

# ABSTRACT

## La Malattia di Anderson Fabry

*di Walter Borsini*

*Incontro Medici Pazienti Fabry Regione Toscana  
Firenze 19 ottobre 2019*

### **La Malattia di Anderson Fabry: gli obiettivi nella gestione clinica dei pazienti affetti da Fabry**

1. Diagnosi e prognosi affidabile della M. di Fabry (tener conto di sesso, fenotipo clinico, età, che influenzano sia le manifestazioni cliniche che la severità di malattia, e quindi la prognosi)
2. Approccio integrato multidisciplinare per la valutazione delle condizioni cliniche attuali del paziente (rene, cuore, sistema nervoso, dolore)
3. Supporto organo-specifico per l'organo disfunzionale o danneggiato (come ace inibitori, anti-aggreganti, farmaci per il dolore neuropatico, prevenzione dei fattori di rischio cerebrovascolare, antiaritmici, nutrizione)
4. Terapia specifica per la M. di Fabry (ERT, Chaperon) per quanto possibile precoce e mirata per prevenire nuovi eventi patologici significativi e/o stabilizzare la condizione clinica
5. Follow up degli eventi clinici significativi in ogni paziente, per verificare il raggiungimento o meno dell'obiettivo di cui sopra
6. Da valutare se indici clinici relativamente semplici e ora a disposizione, come il FASTEX o marcatori biologici come il Lyso-Gb3, ci potranno aiutare nel follow up clinico centrato sulla stabilizzazione del paziente e/o sulla prevenzione degli eventi patologici significativi

# TESTO

## La Malattia di Anderson Fabry

*di Walter Borsini*

*Incontro Medici Pazienti Fabry Regione Toscana  
Firenze 19 ottobre 2019*

### **Perché si parla di forma classica**

I primi 2 pazienti Fabry, diagnosticati e descritti nelle riviste mediche del tempo, furono un ragazzo di 13 anni, con l' angiocheratoma nelle sedi tipiche del costume e la proteinuria, e un uomo di 39 anni di professione imbianchino, con un angiocheratoma particolarmente diffuso sul corpo, e quindi facilmente visibile al medico che si occupava di lui, le parestesie fastidiose delle estremità e la proteinuria. Insomma entrambi questi pazienti erano affetti da quella che si chiama la forma classica della malattia, proprio perché descritta nei primi lavori scientifici dedicati a questa patologia nel 1898 dai due dermatologi poi diventati famosi per questo, Anderson e Fabry.

Caratteristico anche il fatto che la diagnosi al paziente adulto avvenne per caso, in quanto costui si presentò all'ospedale per tutt'altro motivo, e cioè per una tumefazione dolorosa del nervo sciatico, sulla faccia posteriore della coscia, che fu asportata. L'attenzione di Anderson fu comunque richiamata dalle caratteristiche dell'angiocheratoma diffuso di questo paziente e fece una biopsia di cute che rivelò delle anomalie del letto microvascolare a quel livello con disorganizzazione e ectasie capillari.

E' impressionante la somiglianza del reperto di Anderson rispetto a quello che si può vedere anche oggi nella biopsia di cute dei pazienti Fabry in sede di angiocheratoma, confermando quindi il dato che un aspetto essenziale della malattia è proprio il sovvertimento della struttura microcircolatoria, associato ad ectasie microvascolari e fenomeni trombotici nelle stesse sedi.

Oggi oltre che la microscopia ottica, abbiamo la microscopia elettronica, che ci mostra in più, rispetto ai vetrini di Anderson, gli accumuli intracellulari responsabili della patologia, e cioè l'accumulo di alcuni tipi di glicolipidi che si raccolgono in strutture regolari, simil cristalline, e che sono chiamati anche corpi di Zebra.

## **Quali sono le caratteristiche cliniche della forma classica della M. di Anderson Fabry nei maschi affetti?**

La forma classica della malattia si manifesta in maniera molto più evidente e riconoscibile nei pazienti maschi.

I pazienti maschi con forma classica presentano sempre uno o più di questi sintomi/segni:

*angiocheratoma (per lo più nelle sedi tipiche, ed del costume da bagno)*

*cornea verticillata*

*accessi dolorosi delle estremità, e intolleranza al caldo*

il tutto associato a alterazioni alla microscopia ottica ed elettronica delle strutture glomeruli e del microcircolo renale.

