

malattie rare



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA di ANDERSON FABRY

(Afferente alle malattie da accumulo di lipidi - codice di esenzione RCG080)

Versione aggiornata al gennaio 2021

Sommario

1. Introduzione	3
a. Definizione	3
b. Epidemiologia	4
2. Il PDTA	4
a. Criteri di ingresso	4
b. Criteri di diagnosi	10
c. Stadiazione della malattia	12
d. Criteri terapeutici	16
e. Monitoraggio	20
3. Aspetti assistenziali	26
4. Offerte assistenziali Regioni Piemonte e Valle d'Aosta (soggette a periodico aggiornamento)	27
5. Laboratori di diagnostica avanzata	27
6. Bibliografia	28
INDICAZIONI ALL'ESAME GENETICO PER LA MALATTIA DI FABRY	31
ALLEGATO 1	32

1. Introduzione

a. Definizione

La Malattia di Anderson-Fabry (MAF) o malattia di Fabry (OMIM 301500) è una patologia ereditaria rara del metabolismo glicosfingolipidico, multisistemica e progressiva.

È causata dal deficit dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A dovuto a mutazioni del gene GLA che mappa in regione Xq22.1. Nota in passato come malattia X-linked recessiva, l'elevata espressione clinica nelle femmine adulte rappresenta uno scostamento dalla modalità classica di questo tipo di trasmissione, che è oggi definita semplicemente X-linked. È, peraltro, possibile che i dati disponibili rappresentino una sottostima dell'effettiva prevalenza della malattia nella popolazione. Esiste infatti un lungo intervallo di tempo (10-15 anni) tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi, che spesso viene raggiunta quando uno o più tratti fenotipici maggiori sono conclamati (1).

Nella sua forma classica, la malattia si esprime con maggior severità nei maschi emizigoti – pressoché privi di attività dell'enzima alfa-galattosidasi A – ed è caratterizzata da segni e sintomi cutanei, renali, cardiovascolari, cocleo-vestibolari, oculari e dalla compromissione del sistema nervoso periferico (SNP) e centrale (SNC). I sintomi compaiono generalmente già nella prima decennio di vita. Durante l'infanzia, la diagnosi differenziale è particolarmente difficile data la scarsa specificità dei sintomi, e si colloca spesso nell'ambito di patologie neuropatiche periferiche. Data l'età dipendenza della comparsa dei tratti fenotipici, i problemi renali, cardiaci e cerebrovascolari possono emergere in momenti/fasi diversi/e della crescita (1).

L'espressione fenotipica nelle femmine eterozigoti è più tardiva rispetto a quella del maschio ed è in genere meno severa. La presenza di un allele wild *type* garantisce una produzione di enzima maggiore rispetto al maschio emizigote. In età adulta, tuttavia, le femmine portatrici possono sviluppare un danno d'organo localizzato (cuore, rene e SNC) o multi-sistemico, con manifestazioni clinicamente gravi, a seconda dell'inattivazione del cromosoma X a causa della *Lyonizzazione* (1).

La diagnosi nei maschi emizigoti si basa sulla dimostrazione del deficit dell'enzima confermata dal test genetico. Nelle femmine eterozigoti il dosaggio enzimatico non è conclusivo ed è necessario il test genetico. La diagnosi prenatale è facilmente ottenibile con test genetico in DNA da villi coriali o liquido amniotico (colture cellulari di amniociti possono essere utilizzate per il dosaggio dell'attività enzimatica).

In entrambi i generi, l'età, in assenza di diagnosi e quindi di terapia specifica, enzimatica sostitutiva o chaperonica, si accompagna ad un aumento progressivo dell'accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) intracellulare sia a carico delle cellule tessuto/organo-specifiche, che delle cellule endoteliali, con progressivo deterioramento di organi vitali quali:

- il rene (dalle proteinurie intermittenti e lievi dell'infanzia, fino alla insufficienza renale cronica con necessità di dialisi e trapianto renale);
- il cuore, con sviluppo di fenotipo simil-cardiomiopatia ipertrofica;
- il sistema nervoso, con possibili ictus e/o attacchi ischemici transitori.

La sopravvivenza nei pazienti non riconosciuti e non trattati è stimata essere inferiore di 15-20 anni rispetto alla popolazione non affetta (1).

In sintonia con iniziative simili attivate dalla Rete Regionale del Piemonte e della Valle d'Aosta, si è costituito un gruppo di lavoro formato da professionisti operanti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale in rete, al fine di produrre una presa in carico multidisciplinare adeguata ai diversi livelli di complessità di questi pazienti.

Tale rete ha come finalità non solo la corretta gestione dei pazienti con malattia di Fabry, ma anche il censimento di nuovi e vecchi casi e la diffusione ai Medici di Medicina Generale e agli altri specialisti coinvolti delle raccomandazioni contenute nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA).

b. Epidemiologia

La prevalenza della malattia di Fabry è stimata in 1/40.000 maschi ed 1/117.000 individui nella popolazione generale (2, 3). Uno studio di screening neonatale condotto in Italia ha documentato un'incidenza di 1/3100, con un rapporto di 11:1 di persone con fenotipi ad insorgenza tardiva/classici (4).

2. Il PDTA

a. Criteri di ingresso

La Malattia di Fabry è una patologia multisistemica ad espressione variabile di sintomi, genere ed età dipendente e quindi i criteri di ingresso devono includere tutte le possibili condizioni capaci di generare il "sospetto clinico" e quindi appropriate per innescare il percorso diagnostico.

Popolazione pediatrica

1. La malattia è nota nella famiglia: la familiarità costituisce criterio d'ingresso; sono appropriati sia il test biochimico che genetico.
2. La malattia non è nota nella famiglia: questa è la situazione più frequente e complessa sul piano clinico in quanto la malattia di Fabry non è la prima ipotesi diagnostica specie nel bambino. Infatti, i sintomi clinici che più frequentemente portano per la prima volta un bambino con familiarità negativa (o con patologia familiare non diagnosticata) all'attenzione del medico per sospetta MAF sono: episodi di dolore neuropatico intenso ad origine dalle estremità (mani e piedi), con irradiazione prossimale ed acroparestesie. Altri sintomi includono alterazioni della sensibilità termodolorifica, scarsa tolleranza al calore, dolori addominali associati a eventi diarroici ricorrenti ed ipo- o anidrosi, angiocheratomi cutanei e cornea verticillata.

I dolori neuropatici possono essere scatenati da attività fisica, calore, stress, aumento della temperatura specie in concomitanza di affezioni febbrili, possono durare giorni o settimane ed accompagnarsi ad aumento della velocità di eritrosedimentazione - VES (*Fabry Crisis*).

