

Un caso di sindrome di Anderson-Fabry: approccio multidisciplinare per diagnosi e follow up

Nefrologo in corsia

Zito Anna¹, De Pascalis Antonio¹, Armeni Annarita¹, Ria Paolo¹, Barbarini Leonardo², Caggiula Marcella², My Filomena², Barbarini Silvia³, Trianni Giorgio², Napoli Marcello¹

¹Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

²Unità Operativa Neurologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

³Unità Operativa Nefrologia e dialisi, Fond. Pol. A. Gemelli, Roma



Anna Zito

Corrispondenza a:

Zito Anna,

UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Vito Fazzi,

73100 Lecce, Italia

Tel 347 5842910

E-mail: annavelvet84@gmail.com

ABSTRACT

La malattia di Fabry (anche nota come malattia di Anderson-Fabry, angiocheratoma corporis diffusum, angiocheratoma diffuso) è una rara tesaurismosi legata al deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A, necessario al catabolismo fisiologico dei glicosfingolipidi.

Le manifestazioni cliniche ad essa correlate hanno carattere multisistemico e configurano una patologia degenerativa e disabilitante, il cui approccio richiede una stretta collaborazione specialistica pluridisciplinare.

Attualmente, il rinnovato interesse nei confronti di tale condizione morbosa è mirato alla necessità di fornire una diagnosi precoce, al fine di avviare la terapia enzimatica sostitutiva e rallentare o evitare l'instaurarsi di un danno d'organo irreparabile. Per tale ragione, diventa indispensabile il sospetto diagnostico, che nasce dall'attenta osservazione e ricerca dei sintomi, unitamente all'anamnesi e alla valutazione clinica complessiva del paziente.

PAROLE CHIAVE: malattia di Fabry, alfa galattosidasi, glicosfingolipidi, terapia enzimatica sostitutiva

ABSTRACT

Fabry disease (also known as Anderson-Fabry disease, angiocheratoma corporis diffusum, diffuse angiocheratoma) is a rare tesaurismosis linked to the deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A, required for the physiological catabolism of glycosphingolipids.

The related clinical signs show a multisystemic feature and define a degenerative and disabling pathology, whose approach requires a close multidisciplinary specialist collaboration.

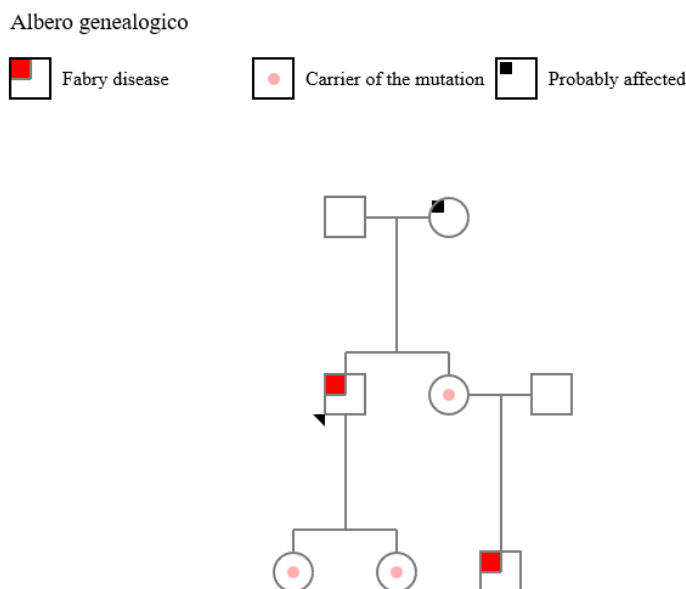
Currently, the renewed interest in the disease is aimed at the need to provide an early diagnosis, in order to early begin the enzyme replacement therapy and to slow down or avoid the establishment of irreparable organ damage. For this reason, the diagnostic suspicion becomes crucial and arises from the careful observation and research of the symptoms, together with the anamnesis and the overall clinical evaluation of the patient.

KEYWORDS: Fabry disease, alpha-galactosidase, sphingolipids, enzymatic replacement therapy

CASO CLINICO

Riportiamo il caso di un paziente di 47 anni, portatore di fattori di rischio per vasculopatia (BMI >35, dislipidemia, fumo, ipertensione arteriosa) e in follow up per insufficienza renale cronica stadio IIIa secondo NKF/KDOQI (sCr 1,3 mg/dL con eGFR 65 mL/min/1,73 mq sec. MDRD), ACR grado A2 (150 mg/g) confermate in più determinazioni successive nell'arco di sei mesi. L'ecografia renale non rivelava alterazioni degne di nota. In precedenza, non era stato possibile effettuare una diagnosi istologica avendo il paziente rifiutato di sottoporsi a biopsia renale. A seguito di un episodio lipotimico occorso durante la notte, questi veniva condotto in Pronto Soccorso e sottoposto ad esame TAC che evidenziava un'area emorragica a sede tipica nel braccio posteriore della capsula interna sinistra. Si associava un quadro di ipertensione arteriosa severa refrattaria alla terapia farmacologica. L'ecocardiogramma descriveva una condizione di ipertrofia ventricolare sinistra in presenza di buona funzionalità sistolica del ventricolo e frazione di eiezione del 70%. Nei giorni successivi, durante la degenza nella Terapia Intensiva- Unità Stroke di Neurologia, il paziente veniva sottoposto a valutazioni multispecialistiche da parte del nostro team di lavoro specializzato nel campo delle malattie rare. Nel sospetto di sindrome di Fabry, si avviavano dosaggio enzimatico e test genetico, che indicavano, rispettivamente, una riduzione dell'attività enzimatica di circa il 30% e la presenza di una mutazione patogenetica nota (c.376A>G). Si avviava, pertanto, terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi alfa e si informava il paziente del rischio di trasmissibilità della mutazione. Per tale ragione, si procedeva allo screening genetico dei componenti della famiglia, con riscontro della mutazione nella sorella del probando, nel figlio e nelle nipoti (figlie della sorella) (Figura 1).

