

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Fabrijeva bolest u dece – od sumnje do dijagnoze**  
Fabry Diseases in children – from suspicion to diagnosis

**Bojko Bjelaković<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika za dečje interne bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

**Sažetak** Činjenica je da retke bolesti u dece nisu toliko retke koliko lekari generalno retko misle na njih. To je posledica sa jedne strane nasleđenog uverenja da većina retkih bolesti u dece nema dobru prognozu i sa druge strane objektivnih teškoća vezanih za dostupnost adekvatne dijagnostike i/ili mogućnost savremenog lečenja ovih pacijenata kod nas.

Skorašnji veliki pomak u medicini i farmakologiji koji je vezan za bolje shvatanje etiopatogeneze retkih bolesti kao i uvođenje i definisanje novih terapijskih shema i lekova koji su u velikoj meri popravili kvalitet i očekivanu dužinu života ovih bolesnika, postavljaju novi zahtev pred medicinske radnike i zajednicu u celini ne bi li se ovim pacijentima pružila nova šansa.

Fabrijeva bolest (FB) je tipičan predstavnik retkih bolesti koja danas ima mnogo optimističniju prognozu nego ranije, pre svega zahvaljujući uvođenju enzimskih substitucione terapije i razvoju bolje kliničke, biohemijske i molekularne dijagnostike čime se u velikoj meri može skratiti vreme prepoznavanja ovih bolesnika.

**Glavne reči.** Fabrijeva bolest, deca, enzimski substituciona terapija

**Summary** It is clearly apparent that rare diseases are not so rare as we seldom think of them. This is a consequence of the inherited belief that most rare diseases have a grave prognosis, as well the objective difficulties in diagnostic capacity and patient access to health care and treatment. Recent advances in medical technologies, laboratory testing, and pharmacology that have led to the development of new treatment modalities, also pose a challenge to the medical community in better-taking care of these patients. Fabry disease is a typical rare disease deserving medical community attention, presumably due to better diagnosis and utilization of novel treatment modalities in the form of the enzyme replacement therapy.

**Keywords.** Fabry disease, children, enzyme replacement therapy

## Uvod

Činjenica je da retke bolesti u dece nisu toliko retke koliko lekari generalno retko misle na njih. To je posledica sa jedne strane nasleđenog uverenja da većina retkih bolesti u dece nema dobru prognozu i sa druge strane objektivnih teškoća vezanih za dostupnost adekvatne dijagnostike i/ili mogućnost savremenog lečenja ovih pacijenata kod nas.

Skorašnji veliki pomak u medicini i farmakologiji koji je vezan za bolje shvatanje etiopatogeneze retkih bolesti kao i uvođenje i definisanje novih terapijskih shema i lekova koji su u velikoj meri popravili kvalitet i očekivanu dužinu života ovih bolesnika, postavljaju novi zahtev pred medicinske radnike i zajednicu u celini ne bi li se ovim pacijentima pružila nova šansa.

Fabrijeva bolest (FB) je tipičan predstavnik retkih bolesti koja danas ima mnogo optimističniju prognozu nego ranije, pre svega zahvaljujući uvođenju enzimskih substitucione terapije i razvoju bolje kliničke, biohemijske i molekularne dijagnostike čime se u velikoj meri može skratiti vreme

prepoznavanja ovih bolesnika. Smatra se da je njena učestalost od 1:50 000 (1:40 000 do 1:117 000) iako su blaže forme bolesti koje se prezentuju kasnije u životu javljaju još češće(1,2)(3).

Kao poseban klinički entitet Fabrijeva bolest je prvi put opisana od strane engleskog hirurga Williama Andersona 1897. godine da bi godinu dana kasnije nemački dermatolog Johannes Fabry opisao difuzne angiokeratome kod 13 godišnjeg dečaka sa proteinurijom, po kome je i bolest dobila ime(4).

