

REVIEW

LA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY: DEFICIT EREDITARIO DI ATTIVITÀ ENZIMATICA DI α -GALATTOSIDASI A

ADALBERTO SESSA¹, MIETTA MERONI¹, GRAZIANA BATTINI¹, MARCO RIGHETTI¹,
ANTONELLA TOSONI², MANUELA NEBULONI²

¹Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vimercate, Vimercate

²Dipartimento di Scienze Cliniche, Anatomia Patologica, Ospedale L. Sacco, Milano

PAROLE CHIAVE

Malattia di Anderson-Fabry. Nefropatie. Cardiopatie. Neuropatie. Oculopatie. Angiocheratomi. Sfingolipidosi. Malattie ereditarie X-linked.

KEY WORDS

Anderson-Fabry disease. Nephropathy. Cardiopathy. Neuropathy. Ophthalmopathy. Angiokeratomas. Sphingolipidosis. X-linked hereditary disease.

ANDERSON-FABRY DISEASE: INHERITED DEFICIENCY OF α GALACTOSIDASE A

SUMMARY. *Anderson-Fabry disease (AFd) is a X-linked lysosomal storage disorder of glycosphingolipid metabolism, caused by the inherited deficiency of the activity of α -galactosidase A (α -galA). The progressive accumulation of glycosphingolipids (GLs) in all kinds of fluids and cells of the body results in the clinical manifestations of the AFd that, obviously, are more evident in hemizygous male patients. The enzyme defect, transmitted by a mapped X-linked gene (Xq21-22), leads to progressive accumulation of GLs, mainly globotriaosylceramide and galabiosylceramide, in vascular endothelial and smooth muscle cells, in epithelial, perithelial, myocardial, gangliar, perineural, and reticuloendothelial cells. The phenotype shows characteristic skin lesions (angiokeratomas), ocular lesions (cornea verticillata, vascular retinal alterations), neurological symptoms (acroparesthesia, hypohidrosis), cerebrovascular manifestations (hemorrhages, thromboses), cardiac involvement (left ventricular enlargement, conduction abnormalities, arrhythmias, coronaropathies), kidney involvement with progressive dysfunction until chronic end-stage renal failure (ESRF). However, the clinical manifestations of AFd are really protean and the different gene mutations probably may explain different phenotypes. Up to date, genotype-phenotype correlations to predicate the clinical course of the disease on the basis of a definitive molecular disorder are premature, because most of mutations are private (id est, exclusive for each family). Moreover, it is possible that residual α -galA activity might modulate the entity of the clinical features in the single patients. The clinical diagnosis of Afd is confirmed by the demonstration of deficient α -galA activity in plasma and leucocytes, in both hemizygous and heterozygous patients.*

Moreover, electron microscopic study of kidney or other tissue or organs biopsies shows typical osmiophilic inclusion bodies in the cytoplasm of the cells, characterized by concentric lamellation of clear and dark layers with a periodicity of 35-50Å. Molecular diagnosis must be proposed for each AF patients, both hemizygous and heterozygous. Restriction fragment length polymorphisms of DNA is an indirect method by which molecular diagnosis may be accomplished

Ricevuto: 25 Febbraio 2007

Accettato con modifiche: 2 Maggio 2007

Corrispondenza: Prof. Adalberto Sessa

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi

Ospedale di Vimercate

Via C. Battisti, 23

20059 Vimercate

Tel: +39-039-6654735

E-mail: adsess@tin.it

and the specific molecular defect in each family can be identified. Prenatal diagnosis of at risk males can be performed by demonstration of the enzymatic defect in fetal cells obtained by chorionic villi sampling or by amniocentesis. ESRF is a common clinical feature in hemizygous males (3rd-5th decade) and death occurs around 50 years of age because of severe cerebro-vascular and/or cardiac complications. ESRD is treated by dialysis and/or renal transplantation. The outcome of renal transplantation is similar to that found in the non-diabetic uremic patients, but the survival rate on dialysis is lower than in patients with other causes of ESRF. Up to date, the possibility to treat AF patients by enzyme replacement therapy with infusion of purified α -galA seems to be effective and safe. Purified α -galA enzyme is produced by a genetic engineered chinese hamster ovocytes (FABRAZYME; GENZYME B.V., Naarden, Olanda) or by human fibroblast cell line. (REPLAGAL; TKT Europe, Danderdy, Svezia). (L'INTERNISTA 2007; 15: 81-95)