Figura 1. Albero genealogico del probando.



Attualmente sono in corso gli approfondimenti clinico-laboratoristico-strumentali multispecialistici atti ad individuare segni di malattia anche nei familiari portatori di mutazione.

INTRODUZIONE

La malattia di Fabry (numero OMIM 301500) è una patologia genetica legata all'X a carattere recessivo, conseguente a mutazione del gene, che conduce all'accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) all'interno dei lisosomi ed è responsabile di una complessa cascata di eventi cellulari in tutti i tessuti e organi (1).

L'incidenza annuale è di 1/80.000 nati vivi, e, considerando le varianti a esordio tardivo, la prevalenza si attesta intorno a 1 caso ogni 3.000 abitanti, con distribuzione in tutti i gruppi etnici (2, 3).

Poiché il danno che deriva dall'accumulo dei glicosfingolipidi coinvolge più organi vitali, causando una malattia multisistemica, il quadro clinico comprende un esteso spettro di sintomi, che varia dalle forme generalmente più lievi nelle femmine eterozigoti (con ogni probabilità grazie al fenomeno della lionizzazione, ovvero l'inattivazione del cromosoma X), ai casi gravi nei maschi emizigoti, che possono non conservare alcuna attività residua dell'alfa-galattosidasi A (4).

Gli studi effettuati finora hanno rivelato come incidenza e prevalenza delle malattie da accumulo lisosomiale siano maggiori di quanto ritenuto in passato e come siano diffuse le forme ad esordio tardivo. Da questo punto di vista, l'impatto clinico ed epidemiologico di tali patologie non ricade soltanto nella medicina pediatrica, ma anche e soprattutto in quella dell'adulto.

La diagnosi effettuata attraverso programmi di screening familiari e di popolazioni a rischio può consentire di avviare precocemente la terapia, evitando l'insorgere di un danno d'organo a carattere irreversibile. Le esperienze nel campo degli screening di tali patologie ne confermano fattibilità e utilità (5).

GENETICA E MECCANISMI DI MALATTIA

Finora sono state identificate oltre 600 mutazioni a carico del gene codificante per l'alfa-galattosidasi A, nella regione cromosomica Xq21.3-22. La maggior parte di esse è definita "privata" (famiglia-specifica); si tratta di mutazioni puntiformi, alterazioni dello splicing, delezioni, traslocazioni e riarrangiamenti genici complessi. Ne deriva una riduzione dell'attività enzimatica nei leucociti periferici al di sotto del 25-30% rispetto ai controlli sani (4, 6, 7).

Come già accennato, il grado di mosaicismismo tra cellule sane e affette in relazione al diverso grado di inattivazione del cromosoma X (processo di lionizzazione), che è tessuto-specifico, condiziona un'ampia variabilità nell'attività enzimatica residua, e conseguentemente, nel danno d'organo. Un'elevata percentuale di femmine eterozigoti manifesta segni e sintomi che spaziano da forme lievi a molto severe, sovrapponibili a quelli presenti nei maschi affetti (8).

Un assetto genetico così variegato si riflette anche nelle difficoltà diagnostiche. Mentre nei maschi emizigoti si dimostra un deficit marcato dei livelli enzimatici sierici o leucocitari, nelle femmine eterozigoti le analisi enzimatiche risultano spesso inconcludenti a causa dell'inattivazione casuale del cromosoma X, rendendo perciò necessario per la diagnosi il test molecolare (genotipizzazione) (4, 8).

L'accumulo intra-lisosomiale di glicosfingolipidi, in particolare di globotriaosilceramide, interessa in maniera predominante le cellule endoteliali, favorendo la proliferazione della muscolatura liscia. La storia naturale della malattia è legata ad una serie di alterazioni consequenziali: in primis, processi cellulari, in cui l'accumulo intracellulare provoca disfunzione del lisosoma e conseguente danno e/o morte cellulare; seguono processi secondari di malattia, definiti da disfunzione e necrosi

tissutale, che, reiterati e amplificati, conducono insufficienza d'organo o a eventi irreversibili (sia acuti, sia ripetuti nel tempo) (9, 10).

Si tratta di una patologia multisistemica, causa di sintomi neurologici, cutanei, renali, cardiovascolari, cocleo-vestibolari e cerebro-vascolari, con conseguente variabilità prognostica. La stessa età di esordio è differente da un paziente all'altro, come anche la velocità di progressione della malattia. In base alle caratteristiche individuali, sono stati identificati tre fenotipi: classico (meno dell'1% di attività enzimatica residua, nel paziente di sesso maschile); variante cardiaca (attività enzimatica 1-10%, preminente coinvolgimento cardiaco); nel sesso femminile (ampia variabilità clinica) (4).

MANIFESTAZIONI CLINICHE IN ETA' PEDIATRICA

Generalmente, l'insorgenza della malattia di Anderson-Fabry avviene in età infantile e l'impatto che le sue manifestazioni cliniche esercitano su qualità di vita e rendimento scolastico è gravoso, tanto da poter limitare le attività quotidiane del bambino affetto.