Radi se o X vezanoj naslednoj lizozomalnoj bolesti deponovanja u čijoj je osnovi deficijencija lizozomalnog enzima alfa galaktozidaze (AGAL-A) odgovornog za hidrolizu galaktoza rezidua sfingolipida zbog čega se isti (pre svega globotriazilceramid, galabiozil ceramid i globotriazilsfingozin, sfingozin 1 fosfat) nakupljaju u brojnim ćelijama i tkivima(4). Posledično nastaju progresivna tkivna i organska oštećenja koja su najčešće posledica promena na

endotelu i glatkim-mišićnim ćelijama mikrocirkulacije, kao i nakupljanju metabolita sfingolipida u ćelijama srca, bubrega, rožnjači, pankreasu, crevima, plućima, pankreasu i raznim varijetetima nervnih ćelija kako centralnog tako i perifernog nervnog sistema(5).

Interesantno je da ne postoji korelacija genetskog defekta, rezidualne enzimske aktivnosti alfa galaktozidaze (AGAL-A), količine deponovanih sfingolipida i težine kliničke slike. Takođe je interesantna veza sfingozin 1 fosfata sa hipetrofijom srca i lezijama bele mase mozga. Velika varijabilnost fenotipa opisana kod osoba sa istom genetskom mutacijom koja su iz iste familije ukazuje na svu kompleksnost korelacije genotip-fenotip. Ovo se objašnjava efektom drugih gena modifikatora, okoline, različitim preuzimanjem enzima i njegovoj intraćelijskoj lokalizaciji kao i naknadnom aktivacijom drugih patogenetskih mehanizmima kao posledica nakupljanja patološkog lipidnog substrata, pre svega inflamacije, fibrozi, apoptozi, oskidativnom stresu, citokinskim signalnim mehanizmima i faktorima rasta. Smatra se i da povišene vrednosti HDL holesterola koje se često sreću kod nekih bolesnika sa FB imaju kardioprotektivni efekat(6).

Kao primer gore navedenog opisani su slučajevi hemizigotnih bolesnika sa nemerljivom aktivnošću AGAL-A ali bez jasnih kliničkih konsekvenci do mlađeg odraslog doba, ali i slučajevi heterozigotnih ženskih osoba sa skoro normalnom aktivnošću AGAL-A-A i značajnim organskim promenama.

Ono što je nesumnjivo jeste da su promene na srcu najranije i najekstenzivnije, dok je jetra organ sa skoro nedirnutom funkcijom što se objašnjava većim metaboličkim efektom patoloških depoa sfingolipida na terminalno diferentovane ćelije (poput kardiomiocita) u odnosu na njihov efekat na tkiva i ćelije koja se brzo obnavljaju. Jedna od mogućnosti koja se takođe navodi jeste i da biološki aktivni intermedijerni metaboliti kao na primer sfingozin 1 fosfat pogoršavaju kardiovaskularno remodelovanje u odgovoru na promene u Gb3 nivoa. Druga mogućnost je da Gb3 a posebno lizo-Gb3 može imati proinflamatorni provocirajući efekat na intesticijalnu fibrozu i apoptozu miocita koja se reflektuje na povišene vrednosti visoko senzitivnog troponina. Pokazano je da lizo-Gb3 inhibiše sintezu AGAL-A i dovodi do proliferacije glatkih mišićnih ćelija što dovodi do zadebljanja arterija kao i da visoke vrednosti ovog biomarkera korelišu sa fenotipom kalsične bolesti a niže vrednosti sa fenotipom(5).

### Kliničko ispoljavanje

Bez obzira na relativno kompleksnu korelaciju genotip-fenotip, vreme kliničkog ispoljavanja bolesti i težina zahvaćenosti organa u najvećoj meri ipak zavise od rezidualne enzimske aktivnosti (potrebno je da enzimska aktivnost AGAL-A bude između 10 do 15 % normalne aktivnosti da bi se bolest ispoljila).

Najčešći simptomi bolesti u detinjstvu su fabrijeve krize, hronična akroparestezija, smanjeno znojenje i gastrointestinalne tegobe(7,8).

Treba reći da se uprkos ovim kardinalnim i veoma specifičnim znakovima bolesti koji se javljaju još u najranijem uzrastu, bolest još uvek u najvećem broju slučajeva dijagnostikuje prilično kasno, a najčešće krajem treće decenije života(9).