La cornea verticillata non provoca danni, ma è da tener presente perché da sola può condurre alla diagnosi di malattia di Fabry nella forma classica, in mani esperte.

La neuropatia dolorosa è responsabile dei dolori accessuali alle estremità e dell'intolleranza al caldo, e il reperto patologico alla base della neuropatia dolorosa è la perdita delle terminazioni delle piccole fibre nervose intraepidermiche, che sono impegnate nella sensibilità al dolore e al caldo/freddo.

I disturbi intestinali sono probabilmente dovuti al contemporaneo coinvolgimento dell'innervazione viscerale.

Tutti questi sintomi e segni esordiscono molto presto in età infantile, nell'età scolare o nell'adolescenza.

Il coinvolgimento renale può essere del tutto asintomatico nei soggetti giovani, ma rivelarsi solo nei soggetti adulti con graduale scivolamento verso l'insufficienza renale.

Altri organi importanti possono essere interessati nella progressione della forma classica di malattia, e in particolare il cuore e il cervello. A livello del cuore si può avere una cardiopatia ipertrofica (non legata a ipertensione arteriosa) e importanti disturbi del ritmo. A livello cerebrale si possono avere, oltre i ben noti allungamenti e le tortuosità vascolari, ictus lacunari, di solito caratterizzati da sintomatologia minore e buon recupero, ma con tendenza a recidivare (malattia dei piccoli vasi cerebrali). Inoltre ancora più frequente è una sofferenza vascolare diffusa della sostanza bianca cerebrale, che può rimanere asintomatica anche per decenni.

Quello che si deve sottolineare è la sequenza temporale degli eventi caratterizzanti questa malattia, con la comparsa prima dei sintomi così detti precoci (come la neuropatia dolorosa e l' angiocheratoma che ci possono permettere se riconosciuti la diagnosi già nei bambini,) seguiti poi nei giovani adulti maschi dalle complicanze a carico degli organi maggiori (rene, cuore e cervello), come già descritto.

## **Perchè i pazienti con la Malattia di Anderson Fabry non presentano tutti le stesse manifestazioni cliniche?**

La forma classica della malattia presenta le caratteristiche di decorso e prognosi ben definite, che abbiamo appena descritto , e che si riscontrano in molti pazienti maschi affetti.

Ma sappiamo che la malattia può manifestarsi nei maschi anche con un quadro clinico diverso, definito atipico o late-onset, caratterizzato appunto da esordio più tardivo, decorso meno aggressivo, mancanza dei sintomi precoci, caratteristici della forma classica, e prevalente interessamento cardio-vascolare.

Sappiamo anche che in generale le manifestazioni cliniche sono più attenuate e tardive nelle donne.

Le ragioni di queste differenze tra i pazienti sono comprese in buona parte, seppure non del tutto.

I fattori noti in gioco sono:

- *il sesso*
- *l' età*
- *la presenza di enzima residuo*
- *il LysoGb3*

Per capire come questo accade, dobbiamo occuparci dei meccanismi di base della malattia.

La conoscenza dei meccanismi di base della patologia non è un fatto accademico ma è essenziale per la gestione clinica del paziente

E' importante che ogni Centro Clinico conosca bene ogni singolo paziente che ha in carico , così come l' andamento nel tempo delle sue manifestazioni cliniche.

Il meccanismo di base di questa malattia è il difetto di un enzima lisosomiale, l' alfa-galattosidasi A, a sua volta determinato da una mutazione nel gene che lo sintetizza.

All' interno dei lisosomi avvengono i processi di degradazione delle molecole complesse che sono continuamente rinnovate nel metabolismo cellulare. L'enzima alfa-galattosidasi A rappresenta una tappa importante di queste vie di degradazione , in particolare di sostanze complesse chiamate glico-lipidi. Se l' attività enzimatica è assente (o difettosa) si accumulano glicolipidi all' interno dei lisosomi , e poi all' interno della cellula, che danno origine ad accumuli strutturati , simil cristallini, che abbiamo già descritto, e che sono il marker biologico principe della Malattia di Anderson Fabry.

Alcuni di questi prodotti di degradazione, che si accumulano, entrano nel circolo sanguigno ed uno di questi , oggi ben noto, il Lyso-Gb3 si sta rivelando di grande importanza nell' inquadramento clinico dei pazienti , sia sul piano della certezza diagnostica, che sul piano di valutazione della severità del caso in osservazione.