In genere, si verifica un interessamento progressivo del sistema nervoso autonomo. Compaiono acroparestesie e crisi episodiche o condizioni croniche di dolore neuropatico periferico, associate ad aumentata eccitabilità dei nervi periferici di mani e piedi, scatenate da esercizio fisico, febbre o variazioni climatiche e spesso erroneamente ritenute di origine reumatica (11).

Può avvenire che l'elettromiografia, impiegata per studiare le grandi fibre mieliniche, non rilevi anomalie, poiché ad essere interessate sono prevalentemente le fibre nervose di piccolo calibro.

Altri sintomi sono rappresentati da anidrosi e ipoidrosi, con conseguente intolleranza agli estremi di temperatura ambientale per compromissione della normale sudorazione.

Si riscontrano frequentemente angiocheratomi cutanei (macule o papule rosso-violacee distribuite in gruppi simmetrici fra ombelico e ginocchia, che non schiariscono alla digitopressione) e opacità corneali spiraliformi di colore giallastro ("cornea verticillata", in tutti i pazienti maschi e in più del 70% delle femmine), talvolta associati a vasculopatia con tortuosità dei vasi retinici (12, 13).

Le lesioni oculari sono solitamente asintomatiche, ma un'intervenuta occlusione dell'arteria retinica centrale può indurre cecità (14).

Le manifestazioni gastrointestinali (dolore, diarrea, senso di sazietà precoce) mimano, talvolta, una colica renale o un'appendicite e sono state associate a svariate anomalie del tratto gastrointestinale, fra cui neuropatia autonoma dei gangli nel plesso di Meissner, perdita del riflesso gastro-colico, attenuazione dell'haustum coli (15).

E' comune la presenza di vertigini, tinnito e perdita acuta unilaterale dell'udito (16). Inoltre, in molti casi, si rileva ritardo della crescita, con lievi segni di coinvolgimento muscolo scheletrico (anomalie del tronco, brachidattilia e clinodattilia) e facies caratteristica: rotondità periorbitale, angolo nasale pronunciato, volto scavato, prognatismo (17).

Durante l'infanzia, non si riscontrano, solitamente, manifestazioni a carico di rene, cuore o del circolo cerebrale; tuttavia, le biopsie renali testimoniano l'accumulo di GL-3 e l'esame del sedimento urinario con microscopio a luce polarizzata evidenzia globuli lipidici birifrangenti "a croce di Malta" e cellule tubulari, associati a microalbuminuria e ridotta capacità di concentrazione urinaria (18).

LA SINTOMATOLOGIA NELL'ADULTO

In aggiunta a quelle a comparsa in età pediatrica, le manifestazioni cliniche ad esordio tardivo (in particolare nel corso della terza e quarta decade di vita) che condizionano maggiormente morbilità e mortalità comprendono:

- interessamento renale (trattato diffusamente più avanti);
- manifestazioni cardiache: ipertrofia del ventricolo sinistro tipicamente concentrica, miocardiopatia ischemica, lesioni valvolari (in primis insufficienza mitralica), anomalie di conduzione e aritmie, disfunzione diastolica e scompenso cardiaco (19, 20);
- coinvolgimento neurologico: disturbi cerebrovascolari (21);
- sordità ad insorgenza acuta o cronica.

L'aspettativa di vita dipende dal grado di interessamento degli organi; come già discusso, gli uomini, possedendo solo un cromosoma X, sono maggiormente colpiti. Di sostanziale importanza per ridurre la sintomatologia e contrastare la progressione di malattia è la precoce somministrazione della terapia enzimatica sostitutiva, alla quale affiancare le specifiche terapie d'organo (22).

IL COINVOLGIMENTO RENALE E LA SINDROME CARDIO-RENALE DI TIPO V

L'interessamento renale rappresenta un evento decisivo nella storia naturale del paziente con malattia di Fabry poiché ne influenza pesantemente morbilità e mortalità (23).

Nella forma classica (tipicamente, maschio emizigote), l'esordio della nefropatia è giovanile ed è associato a microalbuminuria e proteinuria, con evoluzione verso l'insufficienza renale cronica V stadio K/DOQI nella terza-quarta decade di vita.

Nella femmina eterozigote, il fenomeno della lyonizzazione determina eterogeneità anche nel fenotipo renale (dall'assenza di segni e sintomi alla forma classica, pur essendo più frequenti esordio tardivo e progressione lenta).

Fra i dati laboratoristici da considerare rientrano:

-esame delle urine: segni di disfunzione tubulare (isostenuria, aminoaciduria, glicosuria, acidosi tubulare renale);

-sedimento urinario: lipiduria (presenza di goccioline lipidiche e di corpi grassi ovalari, che alla microscopia a contrasto di fase con luce polarizzata assumono il caratteristico aspetto "a croce di Malta" e alla microscopia elettronica mostrano una struttura lamellare concentrica); cellule epiteliali tubulari renali contenenti vacuoli lipidici evidenziati alla colorazione di Papanicolau o all'immunoistochimica con anticorpi anti-Gb3); podociti (il cui riscontro è indicatore di una glomerulopatia in fase di attività);

-alterazioni dei parametri di funzione renale (azotemia, creatininemia, uricemia, mGFR, eGFR).