Smatra se da pedijatri u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i pedijatri subspecialisti oftalmolozi, neurolozi, genetičari, kardiolozi, dermatolozi i reumatolozi trebaju biti upoznati sa Fabrijevom bolešću i njenim kliničkim karakteristikama, a kako bi na vreme prepoznali njene znake(10).

Kod klasične forme FB, se najčešće najranije opisuju se neuropatski bolovi angiokeratomi po koži, digestivne smetnje, hipohidroza i nepodnošenje toplote. Ukoliko se "Fabrijeva" etiologija neuropatskog bola na vreme ne prepozna on vremenom slabi i može se prevideti dok ostali simptomi perzistiraju(11).

Neuropatski bolovi se najčešće javljaju u vidu hroničnih intermitentnih parestezija (utnulost ili osećaj žarenja) ili bolnih epizoda (Fabrijeve krize) koje počinju u stopalima i šakama i šire se proksimalno Vidi sliku .



Slika 1. Fabrijeva kriza.

Picture 1: Fabry crisis

Oni mogu početi već u 4 godini života (prosečna starost javljanja je 10 godina), traju različito, od nekoliko minuta do nekoliko nedelja a najčešće su uzrokovani stresnim događajima, hladnoćom, zamorom i toplotom i objašnjavaju se hipohidrozom koja ne dozvoljava oslobađanje suviše toplote i nastankom bola. Kod devojčica se parestezije načešće sreću u adolescenciji.

Jedna četvrtina dece navodi samo bolove u zglobovima pri čemu ne navodi parestezije. Uz često prisutnu povišenu temperaturu i sedimentaciju ona se često pogrešno dijagnostikuje kao reumatska groznica tako da dečiji kardiolozi trebaju imati u vidu i ovu mogućnost(12).

Uprokos svojoj upornosti, akroparestezije u dece sa nedijagnostikovanom FB se često zamenjuju sa bolovima rasta jer je fizički pregled u odsustvu kožnih promena većinom uredan ili se njihova etiologija objašnjava virusnom etiologijom, gihtom, cirkulatornim problemima ili ravnim stopalima. Često se proglašavaju i kriptogenim ili psihogenim a kod odraslih kao posledica reumatizma(12-14). Hronični karakter bolova nekad dovodi i do pojave suicidalnih ideja u dece(15) . Za razliku od nesteroidnih antiinflamatornih lekova koji su prilično neefikasni u terapiji bolnih Fabrijevih kriza neki antiepileptici poput

karbamazepina, gabapentina i difenhidantoina imaju odličan efekat(16). Kao što je prethodno rečeno, vremenom se intenzitet bolova smanjuje a učestalost bolova proređuje.

Jedno od objašnjenja etiologije neuropatskog bola kod FB jeste da je on rezultat nakupljanja sfingolipida u perifernim nervnim vlaknima i akumulacije i maldistribucije natrijumovih kanala oštećenih aksona što dovodi do povećane mehaničke ekscitabilnosti i ponavljane nervne ekscitacije(17).

Skoro svi pacijenti sa klasičnom formom FB razvijaju angiokeratome ili teleangiektazije koje obično počinju od 5 do 13 godine i opisuju se kao male diskretno uzdignute purpurno crvene teleangiektazije koje ne izbeležuju na pritisak i mogu se naći najčešće u predelu između pupka i kolena ali i na svim drugim mestima uključujući mukoza i konjunktive Vidi sliku 2.(18,19).



**Slika 2.** Angiokeratomi na trupu kod FB

**Picture 2.** Angiokeratomies on the trunk in FB

One postaju izraženije godinama i oko 10 % do 35 devojčica nosioca mutacije razvija angiokeratome u adolescenciji. Angiokeratomi su tipičan ali ne i patognomoničan znak FB i moraju biti takođe sagledani u sklopu diferencijalne dijagnoze drugih uzroka angiokeratoma u dece. Isti se mogu sresti i kod drugih lizozomalnih bolesti što takođe treba uzeti u obzir. Tipično su lokalizovani na donjoj polovini trupa, genitalnoj regiji ali se mogu naći i na šakama oko usana i umbilikusa.