Il gene dell' alfa-galattosidasi A è sul cromosoma X, e quindi, in caso di difetto, i maschi non possono compensare l' attività difettosa sfruttando il gene funzionante sull' altro cromosoma, come possono fare invece le donne. Questo spiega perché nei pazienti maschi affetti dalla forma classica della malattia, l' attività enzimatica è completamente assente o quasi.

Le donne avendo due cromosomi X possono compensare il gene difettoso con il gene normale che è sull' altro cromosoma. L' entità del compenso sarà tendenzialmente del 50% nell' insieme dei pazienti , ma sarà del tutto casuale nel singolo paziente. Infatti in ogni cellula prenderà il sopravvento uno dei due geni, che potrà essere a caso quello difettoso o quello sano. In altre parole le donne affette potranno avere attività di

alfa-galattosidasi A variabile a caso da quasi 0 a normale. Questo fatto influenzerà il decorso clinico nelle donne.

C'è un'altra modalità attraverso cui il difetto genetico può influenzare l'attività enzimatica rilevabile nelle cellule del paziente. L'enzima è una molecola complessa, e alcune parti della sua struttura sono essenziali per il suo funzionamento, come il sito attivo, mentre altre parti lo sono meno, e servono soprattutto a garantire maggiore stabilità della molecola. Alcuni difetti genetici determineranno quindi assenza dell'attività enzimatica, mentre altri difetti genetici potranno dar luogo ad un enzima meno efficiente, ma che potrà sintetizzare comunque un'attività enzimatica residua, anche nei maschi (forma atipica o late-onset della malattia)

Questo ci ha costretto negli ultimi 5 anni a cambiare i nostri paradigmi sulla malattia di Fabry e, nei maschi, a riconoscere **due quadri clinici distinti, il quadro classico, con attività enzimatica assente, e quello late-onset, con la presenza di attività enzimatica residua.**

La percentuale dei due quadri clinici varia nelle varie casistiche

Come abbiamo detto, le donne hanno **livelli enzimatici variabili** poiché le loro cellule sono un mosaico casuale per la sintesi dell'enzima; di conseguenza il livello di attività enzimatica non ci aiuta nelle donne a distinguere i due quadri clinici di malattia a meno che non si tenga conto di altri fattori, sostanzialmente due o tre fattori.

- 1. la presenza o meno dei segni cardine della forma classica di cui si parlava all'inizio ci orienterà verso una forma classica*
- 2. l'anamnesi familiare ci rivelerà come la mutazione si manifesta nei maschi della famiglia*
- 3. le indagini di genetica molecolare e biochimica della mutazione*

La tabella che segue (TAB 1) mostra in un unico sguardo le caratteristiche cliniche della forma classica, nei maschi e nelle femmine, e della forma late-onset, anche in questo caso nei maschi e nelle femmine.

IL decorso clinico della malattia sarà molto diverso dunque non solo nei maschi e nelle femmine, ma anche nei maschi con forma classica rispetto a quelli con forma late-onset.

Ci sono studi molto ben fatti sul decorso della malattia in epoca pre-ERT che mostrano la differente severità (intesa come numero di eventi clinici severi durante gli anni di osservazione) delle varie condizioni, severità che diviene via via minore passando dai maschi con forma classica alle donne con forma classica, ai maschi con forma late-onset e infine alle donne con forma late-onset.

E' ormai accertato che il livello del LysoGb3 nel sangue è strettamente correlato alla severità di malattia e probabilmente alla prognosi, distinguendo in maniera chiara i pazienti maschi con forma classica, dalle donne con forma classica, dai maschi con forma late-onset, e infine dalle femmine con forma late-onset, nelle quali può essere addirittura nella norma

Per questo motivo è stata veramente importante l'**iniziativa di AIAF, con il suo Comitato Scientifico**, di promuovere uno studio sulla **Determinazione del Lyso-Gb3 in campioni di plasma e DBS di paziente affetti da Malattia di Fabry**, studio che ha permesso di predisporre una metodica affidabile di dosaggio, anche su DBS, presso l'Ospedale Meyer, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche dell'Università di Firenze e Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurologia Pediatrica e Laboratori, Laboratorio di Biochimica e farmacologia, Screening neonatale. E' in corso la pubblicazione dei risultati di questa ricerca.

