

Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Anderson-Fabry: nuove raccomandazioni sulla diagnosi, il follow-up e la terapia

Federico Pieruzzi¹, Maurizio Pieroni², Elisabetta Zachara³, Nicola Marziliano⁴, Amelia Morrone⁵, Franco Cecchi⁶

¹Dipartimento **di Scienze della Salute**, Università degli Studi di Milano Bicocca, Clinica Nefrologica, A.O. San Gerardo, Monza (MB)

²Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Donato, Arezzo

³U.O.C. Cardiologia 2, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma

⁴Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma, Unità Ricerche Cliniche, IV Divisione di Cardiologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, Dipartimento di Scienze del Benessere, Università degli Studi del Molise, Campobasso

⁵Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Farmacologia e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

⁶Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Firenze

Anderson-Fabry disease is a rare X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations of the GLA gene that encodes alpha-galactosidase A. It is characterized by a multisystemic involvement: the renal, neurological, heart, cochleovestibular and cutaneous systems are the most damaged. Morbidity and mortality of Anderson-Fabry disease depend on renal insufficiency, heart failure and nervous system involvement.

Left ventricular hypertrophy is the most common cardiac manifestation followed by conduction system disease, valve dysfunction, and arrhythmias. Mild to moderate left ventricular hypertrophy may simulate a non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Management of Anderson-Fabry disease starting from the diagnosis of cardiac involvement, the prevention of complications, the therapeutic aspects, up to appropriate clinical follow-up, requires a multidisciplinary approach. According to recent management guidelines, only few evidence-based data are available to guide the clinical and therapeutic approach to this rare disease. An Italian Board, composed by nephrologists, cardiologists, geneticists, pediatricians and neurologists has been established in order to approve by consensus a diagnostic and therapeutic management protocol. The authors report the results of this cardiologic management consensus.

Key words. Alpha-galactosidase A; Anderson-Fabry disease; Hypertrophic cardiomyopathy; Recommendations.

G Ital Cardiol 2015;16(11):

INTRODUZIONE

La malattia di Anderson-Fabry è una tesaurismosi progressiva, ereditaria, con interessamento principalmente degli apparati renali, neurologici, cardiovascolari, cocleovestibolari e cutanei. È una malattia da accumulo lisosomiale ad ereditarietà *X-linked* (MIM 301500), che coinvolge il metabolismo dei glicosfingolipidi, ed è causata dal deficit totale o parziale dell'enzima alfa-galattosidasi A (E.C. 3.2.1.22) codificato dal gene *GLA*¹. Tale gene mappa sul cromosoma X, al locus Xq 22.1 ed è composto da 7 esoni che hanno una lunghezza variabile compresa tra 92 bp e 291 bp. Il cDNA *GLA* di 1290 bp codifica un precursore proteico di 429 aminoacidi che mediante un taglio proteoliti-

tico diventa glicoproteina lisosomiale matura di circa 46 kDa che si aggrega come omodimero^{2,3}. La diminuzione dell'attività dell'enzima provoca l'accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) all'interno dei lisosomi, responsabile delle modificazioni a catena in ambito cellulare e tissutale⁴.

Il sospetto clinico di malattia di Anderson-Fabry è confermato biochimicamente dal dosaggio dell'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A e dall'analisi genetico-molecolare del gene *GLA*^{5,6}. L'assenza o la ridotta attività dell'enzima, confermata nei leucociti e/o nei fibroblasti, permette la diagnosi di malattia di Anderson-Fabry nei maschi emizigoti mentre per la conferma dello stato di eterozigosi nelle femmine è necessaria l'analisi genetico-molecolare (Figura 1)^{5,6}. Tutti i pazienti maschi emizigoti sono affetti, i loro figli maschi non sono affetti dalla malattia, mentre le loro figlie sono eterozigoti obbligate. Queste ultime, a parità di mutazione genica, possono presentare manifestazioni cliniche più lievi e con esordio più tardivo.

Attualmente sono state riportate oltre 770 diverse mutazioni (dati dal sito Human Gene Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk), molte delle quali di tipo privato, cioè identifi-

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 06.05.2015; nuova stesura 31.07.2015; accettato 06.08.2015.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Federico Pieruzzi Clinica Nefrologica, A.O. San Gerardo,
Via Pergolesi 33, 20900 Monza (MB)
e-mail: federico.pieruzzi@unimib.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La malattia di Anderson-Fabry è una rara tesaurismosi dovuta a un deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A, necessario al catabolismo fisiologico dei globotriaosilceramidi (Gb3). L'accumulo di Gb3 coinvolge tutte le strutture del cuore e le manifestazioni cliniche della malattia sono molteplici, di entità variabile e progrediscono nel tempo. La terapia enzimatica sostitutiva è tanto più efficace quanto prima viene iniziata nelle fasi più precoci del coinvolgimento cardiaco.

Aspetti controversi. Il cardiologo è coinvolto in numerosi aspetti nella gestione del paziente con malattia di Fabry, quali la diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie, la diagnosi precoce del danno cardiaco nei soggetti con diagnosi genetica, in particolare nei portatori di difetti genetici di cui non si conoscono le manifestazioni fenotipiche, la stadiazione del grado di coinvolgimento cardiaco, la decisione relativa all'inizio della terapia enzimatica sostitutiva e all'associazione con altre terapie cardiologiche di supporto. Un aspetto che necessita particolare attenzione è la gestione nelle donne in cui è indicato un attento monitoraggio delle manifestazioni cardiologiche al fine di avere elementi utili all'indicazione del trattamento enzimatico sostitutivo.

