

# Malattia di Anderson-Fabry in età pediatrica: l'importanza di una diagnosi precoce

Simona Sestito, Katia Roppa, Mirella Petrisano, Licia Pensabene, Francesca Parisi, Maria Teresa Moricca, Daniela Concolino

UO Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro, Italia

La malattia di Anderson-Fabry (OMIM #301500) è una rara malattia da accumulo lisosomiale, a trasmissione X-linked, causata da mutazioni del gene GLA che codifica per l'enzima alfa-galattosidasi A, che comporta l'accumulo multisistemico di glicosfingolipidi neutri. Le manifestazioni cliniche esordiscono nell'infanzia o nell'adolescenza e comprendono acroparestesie, sintomi gastrointestinali, ipoidrosi e lieve proteinuria. Nell'età adulta il coinvolgimento renale, cardiaco e cerebrovascolare caratterizza il quadro clinico e rappresenta la principale causa di morte correlata alla malattia. La terapia enzimatica sostitutiva (TES), disponibile dal 2001 è in grado di rallentare la progressione di malattia e migliorare la sintomatologia, ma la risposta alla terapia sembra dipendere dallo stadio di malattia. Questo sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce in età pediatrica che possa consentire l'avvio tempestivo della TES, con l'obiettivo di intervenire in una fase antecedente al danno d'organo irreversibile e migliorare la storia naturale della malattia.

*Anderson-Fabry disease (OMIM # 301500) is a rare lysosomal storage disease, X-linked transmitted, caused by mutations in the GLA gene that codes for the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A, with the consequent multisystem accumulation of neutral glycosphingolipids. The clinical manifestations begin in childhood or adolescence and comprise acroparesthesias, gastrointestinal symptoms, hypohidrosis and mild proteinuria. In adulthood, renal, cardiac and cerebrovascular involvement characterizes the clinical picture and is the main cause of disease-related death. Enzyme replacement therapy (TES), available since 2001, is able to slow the progression of the disease and improve the symptoms, although the response to therapy seems to depend on the stage of the disease. This underlines the importance of an early diagnosis in pediatric age which can allow the timely start of the TES, before irreversible organ damage occurs, thus improving the natural history of the disease.*

## Introduzione

La malattia di Anderson-Fabry (OMIM #301500) è una malattia da accumulo lisosomiale con coinvolgimento multisistemico e decorso progressivo. È causata da mutazioni del gene GLA, localizzato sul cromosoma X, che codifica per l'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A. La mancanza o la ridotta attività enzimatica comporta l'accumulo a livello intracellulare del substrato globotriaosilceramide (GB3) e di altri metaboliti come la globotriaosilfingosina (liso-GB3). La prima descrizione di pazienti con angiocheratomi diffusi risale all'anno 1898 a opera del dermatologo tedesco Johannes Fabry e di quello inglese William Anderson, uno indipendentemente dall'altro [1]. L'incidenza della patologia è variabile, va da 1 su 117.000 nell'intera popolazione, a 1 su 40.000 nei maschi, tuttavia, un recente studio pilota

di screening neonatale a livello regionale, suggerisce un'incidenza più elevata, di 1 su 3.100 maschi [2].

Le manifestazioni cliniche della malattia di Fabry esordiscono nell'infanzia o nell'adolescenza e comprendono acroparestesie, sintomi gastrointestinali, ipoidrosi e lieve proteinuria. Nell'età adulta il coinvolgimento renale, cardiaco e cerebrovascolare caratterizza il quadro clinico e rappresenta la principale causa di morte correlata alla malattia di Fabry, in particolare nei maschi emizigoti con forma classica di malattia, ma anche in molte donne eterozigoti che possono presentare diversi gradi di gravità della malattia così come i maschi. È stata descritta un'estrema variabilità intra e inter-familiare della presentazione clinica anche se a oggi le cause alla base di questa estrema variabilità non sono ancora chiare [3].