Cornea vernicillata (karakteristične zlatno sive i vrtložaste opacifikacije rožnjače) koje ne ugrožavaju vid). Ovaj nalaz je prisutan veoma rano kod, (opisan je kod šestomesečnog odojčeta) a nalazi se praktično kod svih svih hemizigotnih i u skoro 70 procenata heterozitnih osoba. To je jedan od razloga zašto se nekada preporučuje rutinski skrining na Cornea vernicillata kod sve dece prilikom odlaska na sistematski oftalmološki pregled Vidi sliku 3.(20)-(21).

Digestivne smetnje se po podacima iz registra dece sa FB javljaju u skoro četvrtine dečaka i 11 % devojčica u adolecenciji, a po nekim studijama u oko polovine dece sa FB.

Najčešće se opisuju bolovi u stomaku, dijareja (najčešće postprandijalna) opstipacija ili nadimanje i u skoro 90 procenata slučajeva su udružene sa akroparestzijama što olakšava prepoznavanje FB (22,23).



**Slika 3.** Cornea vernicillata (karakteristične zlatno sive i vrtložaste opacifikacije rožnjače)

**Picture 3.** Cornea vernicillata

Zato je nekada važno ciljano postaviti pitanja na postojanje ovakve asocijacije. Opisani su i intenzivni bolovi u abdomenu sa slikom apendicitisa, a mnoga deca sa digestivnim smetnjama imaju i slabije napredovanje u težini(16). Najčešće navođeni patofiziološki mehanizam u njihovoj osnovi su autonomna disfunkcija odgovorna za motilitet želuca, vaskulopatija koja zahvata splahičnu cirkulaciju i sekundarna tkivna inflamacija(24). Taloženje glikosfingolipida u enteričkim neuronima i ganglijama submukoze i mijenteričnog pleskusa kao i u endotelu i glatkim mišićnim ćelijama na kraju dovodi do ishemijskih oštećenja kojim odgovaraju patološki korelati. Treba napomenuti da ova deca često "slabo napreduju" u težini a bolest se može manifestovati i akutnim bolom u stomaku koji se često meša sa slikom "akutnog zapaljenja slepog creva" (25).

Smanjeno znojenje ili osetljivost na toplotu ili hladnoću, lako zamaranje takođe spadaju u rane simptome klasične FB.

Proteinurija i albuminurija su obično prva indikacija renalne disfunkcije, a albuminurija se najčešće detektuje tokom kasnijeg detinjstva i adolescencije i predstavlja najraniji laboratorijski marker bubrežnog oštećenja. Progresivna renalna insuficijencija u starijih osoba je najranije opisana kod 16 godišnjeg dečaka(26,27).

Tinitus, vertigo, zamor i angiokeratoma su prisutni u preko 40 % dece i javljaju su u istoj učestalosti i kod devojčica i dečaka iako je početak javljanja simptoma obično 2 do 5 godina kasnije u devojčica u odnosu na dečake(24).

Ono što je najčešći kardiološki nalaz kod dece jeste porast indeksa miokardne mase (LVMI) iznad 75 % percentila kod sve dece sa FB, česta slika prolapsa MV "stiff mitral valve", česta prava hipertrofija leve komore (>51g/m<sup>2.7</sup>) redukcija varijabilnosti srčane frekvencije. Od poremećaja ritma najčešće se navode sinusna bradikardija, ektopični ritam i pretkomorske ekstrasistole. Ono što je karakteristično za hipertrofiju srca pacijenata sa FB jeste endijastolni dijametar

leve komore koji normalan a hipertrofija srčanog mišića uniformna. Interesantno je da u studiji Kampmanna i sar kod dece nisu registrovane često opisivane EKG izmene kod odraslih u smislu promene u dužini PQ I QRS intervala(28). Pokazano je i da srce može biti i jedini zahvaćen organ kod hemizigotnih muškaraca sa genskom mutacijom kao i kod heterozigotnih žena sa skoro normalnom enzimskom aktivnošću i odsustvom sistemskih znakova. Tada su drugi karakteristični simptomi posebno akroparestezije znatno ređi.