Popolazione adulta

1. La malattia è nota nella famiglia: i parenti dei probandi accertati rimarranno all'interno del PDTA fino ad esclusione della malattia o ne faranno permanentemente parte in caso di diagnosi accertata.
2. La malattia non è nota nella famiglia: pazienti con fenotipo ancora geneticamente orfano ma potenzialmente MAF sulla base delle valutazioni cliniche o strumentali. Anche per l'adulto, questa è la situazione più frequente.

L'accesso al PDTA è appropriato in caso di:

- problemi renali (iniziale microalbuminuria e/o proteinuria franca e progressione verso l'insufficienza renale grave) previa esclusione di altre cause;
- problemi cardiaci (ipertrofia ventricolare sinistra, specie concentrica, intervallo PR breve all'elettrocardiogramma - ECG, cardiomiopatia ipertrofica, specie dopo l'esclusione di difetti dei geni sarcomerici);
- problemi cerebrali:
 - a) distinguere il paziente sintomatico per ictus o TIA dal riscontro occasionale di lesioni ischemiche alla TC/RMN cerebrali;
 - b) considerare che la sofferenza vascolare della malattia di Fabry si esprime con un quadro lacunare/multilacunare in relazione ad una patologia dei piccoli vasi e con tortuosità dei vasi intracranici spesso associata a aumentato calibro (dolicoectasia) soprattutto a livello del circolo vertebro-basilare. Tenendo conto che tali alterazioni vascolari (spesso silenti) imputabili ad una patologia dei piccoli vasi sono molto comuni e quasi invariabilmente presenti nei soggetti anziani, il sospetto clinico di malattia di Fabry va posto qualora tale quadro non sia ragionevolmente spiegabile in base al dato anagrafico e al profilo vascolare del paziente. A supporto del sospetto clinico giocano pertanto: 1) età giovanile/adulta (< 60 anni), 2) carico lesionale alla RMN 3) assenza/comparsa recente di ipertensione e diabete, 4) assenza di altri definiti meccanismi patogenetici. In questo contesto un parere specialistico (neurologo con competenze cerebrovascolari) potrebbe essere di aiuto.
- angiocheratomi; cornea verticillata in pazienti non trattati con amiodarone o cloroquina; disturbi gastroenterici persistenti ed invalidanti per i quali siano già state escluse le cause più frequenti dei sintomi presentati dal paziente;
- disturbi neurologici periferici spesso già oggetto di numerose indagini cliniche e strumentali precedenti ed ancora orfani di diagnosi (parestesie, mialgie, dolore neuropatico).

Diagnosi presuntiva

Si può formulare una diagnosi presuntiva quando i dati anamnestici, la familiarità, i sintomi e l'obiettività (cardiovascolare, cerebrovascolare, neurologica, renale, oculare, gastro-enterica o dermatologica) sono sufficientemente orientativi. L'elenco di combinazioni di segni e sintomi è molto articolato (Tabella 1).

TABELLA 1: RED FLAGS DELLA MALATTIA DI FABRY

ANAMNESI FAMILIARE		
Malattia di Fabry		
Cardiomiopatia ipertrofica di NDD		
Nefropatia di NDD		
Stroke/TIA in età giovanile		
Intolleranza al freddo o al caldo		
Ipoacusia di NDD		
MANIFESTAZIONI CLINICHE		
	ETÀ: 0-16 ANNI	ETÀ: > 16 ANNI
Sintomi sistemici	Crisi Febrili	///
Sistema cardiovascolare	///	Ipertrofia cardiaca Aritmie
Sistema nervoso centrale	///	Infarti cerebrali e TIA RMN cerebrale con lesioni alla sostanza bianca Dolicoectasia vertebrobasilare
Sistema nervoso periferico	Acroparestesie Dolore neuropatico	Dolore neuropatico
Rene	Microalbuminuria e proteinuria	Insufficienza renale cronica Microalbuminuria e proteinuria
Cute e annessi	Angiocheratomi cutanei Disidrosi (Ipoidrosi/anidrosi)	Angiocheratomi cutanei Disidrosi (Ipoidrosi/anidrosi)
Occhio	Cornea verticillata Vasi retinici tortuosi Linfangiectasia congiuntivale	Cornea verticillata Vasi retinici tortuosi Linfangiectasia congiuntivale
Orecchio	Ipoacusia	Ipoacusia vertigini acufeni
Apparato gastroenterico	Dolori/sintomi addominali	///

Sintomi e segni cardiovascolari:

Il coinvolgimento del sistema cardiovascolare aumenta progressivamente con l'età, spesso più precoce nel maschio e più tardivo nella femmina. Il cuore può essere l'unico organo colpito in uomini con mutazioni geniche specifiche e in donne portatrici con bassa attività enzimatica (cosiddetta "variante cardiaca"). L'incidenza nel sesso femminile può essere sottostimata. I sintomi possono essere assenti o includere palpitazioni, alterazioni della frequenza cardiaca, difetti della conduzione, dolore anginoso da ischemia miocardica, sintomi legati a possibile cardiopatia valvolare (insufficienza mitralica) e scompenso cardiaco causato dalla "cardiomiopatia" ipertrofica. Le alterazioni ECG-grafiche possono variare: per esempio da intervalli PR-brevi, specie nelle fasi precoci della malattia, al blocco AV (atrio-ventricolare) nelle fasi avanzate. Il fenotipo ecocardiografico può includere reperti simil- "cardiomiopatia ipertrofica" ed ispessimento delle valvole cardiache. Se il fenotipo "cardiomiopatia ipertrofica" è il primo a giungere all'attenzione clinica, le diagnosi differenziali sono complesse e si collocano sia nell'ambito delle cardiomiopatie ipertrofiche sarcomeriche, che delle forme "non sarcomeriche". In questo caso la RMN cardiaca documenta lesioni caratteristiche che possono suggerire la diagnosi (5). Vedi Allegato 1.

Sintomi secondari a coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale:

- Cerebrovascolari: lesioni ischemiche (o, più raramente emorragiche) riscontrate alla TC/RMN
 - 1) per la comparsa acuta di un deficit neurologico focale (attacco ischemico transitorio o ictus-TIA);
 - 2) per la presenza di un deficit motorio o cognitivo cronico/ ingravescente;
 - 3) occasionalmente per motivi diversi rispetto ai punti 1 e 2.
- Occorre procedere ad una accurata diagnosi differenziale valutando attentamente la presenza di:
 - a) patologia ateromasica dei grossi vasi;
 - b) la presenza di cardiopatie emboliche;
 - c) la presenza di una patologia dei piccoli vasi;
 - d) la presenza di altre definite cause "rare" di vasculopatia cerebrale. Occorre sottolineare come il danno vascolare della malattia di Fabry possa confondersi con una classica malattia dei piccoli vasi o, indirettamente, essere in relazione con una fibrillazione atriale secondaria alla cardiopatia ipertrofica e ad una dissecazione favorita dalla dolicoectasia dei grossi vasi evenienze comuni nella MAF.

