

## ARTICOLI ORIGINALI

# La nefropatia in corso di malattia di Anderson-Fabry: nuove raccomandazioni sulla diagnosi, il follow up e la terapia



**Renzo Mignani**<sup>1</sup>, Maurizio Gallieni<sup>2</sup>, Sandro Feriozzi<sup>3</sup>, Antonio Pisani<sup>4</sup>, Nicola Marziliano<sup>5</sup>, Amelia Morrone<sup>6</sup>

(1) U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini

(2) U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano; Dipartimento di Scienze biomediche e Cliniche "Luigi Sacco" - Università degli Studi di Milano

(3) U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

(4) U.O. Nefrologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

(5) Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma-IT; Unità Ricerche Cliniche-IV Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano-IT; Dipartimento di Scienze del Benessere, Università del Molise, Campobasso-IT

(6) Laboratorio di Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo: Biologia Molecolare e Cellulare Clinica di Neurologia Pediatrica Dipartimento di Neurologia, Università degli Studi di Firenze Azienda Ospedaliero Universitaria "A. Meyer", Firenze

Corrispondenza a: Renzo Mignani; U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini; Mail:

[renzo.mignani@auslromagna.it](mailto:renzo.mignani@auslromagna.it)

## Abstract

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia ereditaria legata al cromosoma X che causa il deficit totale o parziale dell'enzima alfa galattosidasi A con conseguente accumulo di glicosfingolipidi in vati tessuti ed organi. Ciò determina una malattia multi sistemica con prevalente interessamento renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale e periferico.

I numerosi studi eseguiti su tale malattia negli ultimi anni hanno consentito un notevole miglioramento delle conoscenze sui principali aspetti della malattia come la diagnosi, la gestione del paziente e la terapia. Allo stato attuale infatti la terapia enzimatica sostitutiva ha dimostrato di essere in grado di modificare il decorso naturale della malattia, in particolar modo tanto più la diagnosi è tempestiva e la terapia è impostata precocemente.

Pur tuttavia, la malattia di Fabry rimane una malattia di difficile diagnosi, e in cui alcuni aspetti come la gestione del paziente affetto, della femmina eterozigote o l'inizio della terapia enzimatica sono ancora controversi. Al fine quindi di aggiornare precedenti raccomandazioni nazionali si è costituito un gruppo di lavoro (*Anderson-Fabry Disease Italian Board*) con lo scopo di raggiungere un consensus multidisciplinare, coinvolgendo nefrologi, cardiologi, genetisti, pediatri e neurologi, sul tema del management clinico-terapeutico della malattia.

Il gruppo di lavoro nefrologico in particolare, ha portato alla definizione di una serie di raccomandazioni che rappresentano l'oggetto di tale pubblicazione e che possono rappresentare un valido strumento nelle mani sia di clinici esperti della malattia ma anche di medici con limitata esperienza per la definizione diagnostica, la gestione clinica e la terapia della malattia di Anderson-Fabry.

Parole chiave: malattia di anderson-fabry, nefropatia, raccomandazioni

## The nephropathy in the anderson-fabry disease: new recommendations for the diagnosis, the follow-up and the therapy

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 the involvement of several systems: renal, neurological, heart, cochleovestibular and cutaneous systems are the most involved.

Despite recent studies have provided new insights in this disease, there are still lacks and discrepancies among all insiders regarding the diagnosis, clinical and therapeutic management. Enzyme replacement have been demonstrated to improve the course of the disease, especially when the diagnosis is early. There are still some debates on diagnosis and management of patients, in particular in the heterozygote female and the start of enzyme replacement.

Thus, an Italian board, composed by nephrologists, cardiologists, genetics, pediatricians and neurologists has been established in order to approve through a consensus a diagnostic and therapeutic Italian management.

Authors report the renal clinical and therapeutic management, a useful tool either for expert physicians or for those with a few experience in the diagnosis and management of this disease.

Key words: anderson-fabry disease, nephropathy, recommendations, recommendations

## Introduzione

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia da accumulo lisosomiale progressiva, ereditaria, con interessamento principalmente renale, neurologico, cardiovascolare, oculare, cocleo-vestibolare e cutaneo. È una malattia di tipo ereditario (MIM 301500) causata da una mutazione genetica recessiva, legata al cromosoma X, che coinvolge il metabolismo dei glicolipidi, ed è causata dal deficit totale o parziale dell'enzima alfa galattosidasi (GAL-A, E.C. 3.2.1.22) codificato dal gene GLA [1] (full text), fondamentale al catabolismo fisiologico dei globotriaosilceramidi (GL3) [2]. 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 tissutale [3] [4]. Tale gene è localizzato sul cromosoma X, al locus Xq 22.1 ed è composto da 7 esoni che hanno una lunghezza variabile compresa tra 92bp e 291bp. Il cDNA GLA di 1290bp codifica un precursore proteico di 429 aminoacidi che mediante un taglio proteolitico diventa glicoproteina lisosomiale matura di circa 46kDa che si aggrega come omodimero [5].

Il sospetto clinico di malattia di Anderson-Fabry è confermato dal dosaggio biochimico dell'attività dell'enzima  $\alpha$ -Gal A e dall'analisi genetica molecolare del gene GLA [6] [7]. 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 genetica molecolare [6] [7] (Figura 1 Figura 2).