## Meccanismi genetici e correlazione genotipo-fenotipo

Il gene GLA, che codifica per un polipeptide di 429 aminoacidi, contiene 7 esoni ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X; per questo motivo la malattia di Fabry è sempre stata considerata a trasmissione X-linked recessiva. Studi recenti dimostrano, invece, che la maggior parte delle femmine eterozigoti presenta accumulo del substrato con conseguente sintomatologia clinica, significativa morbidità e prematura mortalità. Il fenomeno della lyonizzazione (inattivazione casuale del cromosoma X) potrebbe spiegare la comparsa della malattia nelle femmine. Le madri portatrici del gene hanno il 50% di probabilità di trasmetterlo ai figli, siano essi di sesso femminile o maschile; i padri affetti trasmettono il gene mutato a tutte le figlie femmine e a nessuno dei figli maschi. Le mutazioni che colpiscono più frequentemente il gene GLA sono quelle missenso o nonsenso, che rendono l'enzima non funzionante; meno frequenti sono piccole e grandi delezioni, inserzioni, difetti dello splicing e complessi riarrangiamenti. A oggi sono state descritte più di 1.000 mutazioni del gene GLA [4]. Molte di esse sono dette "private", poiché sono state identificate unicamente all'interno di una famiglia. L'ampia variabilità del fenotipo clinico della malattia di Fabry può essere in parte spiegata dalla grande quantità di mutazioni descritte, nonostante esistano notevoli differenze fenotipiche anche all'interno di una stessa famiglia.

## Presentazione clinica

Dal punto di vista clinico sono stati descritti tre fenotipi, quello classico con attività enzimatica minore all'1% che si manifesta nella maggior parte dei pazienti di sesso maschile, quello atipico con attività enzimatica residua tra l'1 e il 10% a esordio tardivo, e il fenotipo intermedio con attività enzimatica variabile. Nonostante le manifestazioni cliniche della malattia siano estremamente variabili, l'insorgenza avviene, nella maggior parte dei casi, du-

rante l'infanzia [5]. I primi segni e sintomi che compaiono sono quelli neurologici, manifestazioni cutanee, anidrosi o ipo-idrosi, sintomi gastrointestinali, opacità corneali e astenia cronica.

Il dolore neuropatico periferico, secondario all'interessamento delle piccole fibre, è uno dei sintomi caratteristici della malattia e si manifesta, in età pediatrica, sotto forma di acroparestesie (dolore urente, cronico e formicolio a mani e piedi) o di "crisi di Fabry". Le crisi di Fabry sono episodi di dolore acuto alle estremità della durata di pochi minuti o diversi giorni, scatenati da esercizio fisico, stress, febbre e variazioni climatiche, spesso associati a febbre, dolore articolare e aumento della VES.

I sintomi gastrointestinali più frequenti sono la diarrea e il dolore addominale che si ripercuotono negativamente sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici e sono di frequente riscontrati anche nei soggetti di età adulta [6]. Segni specifici della malattia di Fabry sono la cornea verticillata, dovuta all'accumulo di Gb3 nelle cellule dell'epitelio basale della cornea, e gli angiocheratomi, lesioni maculo-papulari di colore rosso-violaceo, che non scompaiono alla digitopressione, disposte a "calzoncino da bagno" (glutei, cosce, regione inguinale, pene, scroto) e/o sul dorso e sulla mucosa orale, presenti già dai primi anni di vita [5].

Di difficile riscontro, durante l'infanzia, sono le manifestazioni cardiache, cerebrovascolari e renali, che compaiono più tardivamente. Ciononostante i primi sintomi di una compromissione renale nei bambini e negli adolescenti sono caratterizzati da microalbuminuria, incapacità di concentrazione urinaria ed escrezione urinaria del Gb3. In **Tabella 1** sono elencati i segni e sintomi clinici caratteristici della malattia di Fabry suddivisi per età.