Sintomi secondari a coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico:

Neuropatia dolorosa caratterizzata da disestesie/parestesie e dolore neuropatico. La neuropatia ha distribuzione simmetrica e acrolocalizzata. Spesso la neuropatia può essere il sintomo d'esordio della malattia: i sintomi precoci riferiti sono generalmente subdoli e oggetto di prime ipotesi diagnostiche errate (dolori influenzali, reumatismo, dolori da "crescita" nel bambino, "dolori ossei", dolori su base psicogena, intossicazione alimentare e dolori gastrointestinali non specifici). L'inquadramento della neuropatia richiede un'attenta raccolta anamnestica, uno studio elettromiografico ed esami ematochimici volti ad escludere le forme acquisite di neuropatia dolorosa (diabete, infezione da virus dell'epatite HCV, amiloidosi).

Sordità neurosensoriale/ipoacusia, acufeni, vertigini: utili i potenziali evocati acustici per differenziare una sordità periferica da una sordità neurosensoriale.

Sintomi secondari a coinvolgimento del Sistema Nervoso Autonomo:

Gastro-enterici: il coinvolgimento gastroenterico è frequente, specie in età pediatrica, ed è causato da depositi di Gb3 a livello delle cellule gangliari e dei vasi intestinali. I pazienti lamentano nausea, vomito, gonfiore post-prandiale e dolore, sensazione di sazietà precoce, svuotamento gastrico ritardato, attività peristaltica ridotta, alterazioni dell'alvo con stitichezza o episodi diarroici ricorrenti, perdita dei riflessi gastrocolici, a volte con difficoltà nell'acquisire peso. L'elenco dei singoli segni e sintomi è lungo ed indicativo di come nessun tratto, se isolato, basti a far nascere l'ipotesi diagnostica di MAF; tuttavia nessun segno è di solito presente in modo isolato ed i pazienti che presentano questi disturbi, se clinicamente ben valutati, risulteranno portatori di alterazioni a carico di altri organi ed apparati. Inoltre al momento della valutazione nell'ambito del PDTA MAF, la maggior parte dei pazienti ha già alle spalle numerose valutazioni precedenti che hanno escluso patologie più comuni con fenotipi confondenti, per esempio la celiachia.

Sintomi cutanei: ipoidrosi, anidrosi.

Sintomi dell'apparato genitourinario: impotenza.

Sintomi Renali:

Anche per il rene, l'entità del coinvolgimento aumenta con l'età. Nella forma classica il danno renale deriva dai depositi di Gb3 sia a livello endoteliale glomerulare sia delle cellule del mesangio, interstizio e podociti, ma anche delle cellule dell'ansa di Henle e tubulari, ed infine degli endoteli e cellule muscolari lisce delle arteriole. La microalbuminuria e la proteinuria compaiono precocemente, a volte già nel primo decennio, più spesso a partire dal secondo decennio di vita. La compromissione della funzione renale è poi progressiva, fino all'insufficienza renale cronica end-stage, tipica del maschio nel quarto o quinto decennio di vita. La valutazione della funzione renale include: dosaggio della creatinina sierica, Filtrazione Renale Glomerulare (o *Glomerular Filtration Rate*, GFR) proteinuria, albuminuria, sodio urinario. Il monitoraggio della proteinuria e della GFR contribuiscono alla stadiazione della malattia renale cronica [*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI CKD) guidelines*]. Questi reperti portano routinariamente ad accertamenti con imaging (ecografia renale) che possono documentare un aumento delle dimensioni renali.

Sintomi Oculari:

Opacità corneali (cornea verticillata); cataratta subcapsulare anteriore o posteriore (cataratta di Fabry); segni minori, poco specifici se isolati, sono le tortuosità vascolari e la vasculopatia a carico di retina e congiuntiva.

Sintomi Dermatologici:

Ipoidrosi, anidrosi, angiocheratomi e teleangiectasie. Questi ultimi sono markers importanti da ricercare non solo a livello cutaneo, ma anche a livello della mucosa del cavo orale.

Sintomi Polmonari:

Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio (26% nelle femmine e fino al 61% nel maschio), si può manifestare con dispnea da sforzo (da non confondere con la dispnea da sforzo potenzialmente secondaria al coinvolgimento cardiaco), tosse, ostruzione delle vie aeree. La spirometria ed il test cardiopolmonare possono essere di supporto diagnostico: la caduta dei valori di pressione diastolica che si riscontra in circa il 50% dei pazienti, può contribuire a spiegare la difficoltà all'esercizio fisico. Anche per i sintomi/segni polmonari valgono le considerazioni relative al contesto clinico.

Sintomi Scheletrici:

Il coinvolgimento scheletrico è caratterizzato dalla possibile presenza di osteopenia ed osteoporosi nel 50-80% dei casi. Il loro riconoscimento si basa sull'impiego della DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*). Si tratta di condizioni poco specifiche che raramente costituiscono il primo elemento diagnostico.

Il medico che esprime il sospetto diagnostico può riferirsi ai centri elencati nel paragrafo “Offerte Assistenziali”

b. Criteri di diagnosi

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara.

La diagnosi definitiva di MAF è ottenuta con la dimostrazione biochimica di un deficit di attività di alfa-galattosidasi A e nei leucociti o spot di sangue intero nel maschio, confermata con il test genetico; il test genetico è l'unica opzione diagnostica per la femmina. Il test genetico prevede l'analisi dell'intero gene per l'identificazione della mutazione nel probando; nei parenti il test genetico si limita alla ricerca della mutazione identificata nel probando.

Stabiliti i segni e sintomi da ricercare, è importante affermare la necessità che esista un *medico di riferimento*, con specifico *expertise*, responsabile del coordinamento delle attività multi-specialistiche necessarie (*case manager*). Il coordinatore organizzerà l'intervento multispecialistico (team interdisciplinare) e, alla fine del percorso alla luce dei dati clinici e di laboratorio informerà il paziente e discuterà i risultati, il loro significato clinico e le opzioni terapeutiche, definendo con il paziente modalità, tempi, occasioni di monitoraggio, terapia e così via. Per l'età pediatrica è spesso il pediatra stesso che svolge questo ruolo. Per l'adulto possono essere specialisti di discipline diverse a coordinare le interazioni necessarie per la gestione corretta della MAF.

ESAMI DI LABORATORIO ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI (Figura 1).