## TAB 1

### **Perché è importante il monitoraggio clinico-laboratoristico dei pazienti in ERT?**

Negli ultimi anni si sono consolidate esperienze e lavori scientifici, che documentano una riduzione di eventi clinici significativi nel medio-lungo termine con la ERT (dati che nei primi 10 anni di ERT sono stati piuttosto limitati)

S	Mutazione/feno tipo clinico	Alfagala A leucocitaria	Segni precoci caratteristici	LysoGb3 *	Complicanze d'organo tardive	Decorso, prognosi
				ng/ml	Necessità di valutazione clinica/biologica per conferma diagnostica	
M	Classica	assente o minima	almeno uno dei segni caratteristici	52	NO	"prevedibile"
	Late Onset	residua		9,5	SI	"poco prevedibile"
F	Classica	variabile	almeno uno dei segni caratteristici	9,9	NO	"poco prevedibile"
	Late Onset	variabile		4,9	SI	"poco prevedibile"

Recommendations for initiation and cessation of ERT in patients with Fabry disease: The European Fabry working Group consensus documents (Beastryaten, 2015)

\* Mol Genet Metab. 2017 Jul 5. pii: S1096-7192(17)30328-1. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.002. [Epub ahead of print]  
**Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease.**  
 Nowak A1, Mechtler TP2, Homemann T3, Gawinecka J4, Theswel E5, Hiltz MJ6, Kasper DC7. PMID: 28728877 DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.07.002

Nella pratica clinica dei Centri Fabry è importante confermare e documentare questi risultati, stratificando i pazienti per tipo clinico, e registrando gli eventi a cui vanno incontro nel tempo, monitorandoli in base a semplici parametri clinici o di laboratorio (come ad es FASTEX e LysoGb3).

La ERT riduce nel breve termine i livelli plasmatici di LysoGb3 nei pazienti ma abbiamo ancora poche conoscenze sull' impatto della ERT sul LysoGb3 nel lungo termine e su semplici parametri clinici multiorgano come quelli registrati dall' indice di stabilità della malattia oggi disponibile, che va sotto il nome di FASTEX.

Sappiamo invece bene che, nelle casistiche in cui la ERT inizia tardivamente (ad es a 40 anni), il rischio di progressione di malattia nei primi anni di malattia resta alto, ed è accresciuto da alcuni parametri ben noti come (in ordine di importanza):

1. essere maschio con la forma classica della malattia
2. aver avuto eventi clinici significativi prima dell' inizio della ERT
3. l' età all' inizio dell' ERT
4. essere maschio con una forma late-onset

I risultati del trattamento delle casistiche che afferiscono ai vari centri Fabry possono oggi essere confrontati con la storia naturale della malattia così come la conosciamo da studi su :

- *pazienti confrontabili non in trattamento*
- *serie storiche non in trattamento,*

Al momento l'attenzione e il follow up del decorso clinico presso i Centri Multidisciplinari Fabry resta il metodo d'elezione per valutare l'impatto delle terapie sulla prevenzione di eventi significativi, sia nel singolo paziente che nel gruppo dei pazienti seguiti

## **Quali sono gli obiettivi nella gestione clinica dei pazienti affetti da Fabry?**

1. Diagnosi e prognosi affidabile della M. di Fabry (sesso, fenotipo clinico, età)
2. Approccio integrato multidisciplinare per la valutazione delle condizioni cliniche attuali del paziente (rene, cuore, sistema nervoso, dolore)
3. Supporto organo-specifico per l'organo disfunzionale o danneggiato (come ace inibitori, anti-aggreganti, farmaci per il dolore neuropatico, prevenzione dei fattori di rischio cerebrovascolare, antiaritmici, nutrizione)
4. Terapia specifica per la M. di Fabry (ERT, Chaperon) per quanto possibile precoce e mirata per prevenire nuovi eventi patologici significativi e/o stabilizzare la condizione clinica
5. Follow up degli eventi clinici significativi in ogni paziente, per verificare il raggiungimento o meno dell'obiettivo di cui sopra
6. Da valutare se indici clinici relativamente semplici e ora a disposizione, come il FASTEX o marcatori biologici come il LysoGb3, ci potranno aiutare nel follow up clinico centrato sulla stabilizzazione del paziente e/o sulla prevenzione degli eventi patologici significativi