Binarni izgled endokarda koji je posebno karakterističan ehokardiografski nalaz kod Fabri pacijenata i koji se objašnjava podvajanjem endokarda i subendokarda depovima glikolipida okruženih endotelnim i mišićnim ćelijama, još uvek nije opisan u dece kao i promene na tkivnom doppleru koje bi ukazale na značajno smanjenje dijastolnih i sistolnih brzina. U slučaju sumnje na FB deteta može uraditi i kardiološki (uključujući i ehokardiografski) pregled roditelja ne bi li se uočile neke karakteristične abnormalnosti kod njih.

### Dijagnoza i terapija bolesti

U kliničke svrhe aktivnost AGAL-A se najčešće određuje u proteinskom ekstraktu ili izolatu perifernih leukocita kao i u punoj krvi i osušenoj kapi krvi i plazmi Slika 4.



**Slika 4.** Izgled kartice za uzorkovanje suve kapi krvi u slučaju sumnje na FB.

**Picture 4.** Paper card for dry blood droplet analysis in a suspicious FB

Nakon inicijalnih biohemijskih analiza i postavljene sumnje na FB se obično se radi genetska analiza kako bi se definitivno postavila dijagnoza bolesti.

Što se tiče farmako-terapije ona je usmerena prvenstveno ka minimiziranju oštećenja organa jer je u slučaju uznapredovale bolesti njena efikasnost prilično mala i enzimaska substituciona terapija (EST) jeste trenutno terapija sa najviše kliničkih benefita za ove pacijente.

Uprokos manjku studija koje ukazuju na koristi prestanka pušenja, unapređenje fizičke aktivnosti i optimalnu terapiju tradicionalnih riziko faktora uključujući dislipidemiju, hipertenziju i dijabetes treba obratiti pažnju i na smanjenje ovih riziko faktora. Postoje dokazi da striktna kontrola krvnog pritiska može biti korisna u usporavanju progresije hipertrofije leve komore (LVH) sa lekovima iz grupe inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima kao lekovima prvog

izbora uz prisustvo renalne insuficijencije. Simtomi SI, angine i aritmije su češći u uznapredovalim stadijumima bolesti i mogu se teško kontrolisati.

Prošlo je nešto blizu 3 decenije od otkrića prave etiologije Fabrijeve bolesti (deficit AGAL-A 1967. god) do uvođenja enzimske substitucione terapije. Danas su dostupna dve formule alfa galktoizdaze: AGAL-Asidase-alpha (ReplAGAL-A®, Shire Human Genetic Therapies, Lexington, MA) i algasidase beta (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme, Cambridge, MA), koje su dostupne(29).

Ono što treba reći je da ne postoji razlika u terapijskoj efikasnosti obe enzimske forme dok se njena efikasnost najviše pokazala u regresiji bubrežnih oštećenja dovodeći do usporenja pada stepena glomerulane filtracije i proteinurije(30). Smanjenje miokardne mase se takođe navodi kao efekat terapije, iako abnormalnosti zalistaka i sprovođenja perzistiraju.

Vezano za neuropatski bol, efekat je takođe skroman i većina pacijenata zahteva analgeziju.

Ipak najveći benefiti ERT se mogu videti kod onih pacijenata koji još nisu razvili definitivna oštećenja ciljnih organa, zbog čega je pravovremeno prepoznavanje ovih pacijenata od velikog socio-medicinskog značaja. Prisustvo proteinurije, kompromitovane bubrežne funkcije i srčane fibroze u vreme terapije je udruženo sa progresijom bolesti uprkos enzimskoj substitucionoj terapiji(31).

Od skora se kao potencijalna zamena za EST pominje terapija micalastatom (Amicus Therapeutics, USA) koji je novi mali molekul - farmakološki haperon (oralna haperonska terapija) koji se reverzibilno vezuje za aktivno mesto na AGAL-A čime a u isto vreme potencira stvaranje funkcionalnih enzimskih formi(32). Svi pacijenti sa FB koji imaju podložnu mutaciju mogu biti razmatrani za terapiju micalastatom, a mali broj studija pokazuje njegovu efikasnost u redukciju miokardne mase.