1) Analisi biochimica dell'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi A su leucociti periferici e/o su spot di sangue (DBS) da effettuarsi presso centri della rete per le malattie rare. L'attività enzimatica risulta pressoché assente/estremamente ridotta nei maschi affetti, mentre le femmine ed i pazienti che presentano una variante atipica della malattia, hanno una residua attività dell'alfa-galattosidasi A variabile dal 5% al 35% / normale. In caso di diagnosi prenatale, il dosaggio della alfa-galattosidasi A può essere effettuato sulle cellule del liquido amniotico o dei villi coriali. *Laboratori per la diagnosi enzimatica: Paragrafo 4.*

2) L'analisi molecolare del gene GLA, localizzato in regione Xq22.1. Il test genetico rappresenta il gold standard diagnostico. I difetti del gene GLA sono eterogenei, con oltre 600 mutazioni registrate (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). L'effetto funzionale si traduce nella riduzione severa o nella scomparsa dell'attività enzimatica. La maggior parte di queste mutazioni è privata, ovvero famiglia-specifica. L'analisi molecolare (o test genetico) si esegue su DNA solitamente estratto da un campione di sangue periferico (6). In caso di riduzione dell'attività enzimatica ma assenza di mutazioni del gene GLA, è possibile cercare difetti coinvolgenti ampie regioni del gene stesso (inserzioni/delezioni) mediante metodiche specifiche tipo la *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* –MLPA. *Laboratori per la diagnosi genetica: Paragrafo 4.*

3) Al fine di complementare la diagnosi si suggerisce il dosaggio del lyso-Gb3 su plasma e/o spot di sangue (7).

Dopo la conferma diagnostica, il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro MARARE, delle sue finalità e, in particolare, della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (pagamento del ticket) sia ai fini di un futuro trattamento. Qualora il paziente acconsenta, sarà inserito con scheda definitiva, codice RCG080, nel Registro MARARE da un operatore con le credenziali d'accesso al sistema informatico di registrazione. Ne conseguirà l'eventuale piano terapeutico ed il coordinamento di tutte le indagini utili per valutare l'estensione e la gravità della malattia nonché per il monitoraggio.

c. Stadiazione della malattia

Una volta formulata la diagnosi, il paziente deve essere sottoposto ad approfondimenti clinici al fine di evidenziare in ogni singolo caso il coinvolgimento d'organo.

Per la stadiazione iniziale della malattia il clinico si avvale di esami di laboratorio e strumentali. Questi esami sono utili per l'inquadramento clinico ad un tempo 0, che costituisca il riferimento per i controlli successivi.

1) Esame clinico:

- Esame Obiettivo Completo e monitoraggio della pressione arteriosa.

2) Esami di laboratorio:

- Assetto ematologico: Emocromo con formula.
- Funzione renale: *Clearences* renali, proteinuria 24 ore, ACR, microalbuminuria, esame delle urine completo.
- Assetto lipidico/metabolico: colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia.
- Biomarcatori: Lyso-Gb3 elevato nelle urine può contribuire a confermare la diagnosi.

3) Esami strumentali:

Cardiologici

Esami di primo livello

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

- ECG a riposo a 12 derivazioni (ipertrofia ventricolare sinistra in associazione a intervallo PR breve, bradicardia sinusale con incompetenza cronotropa ed alterazioni non diagnostiche della ripolarizzazione e/o disturbi di conduzione avanzati, incluso intervallo PR lungo nelle fasi tardive di malattia);
- ECG Holter delle 24h (valutazione aritmie ed allungamento dei tempi di conduzione);
- Ecocardiogramma- color Doppler cardiaco, ipertrofia ventricolare sinistra di solito concentrica, talora asimmetrica, funzione sistolica conservata, disfunzione diastolica lieve moderata (severa nelle forme avanzate), ipertrofia ventricolare destra dosaggio di NT-proBNP o BNP, TNNhs.

Esami di secondo livello

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. Comprendono:

- Ecocardiografia da sforzo: occasionalmente utile in alcuni pazienti con dispnea da sforzo, per la valutazione dell'eventuale ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro;
- risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto (gadolinio).

La risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto permette di valutare con maggiore accuratezza rispetto all'ecocardiogramma la presenza, la distribuzione e la severità dell'ipertrofia ventricolare sinistra e di misurare la massa cardiaca. L'identificazione di aree di "*delayed enhancement*" può aumentare il sospetto clinico di Malattia di Fabry. La localizzazione tipica è al livello del tratto medio-basale della parete infero-laterale.

Vi è un'evidenza crescente che la presenza di aree di "*delayed enhancement*" sia documentabile, soprattutto nelle donne, anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e si associa ad una prognosi più sfavorevole, incluso il rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa (13).

Nelle sequenze di *mapping*, bassi valori di T1 nativo, secondari all'accumulo intracellulare di sfingolipidi, sono presenti in più del 90% dei pazienti con Malattia di Fabry e ipertrofia ventricolare sinistra e nel 40% dei pazienti senza ipertrofia ventricolare sinistra, risultando quindi uno strumento utile alla diagnosi precoce della malattia. Bassi valori di T1 nativo sono inoltre specifici della cardiomiopatia di Fabry consentendo una diagnosi differenziale con le altre forme di cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico (mutazione dei geni sarcomerici, amiloidosi, cardiopatia ipertensiva). Bassi valori di T1 nativo possono essere documentati anche nelle forme di emocromatosi, la cui diagnosi tuttavia può essere esclusa sulla base dei valori di T2*.

Bassi valori di T1 nativo possono essere presenti anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e identificano i pazienti più a rischio di peggioramento clinico (8).

La RMN cardiaca può essere eseguita, salvo controindicazioni, in pazienti adulti di entrambi i sessi con diagnosi di malattia di Fabry anche asintomatici e senza alterazioni degli esami cardiologici di primo livello.

La ripetizione degli esami di secondo livello è indicata secondo decorso clinico e comunque entro 5 anni dalla prima valutazione.

Esami di terzo livello

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

Neurologici (in base alla sintomatologia accusata dal paziente e su indicazione dello specialista)

Primo Livello: Visita Neurologica

Esami di secondo livello (se presenti sintomi al SNC):

- RMN cerebrale per documentare le lesioni lacunari a carico dell'encefalo o il quadro della leucoencefalopatia, *dolicoectasia della arteria basilare e l'iperintensità nelle sequenze in T1 del pulvinar*. RMN con Gd solo in presenza di dubbio diagnostico e laddove sia necessaria una diagnostica differenziale
- Angio-RMN dei vasi del collo e del circolo del Willis (*angio-RMN o angio-TC, permettono un accurato studio dell'intero albero vascolare, ecodoppler TSA e doppler transcranico*)

Esami di terzo livello (se presenti sintomi al SNC):

- Ecocardiogramma TT [Nota: *L'ecocardiogramma transtoracico e/o trans-esofageo eseguito per la ricerca di fonti cardioemboliche può evidenziare, pur in assenza di sintomi cardiologici, una ipertrofia ventricolare sinistra con aspetti suggestivi (soprattutto in assenza di ipertensione) per una MAF*]

Esami di primo livello (se presenti sintomi del SNP):

- Elettromiografia

Esami di secondo livello:

- Test Sistema Nervoso Autonomo

Esami di terzo livello:

- Biopsia della cute delle piccole fibre

Audiologici

- Audiometria per documentare un'eventuale sordità neurosensoriale

Renali

Esami di primo livello

Nel paziente asintomatico, oltre agli esami del sangue e delle urine già indicati in fase diagnostica, occorre effettuare ogni 6-12 mesi:

- Ecografia renale, per misurare le dimensioni del rene (possibilmente aumentate in seguito a progressivo accumulo di glicosfingolipidi);
- Sedimento urinario per documentare i tipici inclusi citoplasmatici all'interno delle cellule tubulari escrete; valutazione con luce polarizzata per documentare le caratteristiche "croci di Malta" dovute alla lipiduria.