Prospettive. La necessità di identificare il più precocemente possibile il danno cardiaco nella malattia di Fabry e la possibilità di poter valutare l'effetto della terapia enzimatica sostitutiva e quindi gli outcome cardiaci, rimangono le sfide più importanti da affrontare in questo campo. Alcuni dati interessanti stanno emergendo dalle nuove tecniche di imaging non invasivo, in particolare con la risonanza cardiaca (T1 mapping), e dalla ricerca di biomarcatori sensibili.

cate in un solo nucleo familiare. La maggior parte delle mutazioni del gene *GLA* ad oggi riportate, che coinvolgono i diversi esoni e che confermano l'ampia eterogeneità genetica, sono mutazioni *missense* e *nonsense*, seguite in ordine di frequenza, da piccole delezioni/inserzioni.

Le mutazioni *missense*, che non interessano i siti attivi dell'enzima, ma che influenzano negativamente la conformazione e/o stabilità della proteina, possono portare ad una parziale riduzione dell'attività enzimatica e determinare fenotipi "late-onset" o con interessamento mono-organo. Le altre mutazioni *missense* che interessano i siti attivi o *nonsense*, invece, determinano di solito una completa inattività dell'enzima ed un quadro fenotipico grave nei maschi.

La correlazione tra genotipo-fenotipo è comunque difficile nelle femmine eterozigoti e anche in giovani soggetti maschi,

soprattutto in presenza di nuove varianti. È da sottolineare che alcune mutazioni sono più "comuni" e, tra queste, alcune *missense* sono state associate a specifiche manifestazioni cliniche, come ad esempio N215S [c.644A> → p.As215Ser] associata alla cardiomiopatia ipertrofica^{7,8}. Tra le varianti nucleotidiche identificate nel gene *GLA* alcuni sono polimorfismi o varianti di sequenza non correlate alla patologia. Fra questi citiamo le più frequentemente incontrate e cioè la variante p.Asp313Tyr (D313T), in cui è presente anche pseudodeficit enzimatico (cioè i soggetti mostrano un'attività enzimatica ad di sotto della norma ma si tratta di falsi positivi^{9,10}) e la E66Q¹⁰.

Si distinguono due forme di malattia di Anderson-Fabry: classica e ad esordio tardivo. Nella forma classica i quadri clinici si manifestano con un poliedrico spettro di sintomi, spesso lievi nelle femmine eterozigoti, gravi nei maschi emizigoti^{5,11}.

I principali eventi decisivi condizionanti la morbilità e mortalità nel paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry nella forma classica sono rappresentati dall'insufficienza renale e dal coinvolgimento dell'apparato cardio- e cerebrovascolare. La mortalità può inoltre essere causata da manifestazioni a carico di vari organi, come ad esempio a livello cardiovascolare (cardiomiopatie, aritmie), cerebrovascolare (ictus, episodi ischemici transitori)¹². Nel coinvolgimento multisistemico e multiorgano caratteristico della malattia di Anderson-Fabry, annoveriamo inoltre manifestazioni a livello neurologico (neuropatie), cutaneo (angiocheratoma) ed oftalmico (cornea verticillata).

I pazienti, con interessamento dell'apparato cardiovascolare presentano solitamente ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro generalmente di grado lieve moderato, progressiva, senza significativa dilatazione della cavità e che spesso simula una cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva. La funzione sistolica è usualmente preservata mentre la diastolica risulta spesso precocemente compromessa; tuttavia sono rare le forme di cardiopatia restrittiva. Progressivamente si possono manifestare alterazioni a carico delle valvole aortica e mitralica, anche se raramente si manifestano vizi valvolari clinicamente significativi. In seguito all'accumulo di Gb3 nei miocardiociti e nel tessuto di conduzione si possono inoltre presentare modificazioni della trasmissione dell'impulso elettrico, dimostrabili all'ECG, che possono determinare anche aritmie ventricolari e sopraventricolari rilevanti^{13,14}.

È importante ricordare che il danno a carico dei miocardiociti e delle cellule endoteliali avviene già nelle fasi pre-cliniche della malattia. Con il tempo la progressiva ipertrofia ventricolare sinistra arriva a simulare morfologicamente e clinicamente la cardiomiopatia ipertrofica e può determinare segni e sintomi di scompenso cardiaco¹⁵.

Come recentemente riportato, le alterazioni precoci sono rappresentate dall'ipertrofia ventricolare sinistra, spesso precedute da una diminuita funzionalità miocardica diastolica, valutabile al Doppler tissutale¹⁶⁻¹⁹. È stato inoltre descritto come la componente microvascolare coronarica risulti marcatamente e precocemente coinvolta in soggetti sia di sesso maschile che femminile, e indipendentemente dall'entità dell'ipertrofia ventricolare²⁰. Anche la morfologia e la funzione del ventricolo destro possono risultare alterate, anche se in genere in associazione ad un interessamento marcato del ventricolo sinistro²¹. In stadi più avanzati di coinvolgimento cardiaco sono spesso riscontrabili aree di fibrosi e può esservi una progressione verso la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro²²⁻²⁶.

Negli ultimi 15 anni è stata descritta inoltre una forma ad esordio tardivo o atipica con attività enzimatica minima resi-