### Diagnosi

L'ampia variabilità fenotipica e l'aspecificità delle manifestazioni cliniche precoci possono causare errori diagnostici con conseguente ritardo nel riconoscimento della patologia. Malattie reumatologiche, sclerosi multipla, malattie autoimmuni, disturbi gastrointestinali di tipo funzionale sono i più frequenti errori diagnostici descritti in pazienti con malattia di Fabry. Secondo il registro Fabry Outcome Survey (FOS), in 366 pazienti europei il ritardo medio per la corretta diagnosi dall'insorgenza dei sintomi corrisponde a 13,7 e 16,3 anni per maschi e femmine, rispettivamente [7]. Per consentire un riconoscimento precoce della malattia è necessario un approccio multidisciplinare e l'intervento di vari specialisti tra cui genetisti, cardiologi, nefrologi, gastroenterologi, reumatologi, oculisti, neurologi e pediatri.

La diagnosi di malattia di Fabry nei maschi richiede il dosaggio dell'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi A in leucociti prelevati da sangue periferico o in colture di fibroblasti cutanei: livelli inferiori al 25% di quelli normali sono di solito considerati diagnostici, se inferiori al 35% pongono il sospetto di malattia di Fabry [1]. L'analisi dell'attività enzimatica può essere effettuata su spot di sangue essiccato (Dried Blood Spot, DBS); tale metodica negli ultimi anni si è dimostrata particolarmente utile vista la rapidità di esecuzione e l'affidabilità dell'analisi. La conferma del sospetto clinico, attraverso il dosaggio dell'attività enzimatica su DBS e successivamente su leucociti, necessita della successiva identificazione della specifica mutazione nel gene GLA attraverso il sequenziamento dell'intero gene. Nelle femmine eterozigoti il dosaggio dell'attività enzimatica non è sufficientemente specifico (sensibilità e specificità approssimano il 100% nei maschi, non arrivano al 50% nelle femmine), perciò è richiesta l'indagine gene-

tica, fatta eccezione per le eterozigoti obbligate (come figlie di padre affetto). D'altronde la diagnosi di malattia di Fabry può essere posta incidentalmente, in virtù del riscontro di depositi di Gb3 in preparati istologici ricavati da biopsia renale eseguita per valutare un'insufficienza renale cronica. Utile marker diagnostico, ma soprattutto di monitoraggio, è infine il Lyso-Gb3 (globotriaosilfosfingosina), ovvero la forma deacetilata del Gb3, i cui livelli sierici sono aumentati nei pazienti con malattia di Fabry e il cui dosaggio ematico riveste un ruolo fondamentale anche nel follow-up della malattia [8]. Similmente, con lo scopo di identificare uno strumento diagnostico o un parametro di screening per i pazienti ad alto rischio, nonché uno strumento per valutare la risposta alla TES, diversi biomarcatori e segni caratteristici sono stati chiamati in causa [9].

### Terapia

La terapia della malattia di Fabry prevede due tipi di trattamenti, uno specifico atto a supplire alla mancanza o alla riduzione dell'attività enzimatica, e uno aspecifico volto a migliorare i sintomi clinici. La comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base della malattia di Fabry, così come di altre malattie da accumulo lisosomiale [10], ha consentito la realizzazione della terapia enzimatica sostitutiva (TES), introdotta per la prima volta nel 2001. Attualmente sono disponibili due forme dell'enzima alfa-galattosidasi A, con uguale sequenza amminoacidica e diverso pattern di glicosilazione, agalsidasi alfa e agalsidasi beta. L'agalsidasi alfa<sup>1</sup> è prodotto in linee cellulari umane ed è somministrato alla dose di 0,2 mg/kg in infusioni endovenose della durata di 40 minuti a cadenza di 14 giorni, previa premedicazione di routine. L'agalsidasi beta<sup>2</sup> è prodotto in colture cellulari di ovaio di criceto cinese ed è somministrato alla dose di 1,0 mg/kg endovena sempre a cadenza di 14 giorni; i pazienti sono di solito premedicati con antipiretici prima dell'infusione, che inizialmente può durare più di 4 ore. Non sono state evidenziate differenze significative negli effetti clinici delle due preparazioni. La TES riduce i livelli plasmatici e l'escrezione renale del Gb3, rallenta il declino della funzione glomerulare renale soprattutto se iniziata prima che questa sia significativamente compromessa, riduce la severità del dolore neuropatico e migliora i sintomi gastrointestinali [11]. Al contrario sono scarse le evidenze circa un effetto della TES sulla malattia cardiaca (incluso il rischio aritmico e il rischio di morte cardia-

<sup>1</sup> Replagal®, Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA.