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](http://www.hgmd.cf.ac.uk)), molte delle quali di tipo "privato", cioè identificate 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 da piccole delezioni/inserzioni. Le mutazioni *missense*, che non interessano i siti attivi dell'enzima ma influenzano negativamente la conformazione e/o stabilità della pro-

teina, possono portare a una parziale riduzione dell'attività enzimatica e portare a fenotipi *late-onset* o con interessamento di un solo organo. Le altre mutazioni *missense* che interessano i siti attivi o nonsense, invece, portano di solito ad una completa inattività dell'enzima correlando nei maschi con un quadro fenotipico grave. La correlazione tra il genotipo-fenotipo è comunque difficile nelle femmine eterozigoti e anche in giovani soggetti maschi soprattutto in presenza di nuove varianti. È da sottolineare che comunque alcune mutazioni sono più “comuni” e tra queste alcune *missense* sono state associate a specifiche manifestazioni cliniche, come ad esempio N215S [c.644A>G → p.Asn215Ser] associata alla cardiomiopatia ipertrofica [6] [8] (full text). È da sottolineare che 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 (D313Y), in cui è presente anche pseudo-deficit enzimatico (cioè i soggetti mostrano un'attività enzimatica al di sotto della norma ma si tratta di falsi positivi [9] [10] [11] e la E66Q [12].

I quadri clinici della malattia di Anderson-Fabry si manifestano con un poliedrico spettro di sintomi, da forme lievi nelle femmine eterozigoti, ai casi gravi nei maschi emizigoti. Nella forma classica, la malattia esordisce clinicamente nell'infanzia, l'attività residua dell'alfagalattosidasi A è pressoché assente, il danno d'organo è sistemico e la prognosi è severa. Esiste poi una forma atipica in cui la malattia esordisce in età adulta, il coinvolgimento è prevalentemente cardiaco (“variante cardiaca”), l'attività enzimatica residua va dal 5 al 10% e la prognosi è meno severa [11].

Il coinvolgimento renale rappresenta un evento decisivo nel paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry e condizionante per la morbilità e la mortalità. Nella forma classica, che colpisce tipicamente il maschio emizigote, la nefropatia esordisce in genere in età giovanile con microalbuminuria e proteinuria, ed evolve verso l'insufficienza renale cronica (IRC) già nella terza-quarta decade [4]. Può quindi peggiorare rapidamente verso lo stadio terminale dell'IRC portando il paziente alla dialisi e al trapianto. La grave compromissione renale è spesso accompagnata da comorbilità cardiovascolare e neurologica fino a exitus [12] [13]. Nella femmina eterozigote le manifestazioni della malattia possono oscillare dalla mancanza completa di sintomatologia clinica fino a quadri clinici del tutto sovrapponibili alla forma classica del maschio, con una prognosi comunque più benigna [14] (full text) [15] [16].

Nei soggetti affetti da malattia di Anderson-Fabry, l'interessamento renale si può associare a manifestazioni a carico di altri organi come ad esempio a livello neurologico (nevriti), cutaneo (angiocheratoma), cardiovascolare (cardiomiopatie, aritmie), e cerebrovascolare (ictus, episodi ischemici transitori). Si comprende quindi che per la malattia di Anderson-Fabry sia fondamentale un approccio multidisciplinare riguardo la diagnosi e la sua conferma genetica, la terapia e il follow-up clinico e biochimico della malattia. È inoltre importante controllare periodicamente gli indici di funzione renale al fine di definire i parametri clinici di riferimento per iniziare la terapia enzimatica sostitutiva, per valutarne la risposta clinica, e per l'eventuale introduzione di altri farmaci.

Recentemente sono state pubblicate linee guida di management clinico-terapeutico in questa complessa patologia, ma pochi sono i dati sulla condivisione di percorsi diagnostici terapeutici condivisi [7] [17] (full text) [18] (full text). Questo ha portato all'esigenza di raggiungere un consensus multidisciplinare, coinvolgendo nefrologi, cardiologi, genetisti, pediatri e neurologi, sul tema del management clinico-terapeutico.

## Metodo

L'Anderson-Fabry Disease Italian Board\*, di cui fanno parte 18 esperti italiani della malattia di Anderson-Fabry (4 nefrologi, 4 cardiologi, 3 neurologi, 2 genetisti, 3 pediatri come specificato nella appendice) si è costituito 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 – 17-18 novembre 2013), sono state inizialmente individuate le criticità gestionali e sono state elaborate le risposte ai quesiti emersi, in base alla letteratura e alla propria esperienza di pratica clinica. Successivamente sono state condivise e approvate le raccomandazioni elaborate. Il metodo utilizzato per la definizione delle raccomandazioni è il metodo Delphi, che ha previsto i seguenti passaggi:

### STEP 1 | Primo incontro residenziale – elaborazione statement

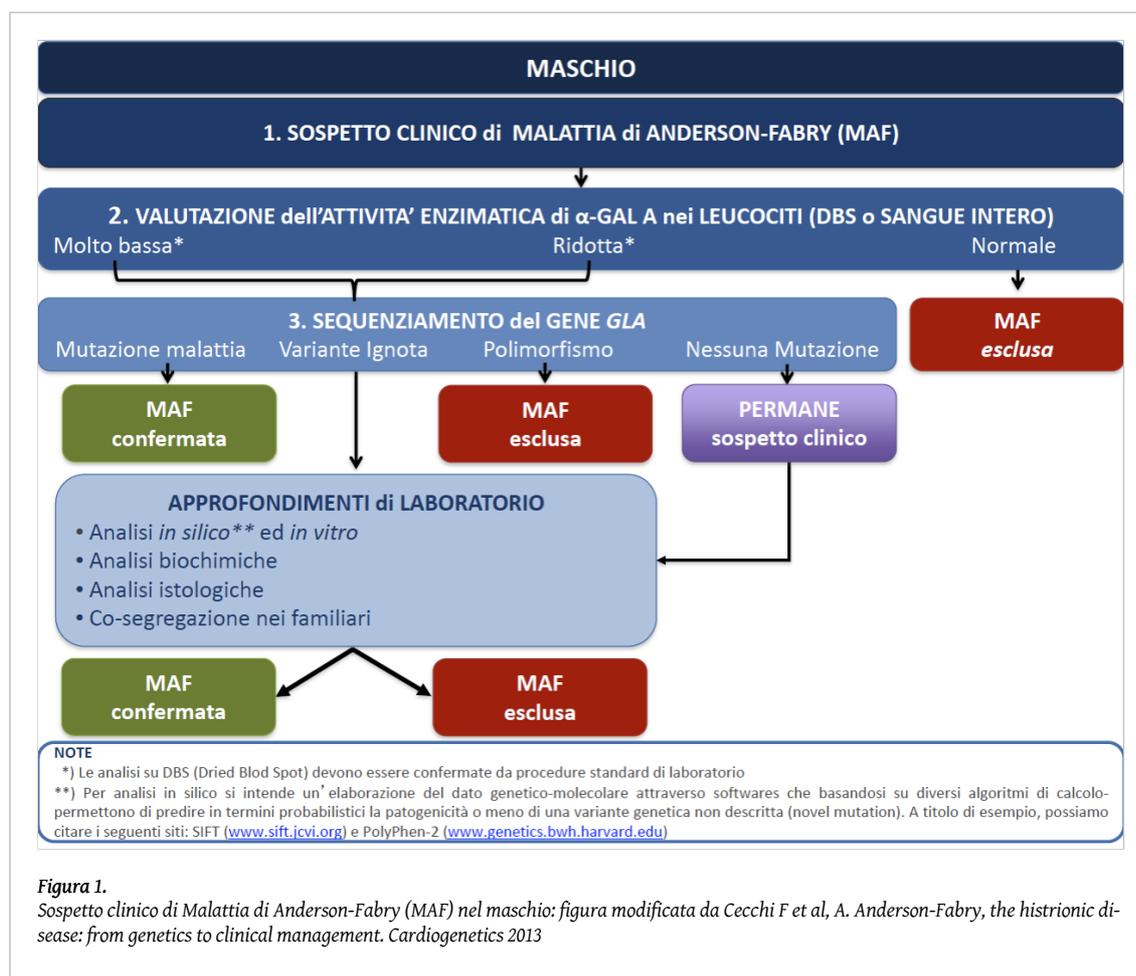
- Individuazione delle criticità in ambito di diagnosi, terapia e follow up
- elaborazione delle risposte sulla base della letteratura e delle esperienze di pratica clinica
- primo esame degli elaborati e loro perfezionamento

### STEP 2 | Prima votazione interna gruppo (effettuata a distanza)

- secondo esame degli elaborati perfezionati (inviati per posta elettronica)
- ridefinizione degli statement sulla base delle considerazioni emerse dal secondo esame

### STEP3 | Secondo incontro residenziale – seconda votazione interdisciplinare

- votazione elettronica degli statement:



- ciascun membro ha potuto esprimere il proprio giudizio con un voto da 1 (disaccordo totale) a 9 (condivisione completa)
- lo statement è stato considerato approvato se e solo se entro la seconda votazione ha ottenuto il 75% dei voti tra 7-9.
- Qualora alla prima votazione lo statement non avesse ottenuto un consenso del 75% dei voti tra 7-9, è stato ridiscusso per evidenziare quelle criticità che ne hanno impedito l'approvazione, modificato e rivotato

[Tabella 6]