### Zaključak

Zašto je Fabrijevu bolest tako teško dijagnostikovati. Pre svega zato što lekari veoma retko misle na ovaj klinički entitet uprkos često prisutnim karakterističnim simptomima. Ključ za njeno prepoznavanje je pre svega svet lekara o FB kao zasebnom kliničkom entitetu kao i identifikacija i pravilna interpretacija ranih kliničkih simptoma i znakova FB uz detaljno uzetu familijarnu anamnezu. Generalno se ovo odnosu na sve retke bolesti u pedijatriji(33).

Kako su efekti davanja EST najveći kada se terapija započne na vreme, rano prepoznavanje FB u (još u detinjstvu) u najvećoj meri daje šansu ovim bolesnicima da izbegnu sve neželjene komplikacije bolesti i imaju što kvalitetniji i duži životni vek.

### Literatura

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(9):641-59.
2. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis,

- management, and enzyme replacement therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2003. 18;138(4):338-46
3. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1):31-40.
  4. Zarate Y a., Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9647):1427–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61589-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61589-5)
  5. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(2):148-153
  6. Stepien KM, Hendriksz CJ. Lipid profile in adult patients with Fabry disease - Ten-year follow up. *Mol Genet Metab Reports*. 2017; 13;13:3-6
  7. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 26;105(8):2812-7
  8. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007. 20;146(6):425-33.
  9. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genetics in Medicine*. 2016. 18, pages1181–1185(2016)
  10. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez J V., Lopez-Suarez OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(8):1075-1081
  11. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric fabry disease. *Pediatrics*. 2005; 115(3):e344-55
  12. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Ceres G, Martinez P, et al. Misdiagnosis in Fabry Disease. *J Pediatr*. 2010;156(5):828–31.
  13. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, Aerts JMFG, Dingemans KP, Hollak CEM. Misdiagnosis of Fabry disease: Importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):575–7.
  14. Zizzo C, Colomba P, Albegiani G, Gallizzi R, Iemolo F, Nuzzo D, et al. Misdiagnosis of familial Mediterranean fever in patients with Anderson-Fabry disease. *Clin Genet*. 2013;
  15. Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, Matovina LZ, Bašić Kes V. Neurologic complications of Anderson-Fabry disease. *Acta Medica Croat*. 2018; 83(6):576-81
  16. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in fabry's disease response to metoclopramide. *Nucl Med Commun*. 1998; 19(9):887-91
  17. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurology*. 2011. 27;11
  18. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarra M, et al. Angiokeratoma: Decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *British Journal of Dermatology*. 2012. 166(4):712-20.
  19. Choudhury S, Meehan S, Shin HT. Fabry disease: An atypical presentation. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22(4):334-7
  20. Spada M, Enea A, Morrone A, Fea A, Porta F. Cornea verticillata and fabry disease. *J Pediatr*. 2013; 163(2):609
  21. 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
  22. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease: So important, yet often neglected. *Clinical Genetics*. 2016. 89(1):5-9
  23. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(12):1447-53
  24. Pensabene L, Sestito S, Nicoletti A, Graziano F, Strisciuglio P, Concolino D. Gastrointestinal symptoms of patients with Fabry disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:9712831
  25. El-Shahawy MA, Mesa C, Koss M, Campese VM. A 19-Year-Old Female with fever, acroparesthesia, and progressive deterioration of renal function. *Am J Nephrol*. 1996;
  26. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, Mauer M, Bichet DG. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with fabry disease. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. 5(2):365-70
  27. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(5):767-76
  28. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008; 97(4):463-9
  29. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med*. 2001; 5;345(1):9-16
  30. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008; 94(3):319-25
  31. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One*. 2017; 1;12(8):e0182379
  32. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivetto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. 2020; 131(1-2):219-228
  33. Bjelakovic B, Pejic L, Parezanovic V. Vomiting as the initial clinical presentation of myocardial infarction in children with anomalous left coronary artery from the pulmonary trunk. *Turk J Pediatr*. 2008 Sep-Oct;50(5):476-9

Primljeno/Received: : 27.03.2021

Prihvaćeno/Accepted: 18.04.2021.

**Correspondance to:**

Prof. Bojko Bjelaković

Klinika za interne dečije bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Zorana Djindjica 48 , 18000 Niš, Srbija

Telefon: +381 65 20 83 321

e-mail: [bojko968@gmail.com](mailto:bojko968@gmail.com)