Sin dalla seconda decade di vita compaiono microalbuminuria e proteinuria, che, con meccanismo assimilabile alla nefropatia diabetica, favoriscono la progressione della nefropatia. La proteinuria si incrementa nel tempo e si associa a difetti della funzione tubulare. Lo stato iniziale di iperfiltrazione lascerà progressivamente il posto all'insufficienza renale cronica conclamata, con evoluzione verso l'uremia terminale in quarta-quinta decade (24, 25);

La biopsia renale consente di stadiare il danno e valutare l'eventuale sovrapposizione di altre glomerulopatie (glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, nefrite lupica e glomerulonefrite

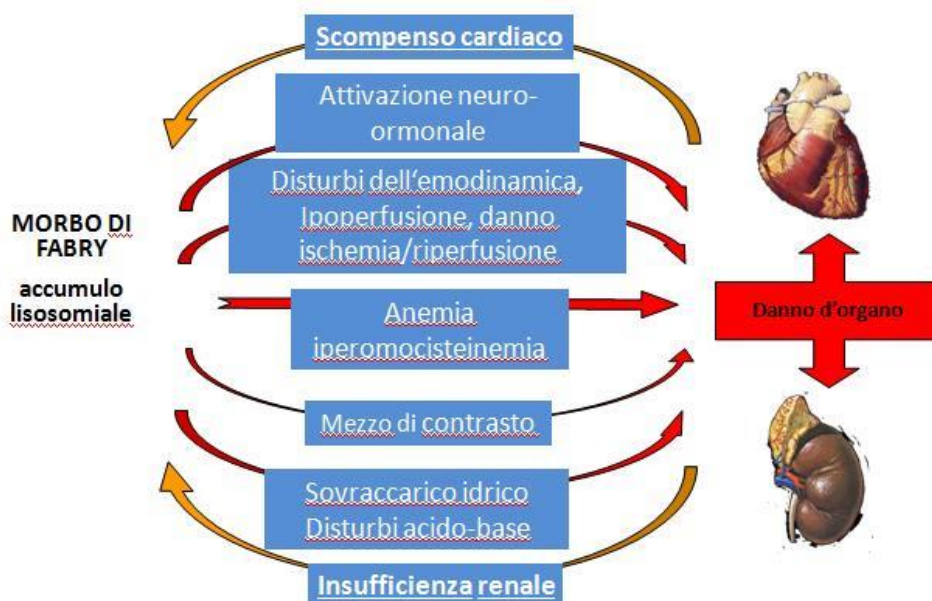
proliferativa extracapillare).

In effetti, l'istopatologia renale permette di verificare l'entità e l'estensione dell'accumulo di Gb3 nelle cellule glomerulari mesangiali, interstiziali, mesangiali e podocitarie; si evidenzia vacuolizzazione podocitaria (in microscopia ottica) corrispondente ad inclusioni lamellate visibili in microscopia elettronica e successiva perdita cellulare (di entità variabile con la proteinuria). Il danno è precoce e si estende in sede glomerulare, tubulare e vascolare (cellule endoteliali e cellule muscolari lisce delle arteriole). Le lesioni istologiche presenti nelle femmine eterozigoti appaiono assimilabili a quelle dei maschi affetti (26).

In corso di malattia di Fabry, accanto al danno d'organo renale e cardiaco indotto in maniera indipendente dal deposito intracellulare di globotriasosilceramide, si sviluppa, nel corso del tempo, una vera e propria sindrome cardio-renale di tipo V, definita da meccanismi di organ cross-talk (27, 28).

Nella genesi di una simile condizione si riconoscono alterazioni dei parametri laboratoristici (anemia, iperomocisteinemia); insulti iatrogeni legati alla fase di diagnosi della patologia (impiego del mezzo di contrasto organo-iodato e successivi depressione miocardica e danno tubulare); aritmie e sindromi coronariche acute con conseguente ipoperfusione renale; sovraccarico idrico e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico e acido-base con aggravio dell'insufficienza cardiaca cronica (Figura 2) (27).

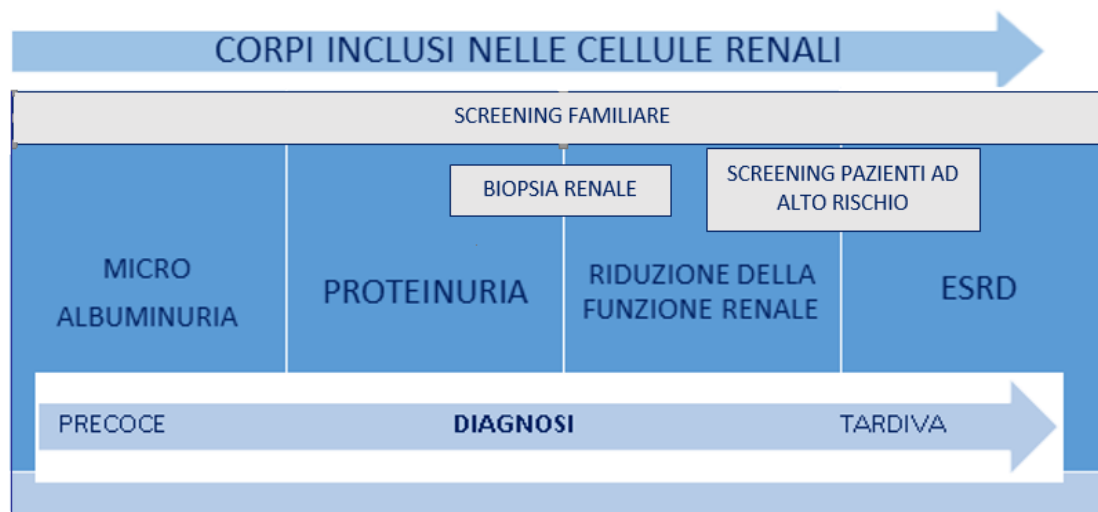
Figura 2. Meccanismi ed eventi implicati nell'innescò della sindrome cardio-renale di tipo V (modificata da: Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539).



