenotipą).

4.5. Simptominis gydymas

PFT turi būti derinama su simptominiu gydymu (8 lentelė). FL sergantiems pacientams, turintiems ryškius FL simptomus, tik simptominis gydymas nerekomenduojamas, nes jis neveikia ligos patogenezės. Vis dėlto, net skiriant PFT kai kurie simptomai, tokie kaip virškinimo sutrikimai, širdies aritmijos, akroparestezijos ir kiti, išlieka, todėl skiriant specifinį simptominį gydymą galima ženkliai pagerinti bendrą pacientų būklę ir gyvenimo kokybę.

8. lentelė. **Simptominis FL gydymas**

Organas/sistema	Simptominis gydymas/priežiūra
Inkstai	Standartinis lėtinės inkstų ligos gydymas/priežiūra: <ul style="list-style-type: none"> - AKFI ar ARB, siekiant: <ul style="list-style-type: none"> • kad albuminurija būtų < 30 mg/g , jei pradinė 30 – 300 mg/g arba • < 300 mg/g, jei pradinė > 300 mg/g. • Atsargiai skirti, jei pacientui yra hipotenzija. Rekomenduojama riboti valgomosios druskos vartojimą; - Vertinti 25 OH vitamino D koncentraciją kraujyje, jei randamas trūkumas, skirti vitamino D papildus; - Dializė arba inkstų transplantacija pacientams, kuriems yra galutinės stadijos lėtinė inkstų liga (donoras yra artimas, jis turi būti įvertintas dėl FL).
Širdies ir kraujagyslių sistema	<ul style="list-style-type: none"> - visiems suaugusiems pacientams, sergantiems FL su širdies pažeida, turėtų būti skiriami AKFI/ARB grupės preparatai; - atsargiai skirti BAB ir nedihidropiridinius KKB dėl padidėjusios bradisistolijos rizikos, nes FL KMP pažeidimui būdingi įvairaus laipsnio atrioventrikulinio laidumo sutrikimai, sinusino mazgo pažeidimas (SM) ir SM silpnumo sindromas;

Organas/sistema	Simptominis gydymas/priežiūra
	<ul style="list-style-type: none"> - nors kartą nustačius PV (paroksizmini, persistuojantį ar permanentinį), nepriklausomai nuo paciento amžiaus bei lyties, geriami antikoagulantai (varfarinas ar naujos kartos geriamieji antikoagulantai - rivaroksabanas, apiksabanas, dabigatranas, jei nėra išreikšto inkstų funkcijos nepakankamumo) skirtini nuolatiniam pastoviam naudojimui. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojama trombembolinių komplikacijų rizikos vertinimo skalė (CHA₂DS₂-Vasc) nenaudotina FL pacientams, nes nepakankamai įvertina šių pacientų, ypač jaunų, trombembolinių komplikacijų riziką; - skiriant PFT, amiodarono naudojimas PV gydymui kontraindikuotinas. Amiodaronas pasižymi fermento α-Gal A aktyvumą inhibuojančiu poveikiu; - pasireiškus gyvybei pavojingiems skilveliniams ritmo sutrikimams, staigios širdinės mirties rizikai sumažinti (pirminei prevencijai) arba išgyvenusiems po įvykusios klinikinės mirties (antrinei prevencijai) turi būti svarstomas kardioverterio implantavimas; - nustačius ženklius atrioventrikulinio laidumo sutrikimus ar sinusino mazgo disfunkciją ir pasireiškus simptominei bradikardijai, indikuotinas EKS implantavimas; - antrinei insulto profilaktikai nuolatiniam naudojimui skirtini antiagregantai (aspirinas arba klopidoogrelis). Dėl antiagregantų skyrimo pirminei insulto profilaktikai šiuo metu literatūroje dar nėra duomenų; - HKMP su ženklia simptomine KSITO (ramybės ar dinamine) indikuotina alkoholinė pertvaros abliacija arba chirurginė pertvaros myektomija; - Esant galutinei FL KMP stadijai, svarstyti širdies transplantacija
Centrinė nervų sistema	<ul style="list-style-type: none"> - insulto profilaktika antitromboziniais preparatais (aspirinu arba klopidoogreliu) nurodoma kaip antrinė profilaktika; šiuo metu duomenų nėra apie pirminę prevenciją; - insulto profilaktika naudojant antikoagulantus (varfariną arba naujuosius antikoagulantus, jei nėra inkstų nepakankamumo), kai reikia, pvz., pacientams, kuriems nustatytas prieširdžių virpėjimas.
Periferinė nervų sistema	<ul style="list-style-type: none"> - individualizuota neuropatinio skausmo valdymo strategija; - pirmo pasirinkimo vaistai yra prieštraukuliniai vaistai (pvz., karbamazepinas, gabapentinas, pregabalinas); kiti vaistai gali būti svarstomi pagal esamas tarptautines neuropatinio skausmo gydymo rekomendacijas; - skausmo krizių metu: apsvaistykite galimybę vartoti opioidų agonistus (reikalinga priežiūra, kad nepablogėtų virškinimo trakto sutrikimai); - skausmo trigerių vengimas (pvz., vengti kraštutinių temperatūrų, palaikyti tinkamą hidrataciją, naudoti oro kondicionierius, vėsinimo liemenes, veido dulksna/purškalas)