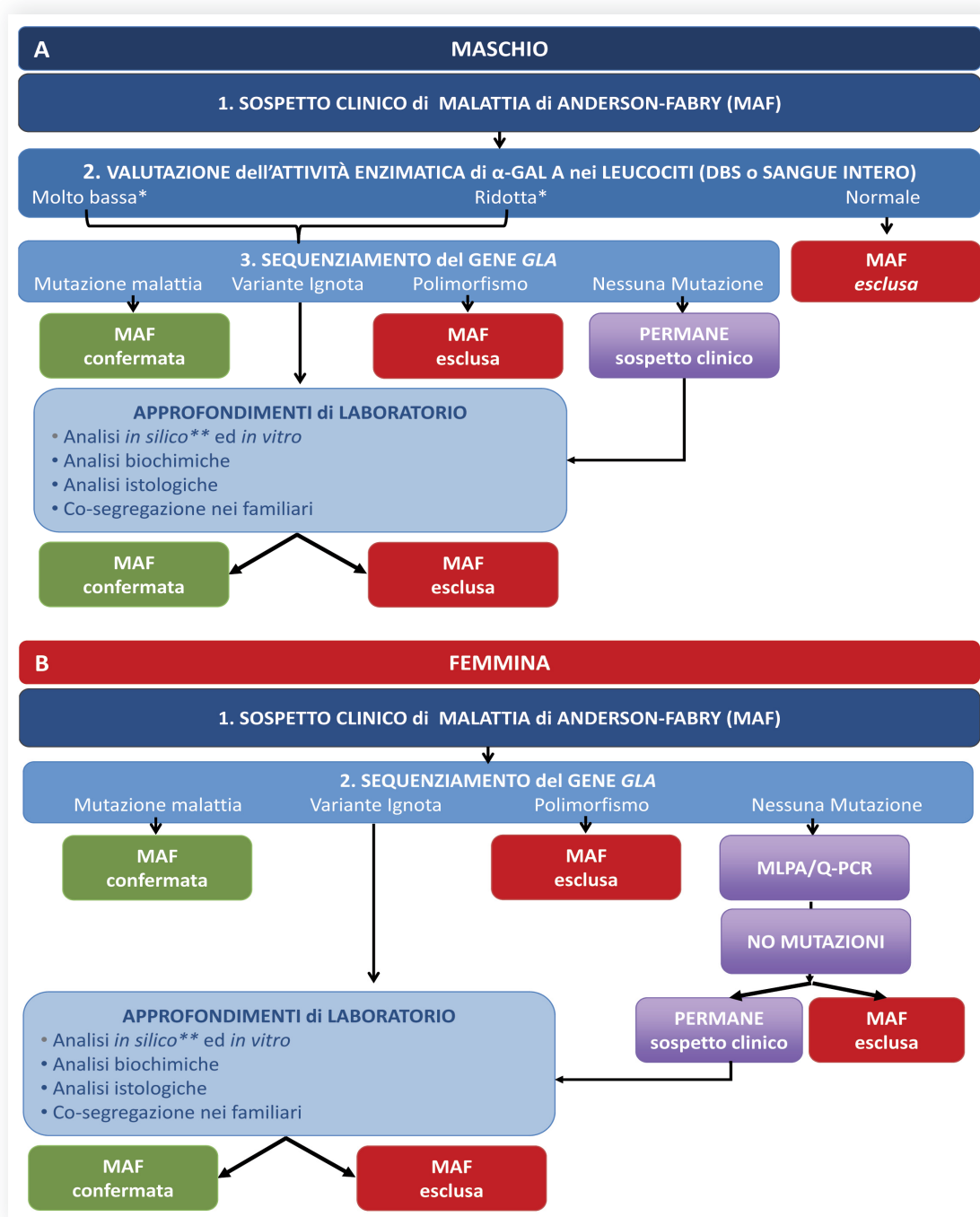


Figura 1. Algoritmo diagnostico nel sospetto clinico di malattia di Anderson-Fabry nel genere maschile (A) e nel genere femminile (B).

α -GAL A, alfa-galattosidasi A; DBS, dried blood spot; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; Q-PCR, quantitative polymerase chain reaction.

*le analisi su DBS devono essere confermate da procedure standard di laboratorio; **per analisi *in silico* si intende un'elaborazione del dato genetico-molecolare attraverso software che, basandosi su diversi algoritmi di calcolo, permettono di predire in termini probabilistici la patogenicità o meno di una variante genetica non descritta (novel mutation). A titolo esemplificativo, possiamo citare i seguenti siti: SIFT (www.sift.jcvi.org) e PolyPhen-2 (www.genetics.bwh.harvard.edu/pph2). Modificata da Cecchi et al.⁵.

dua: questa è caratterizzata dal coinvolgimento principalmente di cuore e/o rene senza la presenza di altre manifestazioni cliniche, quali angiocheratomi, acroparestesie, ipoidrosi e anomalie oculari^{19,25}.

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha dimostrato di essere efficace nell'attenuare le alterazioni microvascolari e nel

migliorare la funzionalità cardiaca nei pazienti con cardiopatia di Anderson-Fabry^{15,26-29}. Pertanto è importante monitorizzare la funzionalità cardiaca al fine di definire i parametri clinici di riferimento per iniziare la ERT, per valutarne la risposta clinica e per l'eventuale introduzione di altre terapie aggiuntive.

Recentemente sono state pubblicate linee guida di management clinico-terapeutico della malattia di Anderson-Fabry, che evidenziano come ci siano pochi dati basati sull'evidenza di supporto sul management clinico-terapeutico di questa rara malattia^{4,23,24,30,31}. Questo ha portato all'esigenza di definire, condividere e approvare per consensus, un protocollo di gestione diagnostico-terapeutica, basato sulle evidenze e sulle esperienze di pratica clinica da parte di un Board multidisciplinare italiano coinvolgendo nefrologi, cardiologi, genetisti, pediatri e neurologi. Gli autori riportano il protocollo di management cardiologico condiviso.

METODI

L'Anderson-Fabry Disease Italian Board, ovvero 18 esperti italiani della malattia di Anderson-Fabry (4 nefrologi, 4 cardiologi, 3 neurologi, 2 genetisti, 3 pediatri; vedere Appendice) si sono riuniti al fine di individuare delle raccomandazioni di pratica clinica utili alla gestione nel quotidiano dei pazienti affetti da malattia di Anderson-Fabry, in due incontri (17-18 giugno 2013 e 17-18 novembre 2013), finalizzati rispettivamente il primo all'individuazione delle criticità gestionali e a fornire delle risposte basate sulle acquisizioni in letteratura e sulla propria esperienza di pratica clinica, e il secondo a condividere ed approvare le raccomandazioni elaborate. Il metodo utilizzato per la definizione delle raccomandazioni è il metodo Delphi e ha seguito diversi step:

- individuazione delle criticità in ambito di diagnosi, terapia e follow-up;
- elaborazione delle risposte sulla base della letteratura ed esperienze di pratica clinica;
- prima condivisione degli statement elaborati e loro perfezionamento;
- rielaborazione degli statement;
- seconda condivisione e loro ridefinizione;
- votazione elettronica per approvazione di ciascuno statement: ogni membro ha potuto esprimere il proprio giudizio con un voto da 1 (disaccordo totale) a 9 (condivisione completa) e sono stati approvati solo quegli statement che entro la seconda votazione hanno avuto un consenso $\geq 75\%$ dei voti tra 7-9.