LA DIAGNOSI

Il Nefrologo è coinvolto attivamente nella diagnosi di malattia di Fabry. Fra le principali tecniche diagnostiche, utili nei diversi stadi di interessamento renale, si annoverano la biopsia, lo screening di popolazioni ad alto rischio (pazienti con malattia renale cronica e pazienti in dialisi) e lo screening familiare (Figura 3).

Figura 3. Tappe per diagnosi e follow up nefrologici (modificata da: Vujkovic B. Fabry disease: diagnostic methods in nephrology practice. Clin Nephrol. 2017 S1;88(13):44-47).



Merito di quest'ultimo è individuare pazienti in fasi precoci di malattia, nei quali il trattamento offre speranze migliori.

La malattia di Fabry andrebbe considerata fra le diagnosi differenziali in pazienti affetti da insufficienza renale cronica senza causa accertata e quando la biopsia renale non sia stata effettuata, in particolare nei casi familiari. L'alta variabilità del fenotipo e la mancanza di familiarità in almeno il 5% dei casi condizionano una diagnosi spesso tardiva o mancata. Da qui la raccomandazione, fornita dalle linee guida, ad effettuare screening ad ampio raggio nelle popolazioni a rischio (Figura 3) (5).

Anamnesi, obiettività e clinica consentono di porre una diagnosi presuntiva della malattia. Durante l'infanzia è necessario escludere altre cause di dolore (dolori di crescita, artrite reumatoide); nell'età adulta, entrano in diagnosi differenziale patologie quali artrite reumatoide, fibromialgia, sindrome di Raynaud, sclerosi multipla.

Un ulteriore supporto viene fornito dall'anamnesi familiare, grazie a sintomi simili (o una diagnosi già accertata) manifestatisi in altri componenti della famiglia e/o precoci manifestazioni renali, neurologiche o cardiache.

La diagnosi di laboratorio nel maschio emizigote è confermata dalla dimostrazione di un deficit marcato dell'enzima alfa-galattosidasi A nei leucociti periferici (attività enzimatica inferiore del 25-30% rispetto ai controlli sani) (4).

Nella femmina eterozigote, come già sottolineato, è solitamente mandatario procedere con la genotipizzazione, poiché il fenomeno della lionizzazione fa sì che il dosaggio dell'attività enzimatica possa rientrare nei limiti della normalità (8).

E' possibile effettuare diagnosi prenatale (solo nei feti maschi per questioni etiche), tramite dosaggio enzimatico o la genotipizzazione sui villi coriali o sugli amniociti in coltura.

Lo screening biochimico su vasta scala può realizzarsi mediante analisi quantitativa fluorimetrica di attività enzimatica lisosomiale, come avviene per altre condizioni patologiche (malattie di Krabbe, Pompe, Niemann-Pick, Gaucher). Uno spot di sangue intero essiccato viene posto a contatto con il substrato; la misurazione della fluorescenza consente di valutare l'entità della reazione enzimatica

(29).

Fra i biomarcatori precoci di recente identificazione annoveriamo il dosaggio su siero e urine di Lyso-GB3, per l'identificazione di varianti atipiche di malattia e il monitoraggio della risposta al trattamento, e l'hsTNT, per la valutazione del coinvolgimento cardiaco (30).

Infine, nel morbo di Fabry, come in altre malattie lisosomiali, la proteomica fornisce una nuova possibilità diagnostica tramite la spettrometria in tandem massa, in grado di identificare, su campione ematico, l'accumulo patologico di numerose sostanze (31). I più innovativi indirizzi diagnostici sfruttano metodiche high-throughput (32).

IL FOLLOW UP

In accordo con le linee guida, il follow-up dei pazienti dovrebbe essere affidato a un gruppo di specialisti esperti nella gestione della patologia: nefrologo, neurologo, cardiologo, internista, consulente genetico ed esperto di patologie del metabolismo (33 – 35).

Il coinvolgimento renale è stato individuato nel 48-55% dei pazienti affetti, e l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale si verifica in particolare nel sesso maschile (36).

In tabella 1 sono fornite alcune delle principali indicazioni clinico-laboratoristiche per il follow up nefrologico di questi pazienti.

Tabella 1: principali chelanti del fosforo utilizzati attualmente nella pratica clinica e alcune delle loro più importanti proprietà

Esame obiettivo e misurazione pressione arteriosa	Ipertensione arteriosa: a differenza che nella nefropatia diabetica, nella malattia di Fabry l'incidenza di ipertensione arteriosa si attesta sul 30-40% dei casi (40).
Esami di laboratorio	Esame delle urine standard, sedimento urinario, proteinuria delle 24 ore (dosaggio seriato), albumin/creatinine ratio, creatininemia, azotemia, eGFR, mGFR.
Biopsia renale	Indicazioni: -proteinuria > 300 mg/24 ore; -GFR < 90 mL7min/1,73 m ² ; -maschi con esami laboratoristici suggestivi e presentazione atipica di malattia; -femmine nelle quali le manifestazioni renali costituiscono i primi segni sistemici.

Gli indicatori di danno renale più rilevanti nella malattia di Fabry consistono essenzialmente nel riscontro di microalbuminuria (>30 mg/L) e, in particolare, di una proteinuria superiore a 300 mg/24 ore e nella riduzione del GFR al di sotto di 90 mL/min/1.73 m², che pongono indicazione all'esecuzione della biopsia renale. Quest'ultima consente anche di escludere la presenza di altre nefropatie primitive (37, 38).