Esami di secondo livello

- La presenza di una proteinuria significativa (maggiore o uguale a 0,5 mg/24h) confermata in più occasioni in un soggetto sospetto deve fare considerare l'opportunità di procedere ad una biopsia renale. Lo studio ultrastrutturale, in particolare, documenta la presenza dei tipici inclusi citoplasmatici osmiofilo, di forma tondeggianti-ovoidale, caratterizzati dall'alternarsi di lamelle elettrodense e spazi elettronlucenti con periodicità di 35-50 Å, a distribuzione concentrica (aspetto zebraato o multistratificato)

A livello oculare

- Valutazione oculistica con lampada a fessura per la diagnosi della distrofia corneale definita come "cornea verticillata".
- Valutazione oculistica mediante retroilluminazione per la diagnosi della "cataratta di Fabry", una lesione caratteristica della malattia consistente in opacità lenticolare per depositi lineari di materiale translucido in prossimità della capsula posteriore del cristallino.
- Ricerca di tortuosità dei vasi congiuntivali e retinici.
- In caso di perdita o riduzione acuta e severa del visus: ricerca di eventuale occlusione dell'arteria retinica centrale.

A livello gastroenterico

- Valutazione, attraverso la microscopia elettronica, di eventuale biopsia intestinale per documentare la presenza dei tipici depositi osmiofilo di glicosfingolipidi nelle cellule autonome del plesso di Meissner, oltre che nelle cellule endoteliali dei vasi intestinali.

Biopsie d'organo

Se e quando, su specifiche indicazioni cliniche, viene eseguito un prelievo tissutale, il suo studio deve contemplare l'uso sia della microscopia ottica, che di quella elettronica. Lo studio al microscopio ottico consente di documentare la presenza di cellule con accumulo di Gb3. Se severamente coinvolte, le cellule appaiono otticamente vuote o mostrano ampie vacuolizzazioni; l'esame di questi reperti è orientativo; sono richiesti pertanto ulteriori accertamenti patologici, tra cui appunto lo studio ultrastrutturale. La presenza di inclusi osmiofilo intracellulari amorfi o con il caratteristico aspetto "zebrato" o "a bulbo di cipolla" visibili al microscopio elettronico, sono un contributo diagnostico importante quando siano escluse fenocopie patologiche (ad

esempio: tossicità da farmaci) e nel contempo forniscono informazioni sull'estensione del danno d'organo.

d. Criteri terapeutici

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

La terapia specifica è rappresentata dall'enzima ricombinante alfa-galattosidasi A (terapia enzimatica sostitutiva o *enzyme replacement therapy* - ERT), disponibile in Italia dal 2001 in due formulazioni. Entrambi i farmaci si somministrano per via endovenosa, con un'infusione bimensile. Le evidenze di efficacia sono documentate per entrambi i prodotti ed includono riduzione degli eventi clinici maggiori, miglioramento dei parametri correlati alla neuropatia dolorosa e dell'ipo/anidrosi, dei sintomi gastrointestinali, della resistenza allo sforzo e al calore, stabilizzazione della funzione renale e delle dimensioni cardiache in pazienti con cardiomiopatia.

L'impatto dell'ERT sui sintomi del SNC è condizionato dal fatto che il farmaco non attraversa la barriera emato-encefalica e quindi può agire soltanto sulle cellule endoteliali del circolo cerebrale (9, 10).

La fase del trattamento con ERT entra nel PDTA solo per pazienti con diagnosi accertata di MAF.

Terapia	Dosaggio da utilizzare
Agalsidasi alfa	0,2 mg/kg ogni 14 giorni
Agalsidasi beta	1 mg/kg ogni 14 giorni

La terapia enzimatica sostitutiva è utilizzata da molti anni. Non esistono studi che confrontino l'efficacia e la sicurezza dei due approcci terapeutici.

Infusione e monitoraggio delle reazioni avverse

L'infusione deve essere effettuata in ambiente protetto e sotto controllo medico. Devono essere sorvegliate eventuali reazioni avverse e gli intervalli cui si verificano, rispetto alle infusioni (durante, immediatamente dopo, a distanza). Il monitoraggio delle reazioni avverse segue la normativa dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (secondo quanto stabilito dal Decreto Ministeriale 21/11/2003). Il monitoraggio delle reazioni avverse deve tener conto dei possibili effetti sull'accrescimento, sullo sviluppo cognitivo, sullo sviluppo sessuale, sul sistema immunitario ed altre possibili implicazioni del trattamento nell'età pediatrica.

Sono segnalate reazioni correlate all'infusione, transitorie e con picco tra la quinta e l'ottava infusione (comunque entro 6 mesi dall'inizio). Si instaurano tra i 20 e i 40 minuti dall'inizio dell'infusione stessa e si esauriscono di solito entro 30 minuti. Se la reazione è lieve, l'infusione può essere completata sotto controllo medico. Può essere presa in considerazione la possibilità di un pretrattamento con antistaminici o steroidi o paracetamolo, da somministrare un'ora prima dell'inizio dell'infusione. Caratteristicamente, le reazioni correlate all'infusione si riducono con il tempo e sembrano indicare sviluppo di tolleranza alle infusioni.

Anticorpi neutralizzanti

La terapia può indurre la formazione di anticorpi neutralizzanti sia anti-Agalsidasi alfa, che anti-Agalsidasi beta, più frequente nei maschi rispetto alle femmine e questo può influenzare gli effetti della terapia. Il significato non è ancora pienamente chiarito, specie il loro impatto sugli *end-points* clinici dei *trials*.

ERT in pazienti in dialisi e trapiantati

Il trattamento con ERT può essere condotto anche in pazienti in trattamento dialitico, durante la dialisi stessa, e in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene. L'infusione di ERT può

iniziare 15 minuti dopo l'inizio della dialisi, per ridurre la probabilità che l'enzima venga adsorbito alla membrana dell'apparato dialitico.

ERT e gravidanza

Nonostante l'ERT sia teoricamente controindicata in pazienti in gravidanza e in allattamento, i pochi dati disponibili indicano che la somministrazione in gravidanza è sicura; non sono riportati eventi avversi.