<sup>2</sup> Fabrazyme®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA.

SEGNI/SINTOMI	INFANZIA	ADOLESCENZA	ETÀ ADULTA
Acroparestesie	+	+	+
Disturbi gastrointestinali	+	+	+
Cornea verticillata	+	+	+
Angiocheratomi	+/-	+	+
Ipo/anidrosi	+/-	+	+
Proteinuria	-	+/-	+
Insufficienza renale	-	-	-
Ipertrofia ventricolare sinistra	+/-	+/-	+
Cardiomiopatia	-	-	+
Aritmie e anomalie di conduzione	+/-	+/-	+
Patologia valvolare cardiaca	-	+/-	+
Stroke	-	-	+

+ presente; - assente; +/- presente occasionalmente

ca), mentre nullo è l'effetto sul rischio di ictus [12]. La risposta alla TES sembra dipendere fortemente dallo stadio della malattia [11] e da altre variabili non ancora completamente comprese [13]. Molti studi hanno dimostrato che iniziare la terapia già in età infantile può rallentare la progressione del danno d'organo. Nei soggetti maschi con diagnosi molecolare e fenotipo classico è consigliato iniziare la terapia precocemente anche in assenza di danno d'organo perché migliora la prognosi. Nei maschi con diagnosi molecolare e fenotipo atipico e nelle femmine, vista la prognosi variabile, l'inizio della TES è indicato su base individuale, in occasione dell'esordio dei sintomi o del primo riscontro di danno d'organo. Nei pazienti con diagnosi molecolare e diagnosi clinica incerta si raccomanda un attento follow-up [14].

Esistono inoltre terapie aspecifiche di supporto, che mirano a trattare i segni e i sintomi cardiaci, renali, gastrointestinali e cerebrovascolari.

Recentemente è stato introdotto un promettente trattamento farmacologico, la terapia chaperonica. Si tratta di piccole molecole che possono essere assunte per via orale e che raggiungono tessuti come il cervello e il cuore, con la funzione di stabilizzare l'enzima (endogeno e/o esogeno). Attualmente è approvato l'utilizzo di tale terapia solo in determinate mutazioni [15].

## Conclusioni

La malattia di Fabry è un disordine da accumulo lisosomiale che coinvolge principalmente le cellule endoteliali vascolari, provocando danni a livello del sistema nervoso centrale e periferico, cardiaco e renale. L'esordio dei sintomi avviene durante l'infanzia ed è caratterizzato da acroparestesie, anidrosi o ipoidrosi, sintomi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea), e in alcuni casi da segni caratteristici come le opacità corneali o gli angiocheratomi. Nell'età adulta il coinvolgimento renale, cardiaco e cerebrovascolare caratterizza il quadro clinico e rappresenta la principale causa di morte correlata alla malattia. Vista l'ampia variabilità del quadro clinico e la poca specificità delle manifestazioni cliniche precoci è fondamentale la collaborazione tra vari specialisti che possano sospettare la malattia fin dall'età pediatrica anche in assenza di una storia familiare suggestiva. Un'attenta diagnosi differenziale con malattie reumatologiche in presenza di dolore neuropatico, o con disturbi gastrointestinali di tipo funzionale nei casi caratterizzati da dolore addominale e diarrea, è di fondamentale importanza. Il sospetto clinico può poi essere facilmente confermato attraverso il dosaggio dell'attività enzimatica su DBS e successivamente su leucociti, seguito dal-