Il dosaggio seriato della proteinuria rappresenta un importante fattore prognostico per valutare l'andamento del danno renale e la risposta alla terapia enzimatica (39).

Gli esami e le visite di controllo sono cadenzati sulla base del quadro clinico del paziente: il follow-

up, pertanto, può essere trimestrale, semestrale o annuale. Nei casi in cui la progressione della nefropatia dalla comparsa della proteinuria fino all'insufficienza renale avanzata si dimostri molto rapida, può essere consigliato un follow-up nefrologico ravvicinato, mirato a definire la funzionalità renale, l'utilità dell'avvio di farmaci attivi sul sistema RAS e la risposta alla terapia enzimatica (40).

Inoltre, è spesso raccomandabile l'avvio precoce della terapia antipertensiva con ACE-inibitori o bloccanti il recettore dell'angiotensina, grazie all'azione antiproteinurica e all'efficacia dimostrata in associazione alla terapia enzimatica sostitutiva (41).

LA TERAPIA SOSTITUTIVA ENZIMATICA

La terapia sostitutiva enzimatica (TSE) con alfa-galattosidasi ricombinante è stata approvata in Europa nel 2001. Due farmaci hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'EMA: agalsidasi alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies, Inc.) e agalsidasi beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation). Agalsidasi alfa è sintetizzato per attivazione genica in cellule umane, mentre agalsidasi beta è un enzima ricombinante ottenuto da cellule di ovaio di criceto (42, 43, 44).

Nello stesso anno è stato istituito il Registro Internazionale della Malattia di Fabry per promuovere una migliore conoscenza della storia naturale della malattia, individuare un percorso di follow-up condiviso e valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia enzimatica (45).

La TSE si è dimostrata efficace nel ridurre l'accumulo di sfingolipidi nei tessuti, con benefici clinici sulla funzionalità cardiaca, renale e cerebrovascolare e, in una certa percentuale di pazienti, la stabilizzazione della funzione renale (46, 47, 48).

Una diagnosi precoce ed un follow up adeguato, affidati ad esperti nelle branche specialistiche di pertinenza, esercitano un impatto rilevante sulla genesi e progressione del danno tissutale, influenzando morbilità e mortalità.

L'avvio del trattamento è raccomandato precocemente nei maschi affetti e nelle femmine, già alle prime manifestazioni di malattia (33). E' necessario considerare che il frequente ritardo nella diagnosi determina un ritardato inizio del trattamento: un'analisi della Fabry Outcome Survey ha evidenziato come la progressione del danno renale in corso di TSE sia più veloce in pazienti con una funzione renale alterata al baseline (49). Studi recenti suggeriscono che i pazienti con malattia di Fabry in stadio 3 e 4 potrebbero non beneficiare della TSE; inoltre, è stato ipotizzato che la proteinuria persistente possa associarsi con una ridotta efficacia del trattamento (50, 51, 41).

Pertanto, si può dedurre che è importante iniziare precocemente la TSE, essendo gli effetti benefici su filtrazione glomerulare e creatinina serica più marcati nei pazienti con minore progressione della patologia renale.

La somministrazione dell'enzima si effettua ogni due settimane, tramite infusione endovenosa che si consiglia di eseguire in ambiente ospedaliero, perlomeno per le prime infusioni, al fine di affrontare in sicurezza eventuali effetti collaterali (reazioni acute: febbre e brivido da anticorpi IgG contro l'enzima, gestite con febbrili e antistaminici e riducendo la velocità di infusione).

Trattandosi di un deficit enzimatico cronico, la TSE prosegue per tutta la vita, allo scopo di prevenire o arrestare, per quanto possibile, il decorso progressivo e ingravescente della patologia e il danno d'organo (52).

Negli ultimi anni, si è assistito ad un notevole potenziamento delle possibilità terapeutiche nell'ambito delle malattie lisosomiali. Sono in studio terapie avanzate che comprendono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e l'impiego di piccole molecole con funzione di chaperon, in grado di fungere da stimolatrici enzimatiche e di inibire contemporaneamente la biosintesi endogena dei substrati (53).

LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

In quanto affetti da una malattia ancora considerata rara, nonostante la sempre maggior frequenza dei casi diagnosticati, i pazienti con malattia di Fabry riscontrano tuttora problematiche assistenziali trasversali, a partire dalla possibilità di ricevere una diagnosi precoce. Il sospetto diagnostico da parte del Medico di famiglia non è che il primo passo di un **percorso socio-assistenziale individuale** che, per essere efficace, deve coinvolgere, in una rete integrata, sia i Centri di Riferimento per le Malattie Rare, sia le strutture e le figure socio-sanitarie territoriali di riferimento, per una presa in carico globale che possa garantire al paziente e alla famiglia la miglior qualità di vita possibile.

E' di primaria importanza che l'organizzazione sanitaria prenda coscienza delle criticità che i pazienti affetti da malattia di Fabry si trovano ad affrontare e che riguardano la presa in carico globale, la gestione rapida ed efficace del sospetto diagnostico nel territorio, la disponibilità degli specialisti coinvolti ad indicare un percorso agevolato, le relazioni con le Istituzioni regionali, l'accessibilità alle cure, i diritti esigibili (compartecipazione dei costi).

Grande attenzione deve essere rivolta alla formazione dei Medici generalisti e degli specialisti. Naturalmente, è doverosa, in primis, la sensibilizzazione dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta, che sul territorio hanno una conoscenza diretta del paziente.