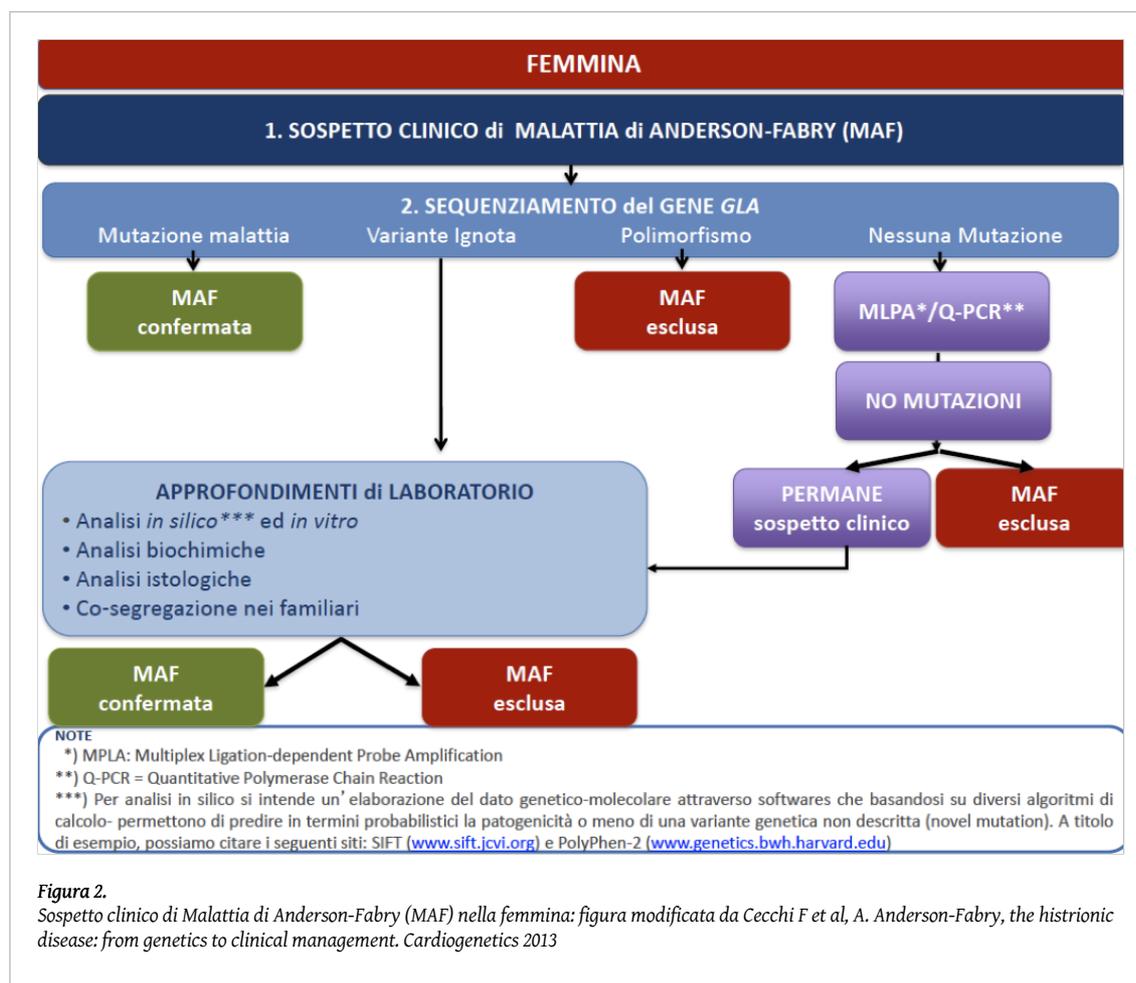
## Risultati

Questo articolo presenta gli statement approvati e discussi dall'Anderson-Fabry Disease Italian Board, relativi agli aspetti renali della malattia di Anderson-Fabry. In totale sono stati approvati 7 statement riguardanti gli aspetti della diagnosi, del follow up e della terapia.

### Screening per il monitoraggio del danno renale

Di fondamentale importanza in un appropriato management clinico-terapeutico della malattia di Anderson-Fabry è la conferma genetica di malattia. Lo screening con test enzimatico e il test genetico rappresentano i due step imprescindibili per la conferma diagnostica della malattia.

Il test genetico, invece dello screening con test enzimatico, è indicato nelle femmine con malattia renale cronica e/o proteinuria, in dialisi o con trapianto renale, nelle quali la causa



della nefropatia non sia stata accertata, in presenza di un sospetto clinico. Inoltre esso rappresenta un fondamentale approccio diagnostico nei maschi per confermare la diagnosi biochimica.

[Tabella 1]

### Inquadramento clinico diagnostico della malattia di anderson-fabry in ambito nefrologico

Il *follow-up* nefrologico ha lo scopo di individuare la comparsa del compromissione renale attraverso principalmente l'esecuzione dell'esame delle urine e del sedimento, la valutazione di indicatori laboratoristici del filtrato glomerulare e dello stato clinico della malattia. Tali indicatori devono essere ripetuti e monitorizzati semestralmente, data anche la rapida evoluzione della nefropatia.

All'esame delle urine sono rilevabili isostenuria, le caratteristiche "croci di Malta", oppure gli stessi corpi elettroindensibili all'esame al microscopio elettronico del sedimento centrifugato [4] [17] (full text) [18] (full text) [19] (full text).

I primi segni d'interessamento renale nella malattia di Anderson-Fabry sono classicamente rappresentati da una albuminuria (>30 mg/L) e da una proteinuria superiore ai 300 mg/24h. In particolare la proteinuria rappresenta un importante fattore prognostico per la progres-

Tabella 6. FLOWCHART A: sono riassunti i risultati delle votazioni e delle criticità evidenziate per ciascun statement dal gruppo di lavoro.

FASE I GRUPPI DI LAVORO SPECIALISTICI		FASE II DISCUSSIONE INTERDISCIPLINARE RISULTATI GRUPPI DI LAVORO			
ITEM DEFINITI	I VOTAZIONE	N. CRITICITÀ	ITEM CRITICO	STATO	II VOTAZIONE
<b>SCREENING</b>		Voti tra 7-9			
1	Lo screening nefrologico con test enzimatico nella malattia di Fabry: 100%	1	Utilizzo test genetico	Specificati termini di utilizzo in accordo con i genetisti (1 bis)	100%
<b>FOLLOWUP</b>					
2	Indicatori di danno renale da eseguire periodicamente 100%	1	Definizione test follow up e indicazione intervalli	Specificati i test alla diagnosi e da eseguire nei follow up	100%
3	Indicazioni alla biopsia renale nei pazienti con malattia di Fabry 88.8%	1	Individuazione dei casi con necessariamente indicazione alla biopsia renale	Individuati i casi	100%
4	Terapia di supporto antiproteinurica 100%				100%
<b>TERAPIA</b>					
5	Timing della terapia enzimatica sostitutiva nel paziente nefropatico 88.8%				100%
6	È possibile considerare un eventuale aumento della posologia dell'agalsidasi, nel rispetto delle RCP dei farmaci 88.8%	1	Aumento posologia in caso di peggioramento clinico nefrologico e no	Definiti i termini per l'aumento della posologia in casi di peggioramento clinico nefrologico	100% da cardiologi e nefrologi
7	Quando è indicato convertire la formulazione di agalsidasi con un'altra 100%				92%

sione della nefropatia e la risposta alla terapia enzimatica sostitutiva, anche se talora può essere molto lieve anche negli stati avanzati di disfunzione renale [3] [7] [4] [17] (full text) [19] (full text) [20].