TERAPIA CHAPERONICA ORALE

Dal 2017 è disponibile anche in Italia la terapia orale chaperonica farmacologica con Migalastat. Questo iminozucchero a basso peso molecolare è in grado di determinare legami ad alta affinità, selettivi e reversibili, con i siti attivi di alcune forme mutanti di α -Gal A, i cui genotipi sono definiti come mutazioni suscettibili. Il legame con migalastat stabilizza queste forme mutanti di α -Gal A nel reticolo endoplasmatico e facilita il loro corretto traffico verso i lisosomi. Una volta nei lisosomi, la dissociazione di migalastat ripristina l'attività di α -Gal A, inducendo il catabolismo di GL-3 e dei relativi substrati (11).

Questo trattamento non è indicato per tutti i pazienti, ma solo per i portatori di mutazione genetica suscettibile. Al proposito esiste un elenco di mutazioni suscettibili all'interno dell'RCP del farmaco (Riassunto delle Caratteristiche del prodotto). Inoltre, gli operatori sanitari possono controllare le mutazioni all'indirizzo www.galafoldamenabilitytable.com.

Il trattamento è controindicato nei pazienti con malattia di Fabry che hanno un GFR (tasso di filtrazione glomerulare) stimato inferiore ai 30 ml/min/1.73 m² (8).

Il migalastat non è indicato per un uso concomitante con la terapia enzimatica sostitutiva.

Il regime posologico raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 16 anni è: migalastat 123 mg (1 capsula) a giorni alterni ed alla stessa ora.

TERAPIA CONSERVATIVA E DELLE COMPLICANZE

La terapia e la gestione del malato con una sintomatologia che esprime il coinvolgimento multiorgano/tessuti richiedono un approccio multidisciplinare.

La terapia conservativa, quindi, è *multitarget* e personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici emergenti o prioritari nel singolo paziente.

Dolore neuropatico

Per la gestione del dolore neuropatico possono essere utilizzati farmaci quali:

- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Gabapentin
- Pregabalin e fenitoina

Utile il supporto di specialisti in terapia del dolore o di neurologi esperti nella gestione del dolore neuropatico.

Coinvolgimento cerebrovascolare

- Profilassi dello stroke: antiaggreganti; anticoagulanti in caso stroke a genesi cardioembolica (vedi cardiopatia)
- Iperomocisteinemia: vitamine B12, B9 e B6
- Ipercolesterolemia/dislipidemia: possibile uso di statine

Coinvolgimento renale

In pazienti con proteinuria:

- ACE inibitori (ACEI = *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs = *angiotensin receptor blockers*), anche in combinazione con terapia enzimatica sostitutiva

Coinvolgimento cardiaco

- In pazienti con dolore anginoso: calcioantagonisti o nitrati
- Episodi di Fibrillazione atriale: indicazione ad anticoagulazione, indipendentemente dal punteggio CHADS2VASc2. Blocco atrio-ventricolare avanzato: Pacemaker
- Aritmie ventricolari potenzialmente *life-threatening*: defibrillatore cardiaco impiantabile – ICD anche in caso di marcato coinvolgimento cardiaco (Eco ed RMN) nel maschio (12)
- Scompenso cardiaco: ACEI, ARBs, diuretici
- Sconsigliati (anche se non controindicati) i beta-bloccanti

Coinvolgimento cocleo-vestibolare

- Impianti cocleari per le sordità complete; *devices* esterni per le ipoacusie.

Coinvolgimento gastroenterico

- Metoclopramide; modificazione delle abitudini alimentari (pasti piccoli e frequenti); in caso di dispepsia è possibile l'uso dei bloccanti H-2.

Coinvolgimento cutaneo

Il trattamento laser degli angiocheratomi non è sempre coronato da successo e non previene le recidive.

TERAPIA CHIRURGICA:

La necessità di interventi chirurgici specifici nella MAF è sostanzialmente riconducibile al trapianto di rene e, più raramente, al trapianto cardiaco e combinato cardio-renale.

Per il trapianto di rene le indicazioni sono ovviamente quelle derivanti dall'IRC: il trapianto di rene è spesso preceduto da lunghi periodi di dialisi, che ha un impatto negativo sulla qualità della vita e sulle condizioni generali del paziente. L'inserimento in lista per il trapianto di rene segue le linee guida societarie e le indicazioni degli organismi preposti al coordinamento dell'attività trapiantologica in Italia. Per il rene devono essere considerate sia l'opzione trapianto da donatore correlato previa esclusione della MAF nel donatore stesso, specie se più giovane del probando, sia la recente possibilità di donazioni da donatori a cuore non battente, che in prospettiva può aumentare il pool delle donazioni non solo per i pazienti con MAF, ma per tutti i pazienti con IRC end-stage.

La necessità di ricorso al trapianto cardiaco è rara e, come per il rene, viene posta sulla base di indicazioni codificate dalle linee guida delle società scientifiche e sulla base della vigente normativa adottata dagli organismi preposti al coordinamento dell'attività trapiantologica in Italia. Sono riportati casi eccezionali di trapianto combinato di cuore e reni.

e. Monitoraggio

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico.

La tabella sottostante fornisce l'elenco delle valutazioni laboratoristiche e strumentali da effettuare in corso di monitoraggio.

I percorsi devono essere personalizzati sulla base della espressione clinica della malattia, dell'età dei pazienti e della reale indicazione clinica. Il presidio si farà carico dell'organizzazione delle occasioni di monitoraggio clinico (Tabella 2).

TABELLA 2	
ESAME/PROCEDURA	INDICAZIONI
Visita e valutazione generale, rilievo di problemi correlati alla scuola o al lavoro, uso di farmaci, indici di crescita per i bambini.	Basale e poi ogni 6-12 mesi, come da indicazioni del medico responsabile del PDTA (a seconda di età, condizioni cliniche, etc.).
Valutazione nefrologica: - Creatininemia - elettroliti - urea - rapporto proteinuria/creatinina e albumina/creatinina - in alternativa ai precedenti, se indicato, proteinuria 24 ore - Gb3 urine o Lyso-Gb3 (opzionali) Basale Fattori di rischio cardiovascolari (comorbidità): - colesterolo (totale, LDL, HDL) - trigliceridi - lipoproteina (a) - omocisteinemia - glicemia	Basale Ogni 12 mesi stadio 1 o 2 e proteinuria <0,5 g/die Ogni sei mesi nei pazienti con proteinuria >0,5 g/die (tutti gli stadi), visite e controlli degli esami più ravvicinate durante la fase di aggiustamento della terapia antiproteinurica Ogni sei mesi nei pazienti in stadio 3 e 4 Ogni 3 mesi nei pazienti con proteinuria ingravescente o indici di funzione renale in più rapido peggioramento rispetto ai dati precedenti, a giudizio del Curante Basale e ogni 12-24 mesi a seconda dei valori basali, dell'età e genere e del coinvolgimento cardiovascolare del paziente