Istituzioni e Ordini professionali hanno il compito di promuovere la reale e fattiva collaborazione fra le figure sanitarie, il cui avvicinamento può essere incoraggiato anche tramite giornate di sensibilizzazione e convegni a tema. Sempre in quest'ottica rientra la compilazione dei registri, che permette di ottenere ampie casistiche multicentriche e, quindi, di risalire a dati importanti su distribuzione geografica e storia naturale della malattia.

DISCUSSIONE

La malattia di Fabry fa parte dell'ampio spettro delle malattie lisosomiali, che include più di 50 disordini geneticamente determinati e comprende patologie causate dall'accumulo progressivo, all'interno dei lisosomi, di substrati specifici, che altrimenti verrebbero fisiologicamente degradati in elementi più semplici. Ne deriva una profonda alterazione del metabolismo cellulare, responsabile del corteo sintomatologico nei diversi organi e tessuti.

L'eterogeneità dei sintomi e dei gradi di severità della malattia di Fabry ha indotto a definire fenotipi differenti, nel contesto di uno spettro clinico che si estende dal fenotipo classico, descritto per la prima volta indipendentemente nel 1898 da Fabry in Germania e da Anderson nel Regno Unito, a varianti renali, cerebrovascolari e cardiache ad esordio tardivo.

Punto cardine dell'efficacia terapeutica è rappresentato dalla precocità della diagnosi, poiché l'evoluzione della malattia si accompagna ad un accumulo irreversibile di intermedi. D'altra parte, la variabilità stessa del quadro clinico è spesso causa del ritardo con cui la diagnosi viene posta rispetto alle prime manifestazioni, con conseguente compromissione della tempestività dell'avvio della terapia enzimatica sostitutiva.

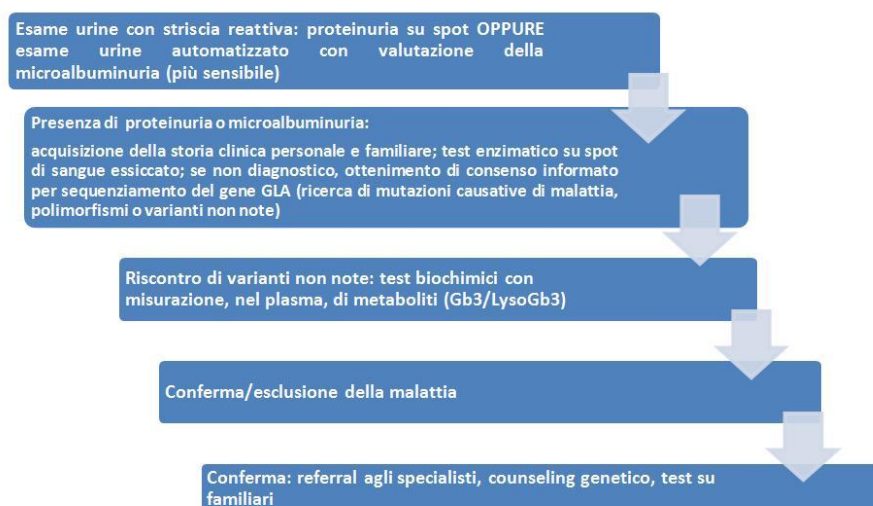
Il caso clinico descritto pone l'accento sulla necessità di estendere lo screening genetico per malattia di Fabry a tutti i pazienti con insufficienza renale cronica a diagnosi non nota, ivi inclusi i quadri clinici non caratteristici, primi su tutti quelli che vengono specificatamente definiti "ad eziologia vascolare". In tale ottica, all'interno del nostro Presidio Ospedaliero è allestita una squadra di lavoro, composta da specialisti di molteplici settori, che si occupa della gestione integrata del paziente con malattia di Fabry. Il nostro paziente, individuato attraverso un programma di screening messo a punto dai Colleghi Neurologi, ha potuto così giovare di una diagnosi più rapida e di un follow up completo e adeguato, che hanno consentito di definire la corretta tempistica di inizio della terapia enzimatica e di attuare le necessarie strategie atte a ridimensionare, per quanto possibile, l'evoluzione della malattia.

Le linee guida europee (ERBP) raccomandano lo screening per la malattia di Fabry nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica ad eziologia non nota (5). Da ciò deriva la necessità di screening neonatali di massa o in popolazioni a rischio, come è stato realizzato nell'ambito di uno studio pilota che ha contribuito a modificare significativamente l'inquadramento epidemiologico delle malattie lisosomiali in ambito internazionale (54). Tale studio, condotto su un campione consecutivo di 37.000 neonati maschi nel nord-ovest dell'Italia, ha rivelato come la reale incidenza della malattia di Fabry si attesti su un caso ogni 3000 nati, a differenza di quanto attestato in precedenti studi retrospettivi, che riportavano il dato di un caso ogni 40.000 nati vivi.

Recentemente, sono stati messi in atto programmi di screening per malattia di Fabry in pazienti di sesso maschile reclutati in centri per emodialisi e in reparti di cardiologia e neurologia attraverso la valutazione dell'attività plasmatica di alfa galattosidasi A. In questo modo, è stato possibile riscontrare la patologia in percentuali variabili di casi non precedentemente diagnosticati: nello 0,25-1% di pazienti in emodialisi periodica (55), nel 5% degli uomini con diagnosi di ictus criptogenetico (56) e in circa il 3-4% dei soggetti maschi affetti da ipertrofia ventricolare sinistra o cardiomiopatia ipertrofica (57).