Un altro indicatore della funzionalità renale è rappresentato dalla creatinina sierica. Nonostante la scarsa sensibilità è ancora considerato tra gli indici più riproducibili ed eseguiti anche se si deve tener presente che inizia ad aumentare solo quando la funzione renale misurata con il Glomerular Filtration Rate (GFR) è <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La riduzione del GFR al di sotto di 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> è un importante segno di interessamento renale. I metodi di misura del VFG - clearance della creatinina misurata o calcolata (MDRD, Cockcroft e Gault, CKD-EPI), clearance isotopiche o valutazione della cistatina C - possono essere impiegati al fine di ottenere una determinazione più precisa e affidabile della funzionalità renale. Le valutazioni del filtrato glomerulare risultano molto utili nel follow-up clinico in quanto rappresentano indici abbastanza predittivi della funzionalità renale nel tempo. Possono essere presenti e studiati, quali segni ulteriori di danno/disfunzione renale, il rapporto protei-nuria/creatininuria e albuminuria/creatininuria (anche su urine spot).

Accanto a parametri laboratoristici è importante seguire parametri clinici semestralmente. La variazione della pressione arteriosa, insieme ai sintomi tipici della malattia, sono ulteriori elementi da seguire nel tempo. Nei pazienti che sviluppano ipertensione, anche in assenza di segni o sintomi d'interessamento renale, è indicata fin dall'inizio la terapia antipertensiva con ACE-inibitori (ACE-i) o bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB). È inoltre importante sottolineare che il riscontro di ipertensione in un paziente con malattia di Anderson-Fabry, ma con assenza di segni di compromissione renale, deve far pensare ad una comorbilità cardiovascolare. Oltre alla valutazione pressoria è raccomandato il controllo elettro- ed ecocardiografico (si vedano le raccomandazioni cardiologiche nei dettagli) [21] (full text) [22].

[Tabella 2] [Tabella 3]

## Terapia di supporto antiproteinurica

In accordo con quanto acquisito in letteratura, il board ha in modo convinto ribadito l'importanza di iniziare il trattamento con agalsidasi alla prima insorgenza di segni di coin-

Tabella 1. Q1.1 e Q1.1bis

### Q 1.1

#### LO SCREENING CON TEST ENZIMATICO PER M. DI ANDERSON-FABRY IN AMBITO NEFROLOGICO:

a) è indicato in tutti i pazienti maschi con malattia renale cronica e proteinuria in cui la diagnosi non sia stata accertata, compresi i pazienti in dialisi o con trapianto renale.

b) è consigliato nei pazienti con pregressa diagnosi istologica di glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) o aspecifica nei quali non sia stata eseguita la microscopia elettronica

c) non è indicato nelle femmine con malattia renale cronica e proteinuria, in dialisi o con trapianto renale, nelle quali la causa della nefropatia non sia stata accertata, poiché l'attività enzimatica delle femmine può variare ampiamente e quindi non è diagnostica di malattia

### Q 1.1bis

#### IL TEST GENETICO PER M. DI ANDERSON-FABRY IN AMBITO NEFROLOGICO:

a) è indicato nelle femmine con malattia renale cronica e/o proteinuria, in dialisi o con trapianto renale, nelle quali la causa della nefropatia non sia stata accertata, in presenza di un sospetto clinico

b) è indicato nei maschi per conferma della diagnosi biochimica

volgimento renale e di associare alla terapia enzimatica il trattamento con ACE-i o ARB in caso di insorgenza di ipertensione o di persistenza di una proteinuria superiore a 500 mg/die [23] (full text). La terapia di supporto antiproteinurica è altresì indicata in pazienti con IRC basale in stadio avanzato (3-4 KDOQI), in dialisi, o con trapianto, e con proteinuria elevata (> 500mg/die) [7] [4] [17] (full text) [20].

[Tabella 4]

## La terapia enzimatica sostitutiva: timing & posologia

Nel paziente con malattia di Anderson-Fabry nel quale siano comparsi segni e sintomi di interessamento renale è raccomandato l'inizio della terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi, sia per la prevenzione che per il rallentamento della progressione del danno renale. La terapia enzimatica sostitutiva è diventata disponibile dal 2001. Attualmente sono in com-

Tabella 2. Q 2.1

### Q 2.1

#### INDICATORI DI DANNO RENALE DA ESEGUIRE PERIODICAMENTE NEI PAZIENTI CON M. DI ANDERSON-FABRY

Controllo semestrale dell'esame delle urine e del sedimento urinario

Controllo semestrale di albuminuria e proteinuria sulle urine delle 24 ore o del rapporto albuminuria/creatininuria e proteinuria/creatininuria (anche su urine spot), azotemia, creatininemia, valutazione (stimata o misurata) del filtrato glomerulare (CKD-EPI)

Valutazione periodica semestrale dello stato clinico del paziente (comparsa di ipertensione arteriosa, sintomi tipici della malattia, ecc.)