Organas/sistema	Simptominis gydymas/priežiūra
Virškinimo sistema	- uždelstas skrandžio ištuštinimas ir dispepsijos simptomai gali būti sėkmingai gydomi atitinkamai metoklopramidu ir H-2 blokatoriais; judrumo sutrikimas ir viduriavimas gali būti išgydomas keičiant mitybą (padidėjusį skaidulų suvartojimą, dažniau ir retiau valgant) ir farmakoterapija
Kvėpavimo sistema	- bronchodilatatoriai palengvinti kvėpavimo takų obstrukciją
Oftalmologija	- poliarizuoti stiklai gali padėti įveikti sunkumus vairuojant naktį (išsiskleidžiantys žibintai); dirbtinių ašarų tepalas
Klausa	- klausos aparatai, kochleariniai implantai
Dermatologija	- lazerinis/kosmetinis angiokeratomų gydymas neįrodytas; kompresinės kojinės gali pagerinti l

LITERATŪRA

1. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103:641–59.
2. Schiffmann R (2009) Fabry disease. *Pharmacol Ther* 122(1):65– 77. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.01.003>.
3. Dominique P Germain. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* volume 5, Article number: 30 (2010).
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276:1163.
5. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genet Med* 2016; 18:1181.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1631.
7. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.
8. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1797.
9. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. Accumulation of Globotriaosylceramide in Podocytes in Fabry Nephropathy Is Associated with Progressive Podocyte Loss. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31:865.
10. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (Eds), McGraw Hill, New York 2001. p.3733.
11. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38:750.
12. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:3903.
13. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89:44.
14. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43:347.
15. Mauer M, Glynn E, Svarstad E, et al. Mosaicism of podocyte involvement is related to podocyte injury in females with Fabry disease. *PLoS One* 2014; 9:e112188.
16. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant α -galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet* 2011; 56:467.
17. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rem HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
19. Barba-Romero MA, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G (2011). Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry. *Outcome Survey*