RISULTATI

In ambito cardiologico, sono stati approvati 22 statement, divisi nei quattro gruppi principali (epidemiologia/screening, diagnosi, follow-up e terapia) e hanno rappresentato oggetto di discussione tra gli autori dell'articolo.

Inquadramento clinico-diagnostico della malattia di Anderson-Fabry in ambito cardiologico

In sede di Board sono stati condivisi e approvati dati epidemiologici e di diagnosi clinico-strumentale (Tabella 1).

La prevalenza della malattia di Anderson-Fabry, nella popolazione generale, stimata in un range compreso da 1 su 40 000 a 1 su 117 000^{13,15,32}, potrebbe essere anche molto più alta nei soggetti con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica³³.

Il cuore può essere l'unico organo colpito in soggetti maschili con mutazioni geniche specifiche e in donne portatrici con bassa attività enzimatica (cosiddetta "variante cardiaca"). L'incidenza nel sesso femminile può essere sottodiagnostica-

Tabella 1. Epidemiologia.

1. La prevalenza della malattia di Anderson-Fabry nei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica, effettuata in età >25 anni, definita dalla presenza di spessore massimo di parete del ventricolo sinistro >15 mm, è circa 0.5-2%.
2. La malattia di Anderson-Fabry va considerata nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, a meno che non siano già state identificate mutazioni sarcomeriche, mitocondriali o sindromiche, causative.
3. La malattia di Anderson-Fabry può essere sospettata nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, definita dallo spessore massimo di parete del ventricolo sinistro >12 - <15 mm, senza altra causa definita, in presenza di sintomi e segni specifici della malattia.

ta^{13,15,33}. Pertanto la diagnosi di cardiopatia di Anderson-Fabry deve essere prontamente individuata ed un'ipotesi diagnostica deve essere presa in considerazione in pazienti con disturbi cardiologici, come riportato nelle Tabelle 1 e 2 ed in accordo alla letteratura⁵.

Diagnosi

In sede di Board sono stati approvati e condivisi i rilievi clinici distintivi e le indagini diagnostiche di primo, secondo e terzo livello.

Come riportato in Tabella 3, è importante effettuare una diagnosi precoce di coinvolgimento cardiaco nel paziente con mutazione genetica accertata. Questa può essere eseguita attraverso una valutazione clinico-strumentale basale al fine sia di definire il coinvolgimento cardiaco sia di eseguire una valutazione morfo-funzionale basale con la quale confrontare le valutazioni clinico-strumentali dei successivi follow-up.

Le alterazioni rilevabili all'ECG a riposo, conseguenza dell'accumulo diffuso di glicosfingolipidi, sono riferibili al patologico funzionamento delle cellule specializzate dell'apparato di conduzione del cuore. La bradicardia sinusale, il riscontro di un intervallo PR accorciato, anomalie della ripolarizzazione ventri-

Tabella 2. Screening.

1. In entrambi i sessi, la malattia di Anderson-Fabry va sospettata in presenza delle seguenti alterazioni elettrocardiografiche: bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare avanzato nell'adulto, intervallo PR corto (<120 ms), inversione dell'onda T, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, soprattutto se in associazione tra loro.
2. In entrambi i sessi, la malattia di Anderson-Fabry va sospettata in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o cardiomiopatia ipertrofica, in assenza di altre cause definite, soprattutto in presenza di disfunzione diastolica severa, attraverso analisi eco-Doppler tissutale.

Tabella 3. Diagnosi di coinvolgimento cardiaco nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry.

Nei pazienti con una mutazione genetica causativa nel gene *GLA*, riscontro di almeno una delle seguenti alterazioni:

- ECG: bradicardia sinusale, ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni specifiche dell'ECG a riposo
- Ecocardiografia: disfunzione diastolica severa, dilatazione atriale sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra
- ECG dinamico: fibrillazione atriale o aritmie ventricolari complesse (tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta)
- Risonanza magnetica: presenza di aree di fibrosi cardiaca alla risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

colore sinistra e più tardivamente anche blocchi atrioventricolari anche di grado avanzato sono riscontri piuttosto frequenti, in particolare nel maschio giovane^{4,34}. È importante ricordare che tali alterazioni possono comparire anche prima di una chiara ipertrofia ventricolare sinistra.

La valutazione con ECG dinamico offre un'analisi quantitativa e qualitativa delle aritmie e delle alterazioni della conduzione cardiaca, anche transitorie. Anche la frequenza cardiaca potrebbe fornire informazioni quando studiata con l'ECG dinamico. Infatti in un gruppo di bambini e adolescenti con Anderson-Fabry una ridotta variabilità della frequenza cardiaca è risultata essere connessa con un coinvolgimento del sistema nervoso parasimpatico^{4,34}.

La valutazione ecocardiografica riveste un ruolo di primo piano nella diagnosi di coinvolgimento cardiaco, poiché consente di valutare la funzione sistolica e diastolica, la cinetica diastolica e la misurazione degli spessori, in particolare del ventricolo sinistro, in accordo con le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography^{4,35}. L'analisi con Doppler tissutale e/o l'analisi dello "strain rate" sono in grado di mostrare segni di patologia cardiaca, quali disfunzione sistolica e diastolica precoce, ed alterazioni della funzione atriale sinistra, più precocemente rispetto alle rilevazioni evidenziabili con le tecniche convenzionali. È stato dimostrato che la comparsa di sintomi quali angina, dispnea, o aritmie in presenza di alterazioni al Doppler tissutale, devono far sospettare un iniziale coinvolgimento cardiaco anche in presenza di normali spessori parietali e normali dimensioni delle cavità cardiache¹⁶⁻¹⁸.