#### BIOPSIA RENALE

Il board ha sottolineato l'importanza fondamentale della la biopsia renale:

per l'identificazione o la conferma dell'interessamento renale della malattia

per la conferma del sospetto clinico di danno renale

per la verifica di un'eventuale coesistenza o diagnosi differenziale con altre patologie (casi di "sovrapposizione" con altri quadri di glomerulonefrite come il lupus, la glomerulonefrite da IgA, la glomerulonefrite di Goodpasture e la distinzione da nefropatia diabetica o nefroangiosclerosi)

per la valutazione dell'entità e l'estensione dell'accumulo di GL-3 nei vari elementi cellulari del nefrone e, di conseguenza, per esaminare la gravità della nefropatia

per avere un quadro della nefropatia da potere eventualmente confrontare con successive biopsie durante la terapia enzimatica sostitutiva per verificarne l'efficacia a livello renale

per osservare l'estensione della glomerulosclerosi e della fibrosi interstiziale riscontrate in microscopia ottica, che si ritengono essere valori predittivi importanti per lo sviluppo di Idi IRC [21] [21] (full text) [22].

Tabella 3. Q 3.1

### Q 3.1

#### INDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE CON ESAME DEL FRUSTOLO SIA ALLA MICROSCOPIA OTTICA CHE ELETTRONICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA M. DI ANDERSON-FABRY

La biopsia renale con esame del frustolo sia alla microscopia ottica che elettronica nei pazienti affetti da m. di Anderson-Fabry rappresenta una importante opportunità diagnostica nelle seguenti condizioni clinico/laboratoristiche:

a) In caso di comparsa di albuminuria e/o proteinuria

1. nei maschi con presentazione atipica, mentre nei maschi con presentazione classica può essere effettuata ma non è indispensabile
2. nelle femmine come prima manifestazione della malattia

b) Nei casi di sospetta coesistenza di un'altra patologia glomerulare, incluso i pazienti già in Terapia Enzimatica Sostitutiva (TES)

c) Nei casi di progressione accelerata del danno renale (riduzione di e-GFR > 3ml/min/1.73m2/anno) in particolare nei pazienti in TES

mercio due formulazioni di agalsidasi: l'agalsidasi alfa, alla dose standard di 0.2 mg/kg e.v. ogni 2 settimane infusa per via endovenosa in 40 minuti e l'agalsidasi beta, alla dose *standard* di 1.0 mg/kg e.v. ogni 2 settimane la cui durata di somministrazione endovenosa varia da 2 a 4 ore.. In genere la somministrazione di entrambe le formulazioni di agalsidasi viene eseguita senza premedicazione e presso le strutture ospedaliere. In alcune regioni è possibile però eseguirla anche al domicilio del paziente grazie all'opera di agenzie sanitarie private preventivamente autorizzate dall'autorità sanitaria regionale. L'agalsidasi alfa ha ricevuto l'autorizzazione dell'Ente Europeo del Farmaco (EMA) mentre l'agalsidasi beta ha ricevuto l'autorizzazione sia da parte dell'Ente Europeo del Farmaco (EMA) sia da parte della Food and Drug Administration (FDA).

In accordo con alcune linee guida recentemente pubblicate [7] [17] (full text) [18] (full text) si raccomanda di iniziare la terapia enzimatica in entrambi i sessi con diagnosi clinica o istologica di interessamento renale, comprese le fasi iniziali. Recentemente è divenuto evidente l'obiettivo della terapia nel prevenire l'accumulo degli sfingolipidi nel parenchima renale piuttosto che cercare di ridurre e rimuovere sfingolipidi accumulatisi precedentemente [3]. Riguardo la femmina eterozigote asintomatica senza segni di danno renale, si raccomanda, in accordo con dati della letteratura [2] [4] [24], uno stretto monitoraggio clinico semestrale dell'impegno renale e la possibilità d'iniziare il trattamento allorché compaia una albuminuria persistentemente patologica, una proteinuria persistentemente superiore ai 300 mg/die, un VFG secondo CKD-EPI inferiore a 90 mL/min, nonché la sintomatologia clinica conseguente alla compromissione di altri organi, in particolare il sistema neurologico e quello cardiovascolare. Sia l'agalsidasi alfa che beta sono in grado di rimuovere i depositi di GL-3 dai diversi tipi di cellule renali (podociti, cellule epiteliali, tubulari, mesangiali, endoteliali) nei pazienti con funzione renale non compromessa anche se dopo numerosi mesi di terapia (>54 mesi). La clearance dei depositi è pressoché completa nei vari elementi cellulari tranne che nei podociti dove invece persiste accumulo di substrato anche a distanza di alcuni anni [25] [19] (full text) [26] (full text) [27] [28] [29] (full text) [30] [31] (full text)

Nei pazienti in stadio 1-2 KDOQI di malattia renale cronica, l'agalsidasi alfa e beta hanno dimostrato di stabilizzare la creatinemia, l'albuminuria e la proteinuria sia di origine glomerulare che tubulare, in particolare nei pazienti con VFG basale superiore a 55 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se la terapia è iniziata precocemente in pazienti pediatriche con albuminuria patologica, la TES è in grado di ridurre significativamente la perdita di proteine [32] (full text). Più precisamente appare evidente che la terapia presenta maggiore efficacia quanto più precocemente viene iniziata [23] (full text) [31] (full text) [32] (full text) [33] [34] [35] (full text) [36] [37].