<p>- BNP (Peptide Natriuretico di tipo B) - troponine</p> <p>Ecografia renale, se necessario con valutazione doppler delle arterie renali e degli indici di resistenza intra-parenchimali</p> <p>Verifica della presenza o assenza di palpitazioni o angina</p> <p>Controllo della pressione arteriosa (PA) con diario del paziente e controllo del ritmo</p> <p>ECG, ecocardiogramma 2-D con Doppler</p> <p>ECG Holter 24 ore</p> <p>RMN cardiaca</p> <p>Coronarografia</p>	<p>Ogni 2-5 anni, secondo giudizio clinico, per valutare eventuali alterazioni nefrovascolari e per la possibilità di patologie concomitanti</p> <p>Basale</p> <p>Ogni 6 mesi in presenza di evidente coinvolgimento cardiaco</p> <p>Da definire in relazione all'età e al genere qualora alla valutazione basale non sia evidente un coinvolgimento cardiaco</p> <p>In generale, ad ogni valutazione clinica</p> <p>Basale</p> <p>Annuale o ad intervalli maggiori sulla base dell'età, del genere e dei riscontri alla valutazione basale</p> <p>Basale per valutare i tempi di conduzione e su indicazioni personalizzate se sono presenti palpitazioni o aritmie</p> <p>Alla diagnosi e quindi ad intervalli variabili da uno o più anni, previa valutazione clinica e sulla base dei dati riscontrati alla valutazione basale</p> <p>In presenza di segni o sintomi di ischemia miocardica (solo adulti)</p>
--	---

<p>Visita neurologica: raccolta anamnestica circa la presenza di dolore e la sua esacerbazione in corso di febbre o repentini cambiamenti di temperatura e di sintomi correlabili ad ictus o TIA (attacchi ischemici transitori)</p> <p>Esame obiettivo neurologico completo volto ad evidenziare segni di interessamento centrale, periferico e/o autonomico</p>	<p>Basale e annuale (salvo diversa indicazione)</p>
<p>RMN cerebrale senza contrasto</p>	<p>Alla valutazione basale in tutti i pazienti</p> <p>Uomini asintomatici per sintomi/segni cerebrovascolari: ogni 3 anni</p> <p>Donne asintomatiche per sintomi/segni cerebrovascolari: annuale; eventuali controlli più stretti a giudizio del neurologo referente per non mancare la diagnosi di stroke clinicamente silenti</p> <p>Uomini e donne sintomatici: come per pazienti con ictus</p> <p>Basale, se necessario per diagnosi differenziale</p> <p>Basale in tutti i pazienti In tutti i pazienti alla comparsa del primo sintomo riferibile a ictus/TIA</p>
<p>RMN cerebrale con contrasto</p>	<p>Annuale in tutti i pazienti sintomatici</p> <p>In tutti i pazienti per escludere altri eventuali fattori di rischio per ictus/TIA</p>
<p>Angio-RMN o angio-TAC</p>	<p>Basale ed annuale</p>

EcoColorDoppler tronchi sovraortici (TSA)	Basale e ogni 6 mesi se sintomi presenti A più lunghi intervalli se sintomi assenti
Screening trombofilico	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica, in rapporto anche ad età e genere
Elettromiografia (EMG), Elettroencefalografia (ENG)	Basale e poi annuale o ad intervalli maggiori previa valutazione clinica ed in rapporto ai dati in basale
EEG in veglia e in sonno	
Test BAER (Brainstem Auditory Evoked Responses)	Basale e poi annuale o su esigenza clinica
Test SNA (test di valutazione del Sistema Nervoso Autonomo)	Basale, quindi su indicazione clinica
Valutazione ORL (tinniti, ipoacusia/sordità, vertigini)	Quando clinicamente necessario
Audiometria, timpanometria, otoemissioni	

<p>Visita oculistica generale e oftalmoscopia con lampada a fessura, valutazione dell'acuità visiva e campo visivo</p> <p>Valutazione pneumologica</p> <p>Spirometria</p> <p>Valutazione dermatologica per angiocheratomi o altri problemi cutanei (disidrosi)</p> <p>Valutazione gastroenterologica in presenza di sintomi o problemi clinici</p>	
--	--

Elenco degli specialisti da coinvolgere

I possibili specialisti da coinvolgere sono numerosi e devono essere consultati in base all'espressione clinica della malattia, all'età dei pazienti e alla reale indicazione clinica (Tabella 3).

TABELLA 3

Visita specialistica	Indicazioni
Pediatra, internista o specialista esperto nella presa in carico della MAF	Segni/sintomi; monitoraggio/coordinamento
Genetista	Consulenza genetica generale/coordinamento
Cardiologo Nefrologo Neurologo Dermatologo Oculista Otorinolaringoiatra Gastroenterologo	Diagnosi di coinvolgimento d'organo/tessuto e monitoraggio
Pneumologo	Specifiche esigenze cliniche per piccoli e grandi interventi
Chirurghi (generali e specialistici)	Indicazioni correlate alle esigenze cliniche
Anestesisti	In caso di intervento con valutazione dei rischi anestesilogici
Ostetrici/ginecologi	In caso di diagnosi prenatale; in gravidanze di donne con MAF

3. Aspetti assistenziali

Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di *transitional care* nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali: i piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto, deve essere preso in considerazione:

- Livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio;
- la valutazione del bisogno e l'erogazione dei servizi sono in carico ai servizi territoriali (Neuropsichiatria infantile e fisioterapia).

Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici: con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: "approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo").

Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- Rete familiare, informale e istituzionale;
- abitazione/territorio;
- condizioni economiche e diritti esigibili;
- esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG080);
- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver.

4. Offerte assistenziali Regioni Piemonte e Valle d'Aosta (soggette a periodico aggiornamento)

- SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Piazza Polonia 94, Torino, tel. 011.3135363
- SC Cardiologia U; A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6336022
- Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale S.G. Bosco, Torino, tel. 011.2402056
- Divisione di Medicina Interna, Ospedale Martini Nuovo, via Tofane 71, Torino, tel. 011.7095356;
- SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Dogliotti 14, Torino, tel: 011633-5527 / 0116335544;
- SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
- Cardiologia, Ospedale Gradenigo/Humanitas
- SCU Endocrinologia e SCU Pediatria, AOU Maggiore della Carità di Novara, corso Mazzini 18, 28100 Novara, tel 0321 3733209.
- SC Cardiologia IVREA ASLTO4 piazza della Credenza 2, Ivrea tel. 0125 414254

5. Laboratori di diagnostica avanzata

- Laboratorio di Biochimica Clinica (Baldi e Riberi) Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6337240.
- SCdU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.