La risonanza magnetica permette di valutare con precisione l'ipertrofia ventricolare nonché, se eseguita con mezzo di contrasto, di evidenziare la presenza, localizzazione ed estensione delle caratteristiche aree di "delayed enhancement", indicative di fibrosi endomiocardica, correlabili con la severità del coinvolgimento miocardico. Numerosi studi hanno evidenziato una localizzazione preferenziale delle aree di "delayed enhancement" a livello della parete basale infero-laterale e postero-laterale. Tale localizzazione può rappresentare un elemento di sospetto per malattia di Anderson-Fabry nell'ambito della diagnosi differenziale in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica idiopatica³⁶.

Recentemente è stato anche dimostrato che una disfunzione microvascolare, coronarica anche severa, è presente anche nelle fasi precoci nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry di ambo i sessi, in maniera indipendente dal grado di ipertrofia cardiaca, persino in sua assenza. Questa è responsabile dell'angina, in assenza di lesioni aterosclerotiche coronariche e potrebbe avere delle implicazioni molto importanti nell'evoluzione della cardiopatia e della prognosi²⁰.

Sulla base della sintomatologia e del decorso della cardiopatia sono stati quindi condivisi dei percorsi diagnostici da seguire con cadenza prestabilita come riportato in Tabella 4. Possono essere distinti in primo, secondo e terzo livello da applicare rispettivamente in pazienti asintomatici senza eventi cardiovascolari, pazienti sintomatici o con eventi cardiovascolari o in quelli asintomatici con alterazioni cardiologiche già riscontrate negli esami di primo livello. Sono state inoltre fornite indicazioni sulla gestione di pazienti con angina o nei quali sia ancora da definire una diagnosi differenziale con altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra a seguito degli esami non invasivi o vi sia necessità di verificare la patogenicità di mutazioni del gene *GLA* di significato incerto.

Tabella 4. Percorso diagnostico.

Esami di primo livello

Nel paziente asintomatico senza eventi cardiovascolari la valutazione cardiologica, da effettuare ogni 12-24 mesi, deve comprendere:

- ECG a riposo a 12 derivazioni
- ECG Holter delle 24h
- eco-color Doppler cardiaco, inclusa la valutazione della funzione diastolica mediante Doppler tissutale
- dosaggio di NT-proBNP o BNP

Esami di secondo livello

1. Gli esami di secondo livello sono indicati nei pazienti sintomatici, in quelli con eventi cardiovascolari, nei pazienti asintomatici con alterazioni cardiologiche già riscontrate negli esami di primo livello.
2. Gli esami di secondo livello comprendono:
 - test da sforzo (test cardiorespiratorio se disponibile),
 - ecocardiografia da sforzo: soprattutto se è presente ventricolo sinistro di dimensioni ridotte e alterazioni dell'apparato valvolare mitralico, con o senza ipertrofia ventricolare sinistra, per la valutazione dell'ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro,
 - risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto (gadolinio).
3. La ripetizione degli esami di secondo livello è indicata secondo decorso clinico e comunque entro 5 anni dalla prima valutazione.
4. La risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto permette di valutare l'incremento di massa cardiaca indicizzata e di identificare precocemente aree di fibrosi miocardica anche in assenza di aumento della massa. Può essere eseguita, salvo controindicazioni, in pazienti adulti di entrambi i sessi con diagnosi di malattia di Anderson-Fabry anche asintomatici e senza alterazioni degli esami cardiologici di primo livello.

Esami di terzo livello

1. Coronarografia e/o tomografia computerizzata coronarica possono essere eseguite secondo indicazione cardiologica nei pazienti con angina.
2. Biopsia endomiocardica valutata con microscopia ottica ed elettronica è indicata solo per la diagnosi differenziale dell'ipertrofia ventricolare sinistra o cardiomiopatia e la verifica della patogenicità di mutazioni del gene *GLA* di significato incerto.

BNP, peptide natriuretico cerebrale; NT-proBNP, frammento N-terminale del proBNP.

Esami di primo livello

Come riportato precedentemente l'ECG, l'ECG dinamico e l'ecocardiografia forniscono molte informazioni riguardo all'entità del coinvolgimento cardiaco; rappresentano esami clinico-strumentali di primo livello per la diagnosi e per il follow-up del paziente asintomatico e senza eventi cardiovascolari e sono in grado di rilevare precocemente alterazioni durante il follow-up¹⁶.

Inoltre risulta utile il dosaggio dei peptidi natriuretici come marcatori di coinvolgimento cardiaco anche in fase precoce³⁷.

Esami di secondo livello

I pazienti sintomatici, quelli con eventi cardiovascolari pregressi, nonché quelli asintomatici con alterazioni cardiologiche riscontratesi nel follow-up di primo livello sono candidati a indagini di secondo livello.

Il test da sforzo al cicloergometro valuta l'eventuale ischemia inducibile del miocardio per una compromissione della riserva coronarica, frequentemente dovuta ad alterazioni del microcircolo che caratterizza la malattia di Anderson-Fabry^{4,20,38,39}. Non è un esame di primo livello in quanto non si possono valutare precoci alterazioni del flusso coronarico; al tempo stesso però è un esame da effettuare al fine di poter evidenziare se-

gni elettrocardiografici compatibili e suggestivi di ischemia miocardica e indirizzare il paziente ad uno studio coronografico.

La risonanza magnetica con mezzo di contrasto offre maggiore precisione nella valutazione dell'ipertrofia ventricolare e della massa del ventricolo sinistro rispetto all'ecocardiografia. Può essere eseguita, salvo controindicazioni, in pazienti adulti di entrambi i sessi con diagnosi di malattia di Anderson-Fabry anche asintomatici e senza alterazioni degli esami cardiologici di primo livello. I maggiori costi, tempi e invasività ne limitano l'utilizzo come esame di primo livello: resta un'utilissima indagine di valutazione della severità del coinvolgimento cardiaco. È importante ricordare che in caso di variante cardiaca della malattia, la risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto in presenza di un determinato quadro di "delayed enhancement" può far sospettare la diagnosi di malattia di Anderson-Fabry in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica.