Un simile riscontro rinforza ulteriormente la necessità di strategie di screening sia in popolazioni a rischio in ambito nefrologico (pazienti con proteinuria, in emodialisi o portatori di trapianto di rene), cardiologico (cardiomiopatia ipertrofica) e neurologico (ictus) (54) ma anche di massa in popolazioni selezionate (ad esempio, quella scolastica) (Figura 4).

Figura 4. Suggerimento per un programma di screening di massa (ad esempio, nella popolazione scolastica). A seguito del riscontro di proteinuria e avendo escluso la diagnosi di malattia di Fabry, i pazienti verrebbero indirizzati a più approfondite valutazioni nefrologiche, con notevoli vantaggi in termini di salute pubblica.



CONCLUSIONI

La malattia di Anderson-Fabry è una causa congenita di malattia renale cronica caratterizzata da un deficit genetico di alfa galattosidasi A con trasmissione legata all'X.

La diagnosi della malattia richiede un'attenta correlazione dei dati clinici e anamnestici con quelli strumentali e, successivamente, con il dosaggio enzimatico dell'alfa-galattosidasi e l'analisi molecolare (quando necessaria, in particolare nelle femmine, nelle quali il dosaggio dell'attività enzimatica residua può essere fuorviante a causa della considerevole variabilità), completati da indagini strumentali. La diagnosi precoce è essenziale per prevenire il danno d'organo altrimenti irreversibile. Il trattamento standard è quello enzimatico sostitutivo, integrato da una specifica terapia di supporto a seconda dell'organo colpito.

Trattandosi di una patologia multiorgano a carattere progressivo, è essenziale affrontarne i diversi aspetti, allo scopo di rallentare l'evoluzione del danno d'organo; a tal fine, risulta imprescindibile la gestione integrata dei pazienti affetti mediante la collaborazione tra i vari specialisti: nefrologi, cardiologi, genetisti, radiologi, neurologi, pediatri.

BIBLIOGRAFIA

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number
2. Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. Copyright, INSERM 1997.
3. Brady RO, Gal AE, Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163–1167.
4. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, et al. (eds). *The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited disease*. McGraw-Hill: New York; 2014.
5. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG et al. Conference Participants. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-293.
6. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff.
7. Ferri L, Cavicchi C, Fiumara A et al. Pitfalls in the detection of gross gene rearrangements using MLPA in Fabry disease. *Clin Chim Acta* 2016;452:82–86.
8. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S et al. 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;84:261–268.
9. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab* 2008;95(3):163-8.
10. Lücke T1, Höppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2004;82(1):93-7.
11. Moller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(2):95-106.
12. Ohnishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974;31(2):120-7.
13. Breathnach SM, Black MM, Wallace HJ. Anderson-Fabry disease. Characteristic ultrastructural features in cutaneous blood vessels in a 1-years-old-boy. *Br J Dermatol.* 1980;103(1):81-4.
14. Okubo H. Several functional and fluorescein fundus angiographic findings in Fabry's disease. *Ophthalmologica* 1988;19(3):132-6.
15. Hoffmann B, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr Suppl* 2007;96(455):84-6
16. Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2003;93(443):31-2.
17. Ries M, Moore DF, Robinson CJ et al. Quantitative dysmorphology assessment in Fabry disease. *Genet Med* 2006;8(2):96-101.
18. Sessa A, Meroni M, Battini G et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:66-70.
19. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957–60.
20. Palecek T, Honzikova J, Poupetova H et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inherit Metab Dis* 2014;37:455–60.
21. Dubuc V, Moore DF, Gioia LC et al. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1288–92.
22. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102-11.
23. Abensur H, Reis MA. Renal involvement in Fabry disease. *J Bras Nefrol* 2016;38(2):245-54.
24. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: the Oxford regional prospective study. *Kidney Int.* 2005;68:1740–49.
25. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1600-7.
26. Gubler MC, Leoir G, Grunfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978;13(3):223-35.
27. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD et al. Acute Dialysis quality Initiative Consensus Group. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1416-20.
28. Sharma A, Sartori M, Zaragoza JJ, Villa G, Lu R, Faggiana E et al. Fabry's disease: an example of cardiorenal syndrome type 5. *Heart Fail Rev* 2015;20(6):689-708.
29. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1-2):201-3.
30. Krämer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease. *Curr Med Chem* 2017 Jun 16. doi: 10.2174/0929867324666170616102112. [Epub ahead of print]

31. Metchtler TP, Stary A, Metz TF et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012;379:335-341.
32. Pagliardini S, Spada M. A simple and rapid approach for screening lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2003;26:S1.
33. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
34. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539-548.
35. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C et al. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:327-336.
36. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46:548-552.
37. Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008;453:329-38.
38. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23 (5):1600-7.
39. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77-86.
40. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):S139-43.
41. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Gene.* 2015;52:860-866.
42. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-722.
43. 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* 1991;345:9-16.
44. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 2001;68:14-25.
45. www.fabryregistry.com.
46. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34:838-844.
47. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE et al. International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75:65-74.
48. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-1301.
49. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G et al. Fabry Outcome Survey Study G: Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015;3:21-27.
50. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G et al. Fabry Outcome Survey: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: An analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986-96.
51. Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274:331-41.
52. Banikazemi, J. Bultas, S. Waldek, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med* 2007;146:77-86.
53. Schiffmann R. Fabry disease. *Handbook Clin Neurol.* 2015;132:231-48.
54. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40.
55. Kotankoo P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1323-29.
56. Rolfs A, Bottcher T, Zshiesche M et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-96.
57. 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;333:288-293.