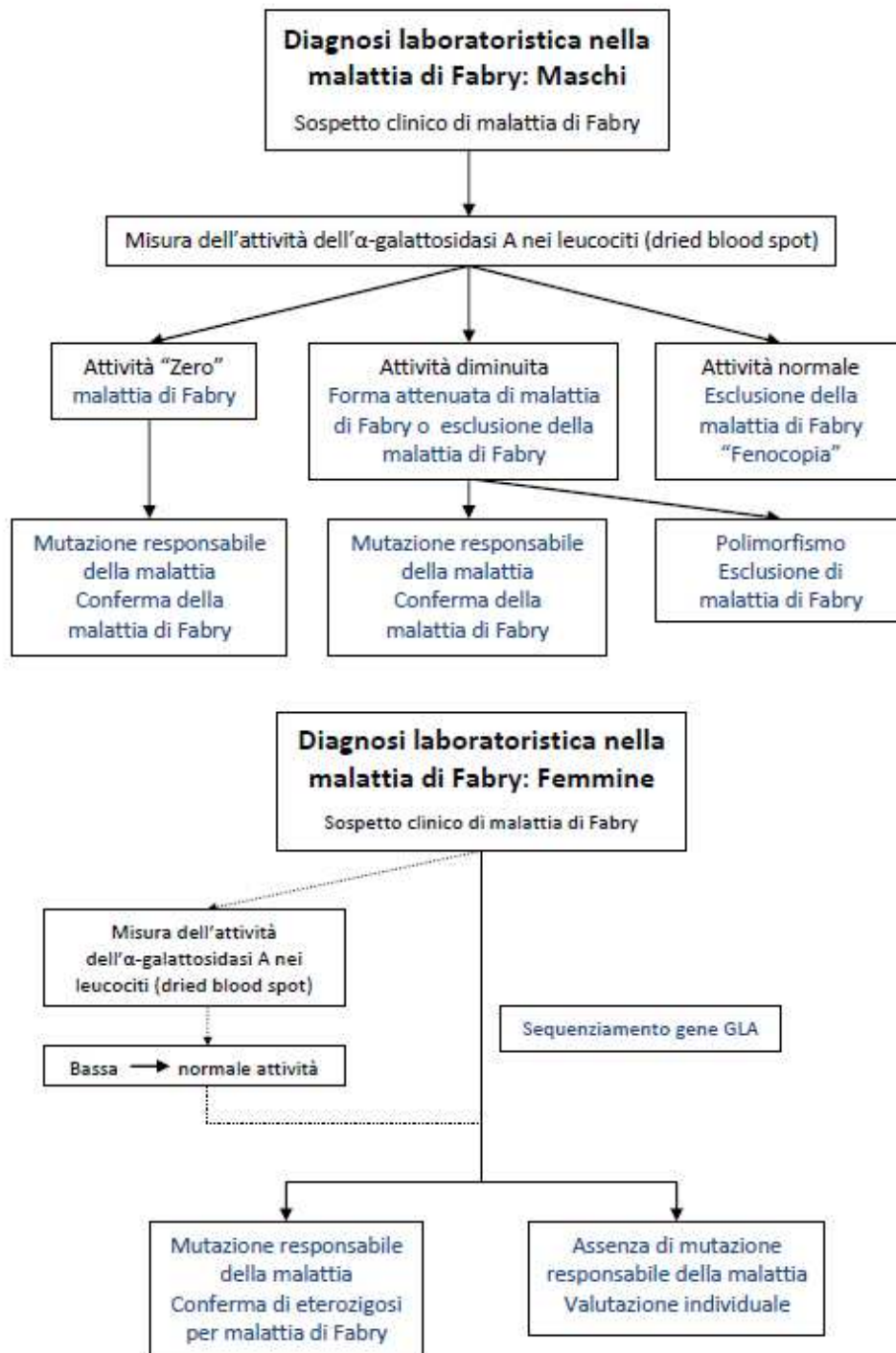
6. Bibliografia

1. Michaud M et al. When and How to diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci* 2020.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249–54.
3. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Kinzler KE, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3733- 74.
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*.2006;79:31–40.
5. Federico Pieruzzi, Maurizio Pieroni, Elisabetta Zachara, Nicola Marziliano, Amelia Morrone, Franco Cecchi. Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Anderson-Fabry: nuove raccomandazioni sulla diagnosi, il follow-up e la terapia. *G Ital Cardiol* 2015;16(11).
6. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Apr; 34(2): 509–514.
7. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2812–7.
8. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, Mignani R, Burlina A, Bandera F, Guazzi M, Graziani F, Crea F, Greiser A, Boveri S, Ambrogi F, Lombardi M. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;12(4):e008424. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008424.
9. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018 May;55(5):351-358.
10. Germain DP, Elliott PM, Falissard B and M. Spada. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19:100454.
11. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):543-554.
12. Shanat Baig , Nicky C Edward, Dipak Kotecha , Boyang Liu , Sabrina Nordin , Rebecca Kozor , James C Moon , Tarekegn Geberhiwot , Richard P Steeds. Ventricular

arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease : a systematic review of risk factors in clinical practice *Europace* 2018 Sep 1;20(F12):f153-f161. doi: 10.1093/europace/eux261.

13. Hanneman et al. Prognostic Significance of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Late Gadolinium Enhancement in Fabry Disease, *Circulation* 2018; 138:2579-2581.

FIGURA 1: FLOW-CHART DIAGNOSTICA



INDICAZIONI ALL'ESAME GENETICO PER LA MALATTIA DI FABRY

I pazienti con sospetto diagnostico di malattia di Fabry derivato da una dettagliata anamnesi personale, familiare e/o dalla presentazione fenotipica (vd. Par. A, cap.2 e tab. 1) devono essere sottoposti a dosaggio della α -Galattosidasi A.

L'esame genetico del gene GLA è indicato nel caso in cui il dosaggio della α -Galattosidasi A su DBS dia i seguenti risultati:

- 1) attività enzimatica ridotta nei pazienti maschi con familiarità e/o sospetto clinico di malattia;
- 2) attività ridotta o ai limiti inferiori o occasionalmente normale nelle pazienti femmine.

ALLEGATO 1

- 1) La prevalenza della malattia di 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 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 Fabry può essere sospettata nei pazienti di entrambi i sessi 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;
 - ipertrofia *sine causa* (setto >15 mm; indice di ipertrofia >0,42; massa aumentata) in assenza di patologia cardiovascolari e sistemiche che possano giustificare l'ipertrofia soprattutto in presenza di disfunzione diastolica severa, attraverso analisi eco-Doppler tissutale;
 - prolasso mitralico mixomatoso con spessore diastolico >5 mm;
 - infarto miocardico giovanile (età inferiore a 50 anni);
 - una o più 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;
 - angina in assenza di lesioni aterosclerotiche coronariche, presente anche nelle fasi precoci di malattia ed indipendente dal grado di ipertrofia, espressione di disfunzione del microcircolo coronarico.