A differenza degli esami di primo livello, la ripetizione degli esami di secondo livello è variabile e dipende dal decorso clinico del paziente. Il Board consiglia di ripetere gli esami di secondo livello entro 5 anni dalla prima valutazione.

Esami di terzo livello

La coronarografia e/o la tomografia computerizzata coronarica rappresentano esami di terzo livello da effettuare qualora vi siano manifestazioni cliniche di angina a riposo o sotto sforzo, ad esempio dopo ECG/ecocardiografia da sforzo, al fine di valutare quantitativamente eventuali lesioni coronariche.

La biopsia endomiocardica può essere utile nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry nei quali la diagnosi resti dubbia a seguito degli esami non invasivi e laboratoristici, come ad esempio nel caso di sovrapposizione di patologie del miocardio o nelle donne con variante cardiaca senza altri familiari affetti^{4,16}. La biopsia cardiaca risulta indicata anche ove sia necessario definire la patogenicità di mutazioni del gene *GLA* di significato incerto⁴⁰. È importante ribadire che la biopsia endomiocardica deve essere effettuata in centri specializzati nell'esecuzione di biopsie cardiache e in grado di eseguire le analisi del campione miocardico necessarie a confermare la diagnosi di malattia di Anderson-Fabry: esame alla microscopia ottica con colorazioni speciali quali Sudan Black su frammento congelato e soprattutto analisi alla microscopia elettronica per identificare i caratteristici depositi lipidici (*corpi zebrati*).

Follow-up

Il follow-up nel paziente con malattia di Anderson-Fabry ha un ruolo fondamentale al fine di valutare precocemente la comparsa di un coinvolgimento cardiaco non ancora diagnosticato o di monitorare l'andamento delle manifestazioni cardiache se già note. **Il follow-up deve essere eseguito con gli esami di primo e/o secondo livello con le tempistiche indicate in precedenza.** Ogni eventuale variazione del quadro cardiologico nel tempo risulta essere importante per il successivo management clinico-terapeutico.

Terapia

Terapia enzimatica sostitutiva

La ERT è diventata disponibile dal 2001 con due formulazioni di agalsidasi: l'agalsidasi alfa, alla dose standard di 0.2 mg/kg e.v. ogni 2 settimane, e l'agalsidasi beta, alla dose standard di 1.0 mg/kg e.v. ogni 2 settimane. Ambedue i prodotti vengono somministrati per via endovenosa ogni 14 giorni. L'agalsidasi

alfa ha ricevuto l'autorizzazione della European Medicines Agency (EMA) sotto circostanze eccezionali, mentre l'agalsidasi beta ha ricevuto l'autorizzazione sia da parte dell'EMA che da parte della Food and Drug Administration (FDA).

In accordo con alcuni studi recentemente pubblicati^{22-24,29} si raccomanda di iniziare la ERT in entrambi i sessi con diagnosi clinica di precoce interessamento cardiaco o con diagnosi istologica di accumuli sfingolipidici intramiocardici. I più recenti dati in letteratura dimostrano che gli effetti positivi della ERT si ottengono principalmente quando la terapia viene somministrata nelle fasi iniziali del coinvolgimento cardiaco nella malattia di Anderson-Fabry^{28,24,41}. La ERT (Tabella 5) è pertanto indicata e può essere proposta in tutti i pazienti con diagnosi di coinvolgimento cardiaco, in quanto, come rimarcato da una recentissima metanalisi, è in grado di diminuire l'ipertrofia ventricolare sinistra in uomini e donne soprattutto se iniziata nelle fasi precoci della cardiopatia^{3,28,42-51}. Inoltre la ERT è in grado di contrastare e migliorare il microcircolo miocardico attraverso la rimozione dei depositi dei lipidi e migliorare la funzionalità cardiaca^{15,26,27}.

In numerosi studi è stato riportato che il coinvolgimento sistemico, cardiaco, renale e/o cerebrovascolare è responsabile dell'elevata morbilità e mortalità^{28,51}. Nei soggetti con danno cardiaco avanzato, ad esempio con documentata fibrosi cardiaca alla risonanza magnetica, il beneficio della terapia sull'outcome cardiologico è dubbio. Infatti, secondo le conoscenze attuali, il turnover dei miocardiociti è minimo e questo sembrerebbe limitare l'efficacia della ERT nei casi avanzati. Occorre tuttavia ricordare che in questi stessi casi la ERT è importante per la prevenzione del danno d'organo renale e/o cerebrovascolare^{4,25,28}. È stato infatti dimostrato come la ERT dimi-

Tabella 5. Gestione terapeutica.

Terapia
<ol style="list-style-type: none"> 1. La terapia enzimatica sostitutiva è indicata quando è stata posta diagnosi di coinvolgimento cardiaco senza distinzione di genere tra pazienti. 2. Nonostante non ci siano al momento evidenze robuste di efficacia, nel paziente con documentazione di fibrosi cardiaca alla risonanza magnetica, si può considerare l'introduzione o il mantenimento della terapia enzimatica sostitutiva alle dosi standard consigliate per la prevenzione del danno d'organo renale e/o cerebrovascolare.
Terapie cardiologiche associate
<ol style="list-style-type: none"> 1. I betabloccanti sono indicati nel paziente con ipertrofia ventricolare sinistra, in presenza di sintomi (dispnea, angina, palpitazioni) ed in assenza di controindicazioni quali bradicardia sinusale <50 min e/o insufficienza cronotropa. 2. Le indicazioni cardiologiche all'utilizzo di antiaggreganti e statine non differiscono da quelle per la popolazione generale. 3. La somministrazione di amiodarone può essere indicata per la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale e delle aritmie ventricolari, nonostante i potenziali effetti metabolici collaterali. 4. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (sartani) sono controindicati solo in presenza di ostruzione basale o latente all'efflusso ventricolare sinistro.
Indicazioni cardiocirurgiche
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le indicazioni alla rivascularizzazione miocardica (percutanea e chirurgica) non differiscono dalle attuali linee guida cardiologiche. 2. Le indicazioni alla miectomia chirurgica non differiscono da quelle per la cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica. 3. Nei pazienti che non presentino altre controindicazioni, il trapianto cardiaco può essere considerato come opzione terapeutica nello scompenso cardiaco refrattario.

nuisca il rischio di una prima o seconda complicazione in un altro organo^{28,47}.