Tabella 4. Q 4.1

Q 4.1

**TERAPIA DI SUPPORTO ANTIPROTEINURICA**

- a) In tutti i pazienti con proteinuria superiore a 500 mg/24 ore introdurre ACE-i o ARB, anche se la pressione arteriosa rientra nei valori normali, salvo controindicazioni cardiologiche
- b) L'impiego contemporaneo di ACE-i e ARB è senza evidenza di efficacia e generalmente non indicato
  - 1. nei maschi con presentazione atipica, mentre nei maschi con presentazione classica può essere effettuata ma non è indispensabile
  - 2. nelle femmine come prima manifestazione della malattia
- b) Nei casi di sospetta coesistenza di un'altra patologia glomerulare, incluso i pazienti già in Terapia Enzimatica Sostitutiva (TES)
- c) Nei casi di progressione accelerata del danno renale (riduzione di e-GFR > 3ml/min/1.73m2/anno) in particolare nei pazienti in TES

La terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con malattia renale cronica più marcata (stadio 4-5 KDOQI), e in particolare nei pazienti in dialisi, o con trapianto, o con proteinuria >1gr/die rappresenta un aspetto molto controverso della terapia nella malattia di Anderson-Fabry. La terapia enzimatica standard con agalsidasi, quando iniziata in presenza di un danno renale avanzato, non è in grado di arrestare la progressione della nefropatia verso il trattamento sostitutivo della funzione renale. L'utilizzo nel lungo termine in tali pazienti ha dimostrato però una diminuzione del rischio di complicazioni e di eventi, soprattutto in fasi non avanzate [19] (full text) [30]. Pertanto, l'introduzione o il mantenimento della terapia enzimatica sostitutiva può essere considerato anche in tali pazienti alle dosi standard sia per la prevenzione che per controllare le altre patologie d'organo, in particolare la cardiomiopatia e gli eventi cerebro-vascolari [29] (full text). Studi in questo ambito sono pochi ed esclusivamente di tipo osservazionale. La terapia enzimatica sostitutiva rappresenta una scelta terapeutica sicura ed efficace anche nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico migliorando la qualità di vita di questi pazienti e contrastando nel breve termine la progressione della cardiomiopatia [4]. Il paziente in dialisi e con terapia enzimatica sostitutiva, mantiene una prognosi severa, a causa principalmente delle comorbilità.

Infine il board ha approvato la possibilità di un aumento del dosaggio di agalsidasi in caso di ripresa della sintomatologia extrarenale o di peggioramento della funzione renale in corso di terapia enzimatica, raccomandando di attenersi agli schemi terapeutici approvati dei farmaci in commercio. Ha altresì approvato le indicazioni sul passaggio da una formulazione dell'agalsidasi all'altra [32] (full text) [33] [34] [35] (full text) [36] [37].

[Tabella 5]

Tabella 5. Q 5.1, Q 6.1 e Q 7.1

#### Q 5.1

##### **TIMING DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NEL PAZIENTE NEFROPATICO**

a) Iniziare agalsidasi  $\alpha$  alla dose standard di 0.2 mg/kg ogni 2 settimane o agalsidasi  $\beta$  alla dose standard di 1 mg/kg ogni 2 settimane appena fatta diagnosi clinica o istologica di nefropatia in entrambi i sessi

b) Nonostante non ci siano al momento evidenze robuste di efficacia, nel paziente con proteinuria >1 g/die o con insufficienza renale cronica o in dialisi/trapianto, si può considerare l'introduzione o il mantenimento della terapia enzimatica sostitutiva alle dosi standard consigliate per la prevenzione del danno d'organo cardiaco o cerebro-vascolare

#### Q 6.1

##### **È POSSIBILE CONSIDERARE UN EVENTUALE AUMENTO DELLA POSOLOGIA DELL'AGALSIDASI, NEL RISPETTO DELLE RCP DEI FARMACI**

In caso di peggioramento della funzione renale (riduzione di e-GFR > 3 mL/min/anno)

In caso di ripresa della sintomatologia soggettiva (NON RENALE)

#### Q 7.1

##### **QUANDO UNA FORMULAZIONE DI AGALSIDASI PUÒ ESSERE CONVERTITA CON L'ALTRA**

In presenza di intolleranza ad una delle due formulazioni nonostante un'adeguata premedicazione e la riduzione della velocità di infusione del farmaco

In caso di reazione allergica ad una delle due formulazioni considerando la possibilità di una cross-reazione e praticando comunque una adeguata premedicazione

In presenza di una ripresa della sintomatologia soggettiva non renale, in particolare di dolore neuropatico

## Conclusioni

La terapia enzimatica sostitutiva ha dimostrato di essere in grado di modificare il decorso naturale della malattia di Anderson-Fabry. Questo risultato può essere raggiunto tanto più la diagnosi è tempestiva e la terapia è impostata precocemente [3]. Conseguentemente risulta importante la condivisione di percorsi diagnostici terapeutici comuni in ciascun settore [7] [17] (full text) [18] (full text). L'unione e la discussione di questi percorsi settoriali ha portato anche alla condivisione di percorsi multidisciplinari comuni, che risultano di particolare importanza in assenza di dati significativi da metanalisi [38].

## APPENDICE: membri dell'Anderson-Fabry Disease Italian Board

### COORDINATORE

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

### NEFROLOGIA:

Renzo Mignani, Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini (Coordinatore Gruppo di Lavoro Nefrologia)

Sandro Feriozzi, U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

Maurizio Gallieni U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano; Dipartimento di Scienze biomediche e Cliniche "Luigi Sacco" – Università degli Studi di Milano

Antonio Pisani, U.O. Nefrologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

### CARDIOLOGIA:

Federico Pieruzzi, Clinica Nefrologica, AO S Gerardo di Monza (Coordinatore Gruppo di Lavoro Cardiologia)

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

Maurizio Pieroni, Cardiologia, Ospedale di Arezzo;

Elisabetta Zachara, U.O.C. Cardiologia 2; Ospedale San Camillo Forlalani Roma

### NEUROLOGIA

Walter Borsini, Neurologia, Firenze (Coordinatore Gruppo di Lavoro Neurologia)