- (FOS). *Int J Clin Pract* 65(8):903–910. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02695.x>.
20. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79(1):31–40. <https://doi.org/10.1086/504601>.
 21. Hsu TR, Niu DM (2018) Fabry disease: review and experience during newborn screening. *Trends Cardiovasc Med* 28(4):274–281. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.10.001>.
 22. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009; 30:1397.
 23. Inoue T, Hattori K, Ihara K, et al. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet* 2013; 58:548.
 24. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, et al. Fabry disease: incidence of the common later-onset α -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns--superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med* 2012; 18:780.
 25. Turkmen K, Guclu A, Sahin G, Kocyigit I, Demirtas L, Erdur FM, Sengul E, Ozkan O, Emre H, Turgut F, Unal H, Karaman M, Acikel C, Esen H, Balli E, Bitirgen G, Tonbul HZ, Yilmaz MI, Ortiz A (2016) The prevalence of fabry disease in patients with chronic kidney disease in Turkey: the TURKFAB study. *Kidney Blood Press Res* 41(6):1016–1024. <https://doi.org/10.1159/000452605>.
 26. Yalin SF, Eren N, Sinangil A, Yilmaz VT, Tatar E, Ucar AR, Sevinc M, Can O, Gurkan A, Arik N, Alisir Ecdar S, Uyar M, Yasar M, Gulcicek S, Mese M, Dheir H, Cakir U, Koksal Cevher S, Turkmen K, Guven B, Guven Taymez D, Erkalma Senates B, Ecdar T, Kocak H, Uslu A, Demir E, Basturk T, Ogutmen MB, Kinalp C, Dursun B, Bicik Bahcebasi Z, Sipahi S, Dede F, Oruc M, Caliskan Y, Genc A, Yelken B, Altiparmak MR, Turkmen A, Seyahi N (2019) Fabry disease prevalence in renal replacement therapy in Turkey. *Nephron* 142(1):26–33. <https://doi.org/10.1159/000496620>.
 27. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007;30:184–92.
 28. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103:641–59.
 29. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447.
 30. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210.
 31. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33:164.
 32. Sivley MD, Wallace EL, Warnock DG, Benjamin WJ. Conjunctival lymphangiectasia associated with classic Fabry disease. *Br J Ophthalmol* 2018; 102:54.
 33. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1797.
 34. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122.
 35. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249.
 36. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:1004.
 37. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:592.
 38. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry Disease in a Tertiary Referral Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med* 2018; 131:200.e1.

39. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:799.
40. Manara R, Carlier RY, Righetto S, et al. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:531.
41. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788.
42. 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):707–13. Epub 2013/06/04. pmid:23726861.
43. Daniel P, Franzen et al. Long-term follow-up of pulmonary function in Fabry disease: A bi-center observational study. *PLoS One.* 2017 Jul 25;12(7):e0180437. doi: 10.1371/journal.pone.0180437.
44. John L Jefferies and Robert Hopkin. Abstract 12361: Prevalence of Lymphedema in Anderson-Fabry Disease a Report From the Fabry Registry. *Circulation.* 2018;138:A12361. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.138.suppl_1.12361
45. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:943.
46. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med* 1993; 23:307
47. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, et al. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48:949.
48. Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *J Sex Med* 2010; 7:1588.
49. Yazdanfard PD, Madsen CV, Nielsen LH, et al. Significant hearing loss in Fabry disease: Study of the Danish nationwide cohort prior to treatment. *PLoS One* 2019; 14:e0225071.
50. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:654.
51. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:715.
52. Papaxanthos-Roche A, Deminière C, Bauduer F, et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212.e15.
53. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68:93.
54. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine* 2016; 83:421.
55. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:261.
56. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007; 157:331.
57. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, et al. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 2002; 32:575.
58. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112.
59. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375:545.
60. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112.
61. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;

23:1600.

62. Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One* 2018; 13:e0193550.
63. Elleder M, Bradová V, Smíd F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:449.
64. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:288.
65. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395.
66. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry Disease in a Tertiary Referral Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med* 2018; 131:200.e1.
67. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105:1407.
68. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2399.
69. Hagège AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2011; 97:131.
70. Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ. Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:164.
71. Mauer M, Glynn E, Svarstad E, Tøndel C, Gubler MC, West M, Sokolovskiy A, Whitley C, Najafian B. Mosaicism of podocyte involvement is related to podocyte injury in females with Fabry disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112188. Epub 2014 Nov 11.
72. Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F, Nordin S, Kozor R, Moon J, Bembi B, Geberhiwot T, Steeds RP. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease. *QJM*. 2019
73. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry outcome survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):210–4.
74. ranton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 2:S139.
75. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1096.
76. Uçeyler N, Homola GA, Guerrero González H, et al. Increased arterial diameters in the posterior cerebral circulation in men with Fabry disease. *PLoS One* 2014; 9:e87054.
77. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013; 22:555
78. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011; 34:509.
79. Farr M, Ferreira S, Al-Dilaimi A, et al. Fabry disease: Detection of Alu-mediated exon duplication by NGS. *Mol Cell Probes* 2019; 45:79.
80. Dobrovolny R, Nazarenko I, Kim J, et al. Detection of large gene rearrangements in X-linked genes by dosage analysis: identification of novel α -galactosidase A (GLA) deletions causing Fabry disease. *Hum Mutat* 2011; 32:688.
81. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015; 114:242.
82. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:262.

83. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta* 2010; 411:1906.
84. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:2812.
85. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100:257
86. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11:121.
87. Lu YH, Huang PH, Wang LY, et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a high-throughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J Hum Genet* 2018; 63:1.
88. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:87.
89. Fauler G, Rechberger GN, Devrnja D, et al. Rapid determination of urinary globotriaosylceramide isoform profiles by electrospray ionization mass spectrometry using stearoyl-d35-globotriaosylceramide as internal standard. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005; 19:1499.
90. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2005; 85:196.
91. Schiffmann R, Forni S, Swift C, et al. Risk of death in heart disease is associated with elevated urinary globotriaosylceramide. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000394.
92. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009; 30:1397.
93. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Gufon N, Kempf J, Lachmann RH, Lemay R, Linthorst GE, Packman S, Scott CR, Waldek S, Warnock DG, Weinreb NJ, Wilcox WR (2015) Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 52(5):353–358. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102797>
94. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, PintosMorell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R (2015) Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 3:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.02.002>.
95. Schiffmann RBD, Germain D et al (2018) Effects of long-term migalastat treatment on renal function by baseline proteinuria in patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 33:i346–i347.
96. Hennermann JB, Arash-Kaps L, Fekete G, Schaaf A, Busch A, Frischmuth T (2019) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of moss-aGalactosidase A in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 42(3):527–533. <https://doi.org/10.1002/jimd.12052>.
97. Kizhner T, Azulay Y, Hainrichson M, Tekoah Y, Arvatz G, Shulman A, Ruderfer I, Aviezer D, Shaaltiel Y (2015) Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human alpha-Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 114(2):259–267. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.002>.
98. Marshall J, Ashe KM, Bangari D, McEachern K, Chuang WL, Pacheco J, Copeland DP, Desnick RJ, Shayman JA, Scheule RK, Cheng SH (2010) Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease. *PLoS ONE* 5(11):e15033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015033>.
99. Ashe KM, Budman E, Bangari DS, Siegel CS, Nietupski JB, Wang B, Desnick RJ, Scheule RK, Leonard JP, Cheng SH, Marshall J (2015) Efficacy of enzyme and substrate reduction therapy with a novel antagonist of glucosylceramide synthase for fabry disease. *Mol Med* 21:389–399. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00088>.

100. Guerard N, Oder D, Nordbeck P, Zwingelstein C, Morand O, Welford RWD, Dingemans J, Wanner C (2018) Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in patients with Fabry disease on enzyme replacement. *Clin Pharmacol Ther* 103(4):703–711. <https://doi.org/10.1002/cpt.790>.
101. K. Turkmen et I. Baloglu. Fabry disease: where are we now? *International Urology and Nephrology*. *Int Urol Nephrol* 2020 Nov;52(11):2113-2122.
102. Lee YCS, Li P, Chen Y, Wang S, Liu P, Niu D (2019) Development of a gene therapy for Fabry disease using adeno-associated viral vector mediated gene transfer. *JIMD* 1:P053.
103. Oder D, Nordbeck P, Wanner C. Long Term Treatment with Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry Disease. *Nephron*. 2016;134(1):30-6. doi: 10.1159/000448968. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27576727.
104. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, Lemay R, Linthorst GE, Packman S, Scott CR, Waldek S, Warnock DG, Weinreb NJ, Wilcox WR. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 May;52(5):353-8. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25795794; PMCID: PMC4413801.
105. Ortiz et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 123, Issue 4, April 2018, Pages 416-427.)
106. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan;27(1):256-64. doi: 10.1681/ASN.2014121226. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25933799; PMCID: PMC4696578.
107. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, Weinreb NJ. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2016;25:95-106. doi: 10.1007/8904_2015_483. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26303609; PMCID: PMC505.