Terapie associate

La ERT deve essere inoltre associata a terapie cardiologiche specifiche a seconda delle manifestazioni cliniche dei pazienti (Tabella 5). Terapie cardiologiche associate sono particolarmente importanti in stadi di cardiomiopatia di Anderson-Fabry conclamati e avanzati, nei quali la ERT si è dimostrata essere meno efficace. Ad esempio gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i sartani sono importanti per la riduzione della pressione arteriosa e per le note proprietà antifibrotiche. Per tale motivo risultano utili anche nel rimodellamento miocardico e possono essere utilizzati anche ai primi segni di cardiopatia. Sono controindicati solo in presenza di ostruzione basale o latente all'efflusso ventricolare sinistro.

Altri farmaci, quali antiaritmici e betabloccanti, possono essere utilizzati con le stesse indicazioni e modalità indicate nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica o con un'altra cardiopatia che causi disturbi di entità paragonabile. Preme tuttavia sottolineare l'attenzione nell'uso di betabloccanti in pazienti con cardiopatia di Anderson-Fabry, i quali, come detto, possono spesso manifestare bradicardia sinusale e/o insufficienza cronotropa.

Terapie chirurgiche

Infine anche nel paziente con malattia di Anderson-Fabry può essere presa in considerazione la possibilità di rivascularizzazione miocardica (percutanea e chirurgica) seguendo le attuali linee guida cardiologiche, la miectomia chirurgica ed anche il trapianto cardiaco, quando indicato, e come opzione nello scompenso cardiaco refrattario³¹ (Tabella 5).

DISCUSSIONE

La ERT ha dimostrato di essere in grado di modificare il decorso naturale della malattia di Anderson-Fabry. Questo risultato può essere raggiunto quanto più la diagnosi è tempestiva e la terapia è impostata precocemente^{28,31}. La ERT ha dimostrato di esercitare effetti benefici sulla funzionalità cardiaca nelle fasi precoci e di portare ad una riduzione del rischio di sviluppo di complicanze nelle fasi avanzate^{28,31,50}. Ne deriva l'importanza di definire e condividere percorsi diagnostico-terapeutici comuni in ciascun settore.

Recentemente sono state pubblicate linee guida di management clinico-terapeutico della malattia di Anderson-Fabry, che evidenziano come ci siano pochi dati basati sull'evidenza di supporto sul management clinico-terapeutico di questa rara malattia^{28,31,51}. Il Board ha approvato strategie clinico-diagnostiche all'interno di ciascun settore, seguendo le linee guida internazionali e applicandole alla pratica clinica⁷. L'unione e la discussione di questi percorsi settoriali ha portato anche alla condivisione di percorsi multidisciplinari comuni. Gli autori raccomandano l'adozione di tali indicazioni clinico-diagnostiche e terapeutiche nella pratica clinica quotidiana.

RIASSUNTO

La malattia di Anderson-Fabry è una tesaurismosi progressiva, ereditaria, con interessamento principalmente degli apparati renali, neurologici, cardiovascolari, cocleovestibolari e cutanei, causata dal

deficit totale o parziale dell'enzima alfa-galattosidasi A codificato dal gene *GLA*. Essa si caratterizza per un coinvolgimento multisistemico e multiorgano. I principali eventi decisivi condizionanti la morbilità e mortalità nel paziente affetto sono rappresentati dall'insufficienza renale e dal coinvolgimento dell'apparato cardiocerebrovascolare.

I pazienti, con interessamento dell'apparato cardiovascolare, presentano solitamente ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro usualmente di grado lieve moderato, progressiva, senza significativa dilatazione della cavità, che spesso simula una cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva.

Per ottenere un'appropriata gestione clinico-terapeutica del paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry risulta fondamentale un approccio multidisciplinare dalla diagnosi, alla terapia e al follow-up clinico della malattia. Recentemente sono state pubblicate linee guida di management clinico-terapeutico della malattia di Anderson-Fabry, che evidenziano come ci siano pochi dati basati sull'evidenza di supporto per la gestione clinico-terapeutica di questa rara malattia. Pertanto nasce l'esigenza di definire, condividere e approvare per consensus, un protocollo di gestione diagnostico-terapeutica, basato sulle evidenze e sulle esperienze di pratica clinica da parte di un Board multidisciplinare italiano costituito da cardiologi, nefrologi, genetisti, pediatri e neurologi, sul tema del management clinico-terapeutico. Gli autori riportano il protocollo di management cardiologico condiviso.

Parole chiave. Alfa-galattosidasi A; Cardiomiopatia ipertrofica; Malattia di Anderson-Fabry; Raccomandazioni.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Genzyme per il supporto offerto nell'organizzazione dei lavori del Board. La direzione medica Genzyme, in accordo con il coordinatore del Board, ha contribuito alla selezione dei partecipanti basata su criteri di oggettiva esperienza clinica e numero di pubblicazioni scientifiche inerenti alla malattia di Fabry su riviste nazionali ed internazionali.

N.B. Per la ricerca dei laboratori specialistici accreditati che eseguono controlli EQ-ERADIM o analoghi, dove è possibile eseguire le indagini genetiche e biochimiche che consentono la diagnosi di malattia di Fabry è possibile consultare il seguente indirizzo Internet: <http://www.iss.it/cnmr>.