Alessandro Burlina, S.O.C. Neurologia, Ospedale Bassano del Grappa - San Bassiano, USSL Bassano del Grappa

Alessandro Salviati, Neurologia, Università degli studi di Verona

### GENETICA

Nicola Marziliano, Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma-IT; Unità Ricerche Cliniche-IV Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano-IT; Dipartimento di Scienze del Benessere, Università del Molise, Campobasso-IT

Amelia Morrone, Laboratorio di Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo: Biologia Molecolare e Cellulare Clinica di Neurologia Pediatrica Dipartimento di Neurofarba, Università degli Studi di Firenze Azienda Ospedaliero Universitaria "A. Meyer", Firenze

## PEDIATRIA

Agata Fiumara, Clinica Pediatria, Università Degli Studi di Catania Firenze (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, Torino

Rossella Parini, U.O.S. Malattie Metaboliche Rare, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza

*\*si ringrazia Genzyme-a Sanofi company per il supporto offerto nell'organizzazione dei lavori del Board.*

*\*\*la direzione medica Genzyme in accordo con il coordinatore del gruppo ha contribuito alla selezione dei partecipanti basata su criteri di oggettiva esperienza clinica e numero di pubblicazioni scientifiche inerenti la malattia di Fabry su riviste nazionali ed internazionali*

NOTA 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: [www.iss.it](http://www.iss.it).

---

## Bibliografia

- [1] Geisbrecht BV, Gould SJ The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *The Journal of biological chemistry* 1999 Oct 22;274(43):30527-33 (full text)
- [2] 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. *Journal of inherited metabolic disease* 2007 Apr;30(2):184-92
- [3] Feriozzi S, Mignani R, Frascà GM. Terapia della Malattia di Anderson Fabry. In *Manuale di Terapia delle Nefropatie Glomerulari*. Di Pasquali S, Roccatello D, Pani A. Wichtig Editore 2013
- [4] Mignani R, Feriozzi S, Carraro G et al. [Renal involvement in Fabry's disease: diagnosis, follow-up and enzyme replacement therapy]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Sep-Oct;26(5):577-84
- [5] Garman SC, Garboczi DN The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *Journal of molecular biology* 2004 Mar 19;337(2):319-35
- [6] Cecchi F, Tomberli B, Morrone A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. *Cardiogenetics* 2013; 3(s1):e3
- [7] Laney DA, Bennett RL, Clarke V et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling* 2013 Oct;22(5):555-64
- [8] Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002 Mar 26;105(12):1407-11 (full text)
- [9] Froissart R, Guffon N, Vanier MT et al. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Molecular genetics and metabolism* 2003 Nov;80(3):307-14
- [10] Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD et al. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Human mutation* 2003 Dec;22(6):486-92
- [11] 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. *Molecular genetics and metabolism* 2012 Dec;107(4):711-5
- [12] Hughes DA, Malmenäs M, Deegan PB et al. Fabry International Prognostic Index: a predictive severity score for Anderson-Fabry disease. *Journal of medical genetics* 2012 Mar;49(3):212-20
- [13] Desnick RJ, Ioannou YA, Eng ME. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Ed., "The Metabolic Bases of Inherited Disease", 8th edition, vol. 3, New York, McGraw-Hill, 2001;3733-74.
- [14] Branton M, Schiffmann R, Kopp JB et al. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Jun;13 Suppl 2:S139-43 (full text)
- [15] Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation* 2004 Mar;34(3):236-42
- [16] Wang RY, Lelis A, Mirocha J et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2007 Jan;9(1):34-45
- [17] Terryn W, Cochat P, Froissart R et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment

by the European Renal Best Practice. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Mar;28(3):505-17 (full text)

[18] Consenso de Médicos de AADELFA y GADYTEF, Neumann P, Antongiovanni N et al. [Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease]. Medicina 2013;73(5):482-94 (full text)

[19] Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. Kidney international 2002 Dec;62(6):1933-46 (full text)

[20] Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Annals of internal medicine 2007 Jan 16;146(2):77-86

[21] Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 May;23(5):1600-7 (full text)

[22] Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. Virchows Archiv : an international journal of pathology 2008 Oct;453(4):329-38

[23] Tahir H, Jackson LL, Warnock DG et al. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 Sep;18(9):2609-17 (full text)

[24] Linthorst GE, Burlina AP, Cecchi F et al. Recommendations on reintroduction of agalsidase Beta for patients with fabry disease in europe, following a period of shortage. JIMD reports 2013;8:51-6

[25] Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2006 Sep;8(9):539-48

[26] Germain DP, Waldek S, Banikazemi M et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 May;18(5):1547-57 (full text)

[27] Desnick RJ Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. Expert opinion on biological therapy 2004 Jul;4(7):1167-76

[28] Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001 Jun 6;285(21):2743-9

[29] Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Feb;21(2):345-54 (full text)

[30] 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. Journal of inherited metabolic disease 2014 May;37(3):341-52

[31] Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet journal of rare diseases 2013 Mar 25;8:47 (full text)

[32] Tøndel C, Bostad L, Larsen KK et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2013 Jan;24(1):137-48 (full text)

[33] Prabakaran T, Birn H, Bibby BM et al. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Mar;29(3):619-25

[34] Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. Clinical nephrology 2006 Aug;66(2):77-84

[35] Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. American journal of nephrology 2009;29(5):353-61 (full text)

[36] Ghali J, Nicholls K, Denaro C et al. Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. JIMD reports 2012;3:33-43

[37] Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2005 Jul;46(1):120-7

[38] El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. The Cochrane database of systematic reviews 2013 Feb 28;2:CD006663