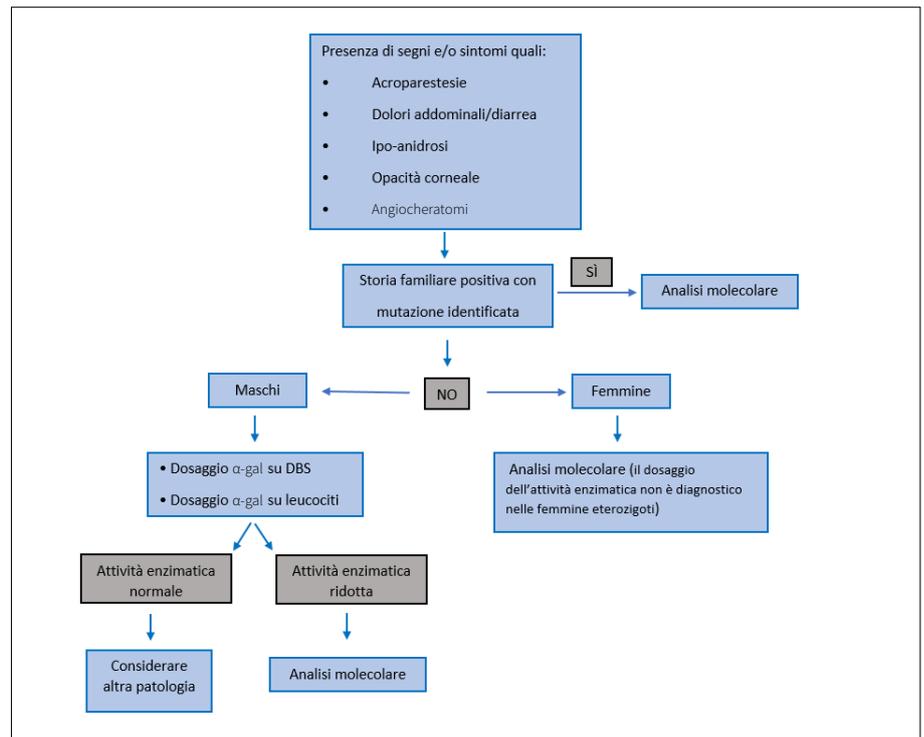


Figura 1. Flow-chart diagnostica della malattia di Fabry in età pediatrica.

la conferma attraverso l'analisi molecolare che si rende sempre necessaria soprattutto nei soggetti di sesso femminile (Figura 1). La diagnosi precoce della malattia di Fabry, oltre a favorire l'identificazione di altri casi nella stessa famiglia attraverso un counseling genetico e un'estensione dello studio familiare, può consentire l'avvio tempestivo della TES, prima che si siano instaurati danni d'organo irreversibili legati all'accumulo, consentendo, pertanto, un effettivo beneficio in termini di miglioramento della sintomatologia e rallentamento della progressione della malattia.

✉ [sestitosimona@unicz.it](mailto:sestitosimona@unicz.it)

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Fabry disease:  $\alpha$ -galactosidase A deficiency. In Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (a cura di). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001:3733.
2. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31-40.
3. Simoncini C, Chico L, Concolino D, et al. Mitochondrial DNA haplogroups may influence Fabry disease phenotype. *Neurosci Lett*. 2016 Aug 26;629:58-61.
4. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff, United Kingdom. HGMD®, [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org).
5. Schiffmann R, Ries M. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. *Pediatr Neurol*. 2016 Nov;64:10-20.
6. Di Martino MT, Scionti F, Sestito S, et al. Genetic variants associated with gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *Oncotarget*. 2016 Dec 27;7(52):85895-85904.

7. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236-42.
8. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Aug;22(4):843-9.
9. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 1;33(2):318-23.
10. Sestito S, Ceravolo F, Falvo F, et al. Pathobiological Insights into the Newly Targeted Therapies of Lysosomal Storage Disorders. *J Pediatr Biochem*. 2016;06(01):30-8.
11. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. 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 Inher Metab Dis*. 2014 May;37(3):341-52.
12. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 29;10:125.
13. Scionti F, Di Martino MT, Sestito S, et al. Genetic variants associated with Fabry disease progression despite enzyme replacement therapy. *Oncotarget*. 2017 Nov 18;8(64):107558-64.
14. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019 Mar;126(3):224-35.
15. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med*. 2019 Sep;21(9):1987-97.