APPENDICE

Componenti dell'Anderson-Fabry Disease Italian Board

Coordinatore

Franco Cecchi, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze

Nefrologia

- Renzo Mignani, Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi di Rimini (Coordinatore Gruppo di Lavoro Nefrologia)
- Sandro Feriozzi, U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle di Viterbo
- Maurizio Gallieni, U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Carlo Borromeo di Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano
- Antonio Pisani, U.O. Nefrologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Cardiologia

- Federico Pieruzzi, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano (Coordinatore Gruppo di Lavoro Cardiologia)



- Franco Cecchi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze
- Maurizio Pieroni, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Donato di Arezzo
- Elisabetta Zachara, U.O.C. Cardiologia 2, Ospedale San Camillo-Forlanini di Roma

Neurologia

- Walter Borsini, Neurologia, Università degli Studi di Firenze (Coordinatore Gruppo di Lavoro Neurologia)
- Alessandro Burlina, S.O.C. Neurologia, Ospedale Bassano del Grappa-San Bassiano, USSL di Bassano del Grappa
- Alessandro Salviati, Neurologia, Università degli Studi di Verona

Genetica

- Nicola Marziliano, Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Unità Ricerche Cliniche, IV Divisione

ne di Cardiologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano; Dipartimento di Scienze del Benessere, Università degli Studi del Molise di Campobasso

- Amelia Morrone, Laboratorio di Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo, Biologia Molecolare e Cellulare Clinica di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, A.O.U. A. Meyer di Firenze

Pediatria

- Agata Fiumara, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Catania (Coordinatore Gruppo di Lavoro Pediatria)
- Marco Spada, S.S. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Pediatriche, A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Regina Margherita di Torino
- Rossella Parini, U.O.S. Malattie Metaboliche Rare, A.O. San Gerardo di Monza.

BIBLIOGRAFIA

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Fabry disease: alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:3733-74.
- Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004;337:319-35.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al.; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A - replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- Pieruzzi F, Pieroni M, Chimenti C, Frustaci A, Sarais C, Cecchi F; Area Cardiologica-Advisory Board Plan Multidisciplinare "Diagnosi e Follow-up Malattia di Fabry". Il follow-up cardiologico nel paziente con malattia di Fabry. *G Ital Cardiol* 2010;11:566-72.
- Cecchi F, Tomberli B, Morrone A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. *Cardiogenetics* 2013;3(Suppl 1):e3.
- Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22:555-64.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11.
- Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003;80:307-14.
- Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat* 2003;22:486-92.
- Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, et al. No accumulation of globotriaosylceramide in the heart of a patient with the E66Q mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Mol Genet Metab* 2012;107:711-5.
- Spada M, Pagiardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40. **Studio pioneristico di screening neonatale che dimostra un'incidenza della malattia di Fabry più elevata di quanto segnalato in precedenti casistiche limitate.**
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1093-9.
- Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013;34:802-8. **Approfondita guida pratica con l'algoritmo per la diagnosi differenziale, le manifestazioni cardiache e la gestione clinica della cardiopatia di Fabry.**
- Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 2007;116:e350-1.
- Yoon JY, Song JH, Cheon SS, et al. Fabry cardiomyopathy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2013;21:26-9.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
- Gruner C, Verocai F, Carasso S, et al. Systolic myocardial mechanics in patients with Anderson-Fabry disease with and without left ventricular hypertrophy and in comparison to nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2012;29:810-7.
- Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in Fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1407-14. **Studio ecocardiografico in cui si dimostra il ruolo delle tecniche di strain e strain rate per l'identificazione precoce della disfunzione sistolica e diastolica nei pazienti con malattia di Fabry indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.**
- 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;324:395-9.
- Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1363-73. **Studio di analisi quantitativa della disfunzione del microcircolo coronarico con tomografia ad emissione di positroni, in un'ampia casistica di pazienti con malattia di Fabry.**
- Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart* 2010;96:1915-9.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26:1221-7.

24. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-9.
25. Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C, Ertl G. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z Kardiol* 2005;94:557-63.
26. Pieroni M, Camporeale A, Della Bona R, et al. Progression of Fabry cardiomyopathy despite enzyme replacement therapy. *Circulation* 2013;128:1687-8.
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 Inherit Metab Dis* 2007;30:184-92.
28. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-301.
29. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:341-52.
30. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116.
31. Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2013;109:269-75.
32. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103:641-59.
33. 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;50:2399-403.
34. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97:463-9.
35. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
36. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:97-102.
- Questo studio è stato tra i primi ad evidenziare alla risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto un pattern caratteristico di "delayed enhancement" nei pazienti con malattia di Fabry.**
37. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2013;111:111-7.
- Importante studio che dimostra la presenza di aumentati valori del più noto biomarcatore di disfunzione cardiaca in soggetti con lieve danno d'organo.**
38. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006;92:357-60.
39. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008;1:161-9.
40. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Diagnostic contribution of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Pathol* 2013;44:133-41.
- In questo studio viene evidenziato il ruolo della biopsia endomiocardica nella diagnosi differenziale delle cardiomiopatie ipertrofiche.**
41. Weidemann F, Niemann M, Störk S, 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.
- Studio di coorte che dimostra che la terapia enzimatica sostitutiva non è in grado di arrestare la progressione del danno d'organo o prevenire gli eventi fatali nei pazienti con coinvolgimento sistemico avanzato.**
42. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153-8.
43. Motwani M, Banyersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;107:197-202.
44. Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess* 2012;16:1-543.
45. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther* 2009;31:1966-76.
46. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
47. Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11:441-9.
48. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al.; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.
49. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al.; Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-65.
- Studio longitudinale che analizza i dati del Fabry Registry per valutare gli effetti della terapia enzimatica sostitutiva sull'ipertrofia cardiaca nel tempo.**
50. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001;345:25-32.
51. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539-48.