RIASSUNTO. La malattia di Anderson-Fabry (mAF) è una malattia ereditaria X-linked del metabolismo glicosfingolipidico, causata da una carenza di attività enzimatica della α galattosidasi A lisosomiale. Il progressivo accumulo di glicosfingolipidi in ogni tipo di fluidi ed in ogni tipo di cellule del corpo rende conto dei quadri clinici della malattia, che saranno ovviamente più severi nei pazienti maschi (emizigoti) rispetto alle femmine (eterozigoti). Il difetto enzimatico, trasmesso da un gene mappato sul cromosoma X (Xq21-22) comporta il progressivo accumulo di glicosfingolipidi, soprattutto globo triaossil ceramide e galabiosilceramide, nelle cellule dell'endotelio vascolare, nelle cellule della muscolatura liscia, nelle cellule epiteliali, periteliali, miocardiche, gangliari, perineurali e reticolo-endoteliali. Il quadro clinico è caratterizzato da caratteristiche lesioni cutanee (angiocheratomi), lesioni oculari (cornea verticillata ed alterazioni vascolari retiniche), sintomi da neuropatia periferica (acroparestesie, ipoidrosi), manifestazioni cerebrovascolari (emorragie, trombosi), coinvolgimento cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra, aritmie e coronaropatie), malattia renale con progressiva disfunzione fino alla uremia cronica terminale. Tuttavia, occorre sottolineare come le manifestazioni cliniche della mAF siano molto proteiformi e, probabilmente, possono essere differenti mutazioni geniche a spiegare i differenti fenotipi. Al momento attuale, rimane difficile avere criteri prognostici della malattia sulla base delle mutazioni geniche, che per lo più sono mutazioni private, cioè caratteristiche per ciascuna famiglia. Inoltre, è probabile che l'entità dei quadri clinici sia correlata alla entità della residua attività dell'enzima carente (α galattosidasi A). La diagnosi clinica è confermata dalla dimostrazione del deficit di attività enzimatica nel plasma e nei leucociti dei pazienti sia emizigoti che eterozigoti. Lo studio elettromicroscopico della biopsia renale, o di altri organi, documenta la presenza di caratteristici corpi osmiofili intracitoplasmatici, con una tipica alternanza concentrica di lamine scure e chiare, con una periodicità di 35-50Å. Ogni paziente con mAF, sia emizigote che eterozigote, dovrebbe essere valutato anche con le tecniche diagnostiche di biologia molecolare. La diagnosi prenatale dei maschi a rischio può essere fatta con la dimostrazione del difetto enzimatico presente nelle cellule fetali ottenute dalla amniocentesi e dai trofoblasti dei villi coriali. L'uremia terminale cronica è il più comune quadro clinico nei maschi (3^a-5^a decade di vita) e la morte avviene per le severe complicazioni cardiovascolari e/o cerebrovascolari. L'uremia terminale cronica è trattata con le consuete tecniche di dialisi e con il trapianto renale. Oggigiorno, è possibile trattare i pazienti con una specifica terapia enzimatica sostitutiva con la infusione periodica e ripetitiva di α galattosidasi A purificata, ottenuta da ricombinante umano del DNA; la terapia si è dimostrata efficace, sicura e praticamente scevra da effetti collaterali. L'enzima α -galA purificato è ottenuto da manipolazione genetica dagli oociti del criceto cinese (FABRAZYME della Ditta GENZYME B.V., Naarden, Olanda) o da una linea cellulare di fibroblasti umani (REPLAGAL della Ditta TKT Europe, Danderdy, Svezia).

INTRODUZIONE

La malattia di Anderson-Fabry (mAF) è una malattia rara (1:40000 nati vivi) classificata tra le sfingolipidosi maggiori (*Tab. I*), dovuta ad un errore genetico del metabolismo glicosfingolipidico, derivante da una specifica carenza di attività di una idrolisi lisosomiale, l'enzima α galattosidasi A, correlato al cromosoma X (1).

Infatti, il deficit funzionale dell'enzima α galattosidasi A non permette la metabolizzazione di globotriaosilceramide a lattosilceramide, e comporta l'accumulo progressivo di glicosfingolipidi neutri in ogni fluido, in ogni organo, in ogni cellula dell'organismo dei pazienti affetti. L'accumulo di glicosfingolipidi neutri avviene all'interno delle strutture lisosomiali delle cellule endoteliali, delle cellule epiteliali, delle cellule della muscolatura liscia, delle cellule miocardiche, del sistema reticolo-endoteliale, dell'epitelio corneale, dei gangli nervosi e delle cellule perineurali del sistema nervoso autonomo, ed in ogni tipo di cellula renale (sia glomerulare, che tubulare, che tubulo-interstiziale) causando una patologia multisistemica (2). Il glicosfingolipide più rappresentato nei depositi endocellulari è il globotriaosilceramide (Gb3), seguito dal galabiosilceramide e dai glicosfingolipidi correlati ai gruppi sanguigni AB e B. L'errore enzimatico è trasmesso da un gene costituito da sette esoni localizzato sul braccio lungo del cromosoma X in regione q21-22 (3).

L'EPONIMO

William Anderson, un dermatologo inglese, nel 1898 pubblicava sul *British Journal of Dermatology* la curiosa storia clinica di un paziente di sesso maschile, di 39 anni di età, che presentava angiocheratoma cutaneo diffuso con la presenza di proteinuria ben evidente, di vene varicose, deformità delle dita e linfedema. Anderson avanzava la ipotesi che il paziente non fosse

affetto da una semplice malattia cutanea, ma che presentasse una particolare malattia dei capillari cutanei accompagnati da una diffusa alterazione dei capillari anche a livello renale, tali da giustificare la coesistenza di proteinuria (4). Contemporaneamente e senza essere a conoscenza di questa pubblicazione, nel 1898 il dermatologo tedesco Johan Fabry pubblicava sulla rivista *Archives von Dermatologie und Syphilis*, il caso clinico di un paziente di sesso maschile di 13 anni, che presentava piccoli aneurismi dei capillari cutanei (angiokeratoma corporis diffusum) con evidente proteinuria (5).

Nel 1928, J. Weiksel, un oculista tedesco, descriveva la coesistenza di angiocheratosi cutanea con caratteristiche anormalità vascolari a carico della retina e della cornea, oltre che ad opacità corneali del tutto particolari (6).

Nel 1947, AWM Pompen riportava il riscontro autoptico di due fratelli morti per insufficienza renale cronica, che presentavano la anormale presenza di vacuoli nelle cellule delle strutture vascolari di tutto il corpo, suggerendo che la malattia fosse riconducibile ad una malattia da accumulo (7).

Nel 1950, K Scriba stabiliva biochimicamente la natura lipidica del materiale d'accumulo presente nelle lesioni cutanee e nel distretto cardio-renale dei pazienti affetti da "angiokeratoma corporis diffusum" (8).

Nel 1955, P. Fessas, conia il termine di malattia di Fabry per descrivere i casi clinici di una rara malattia multisistemica, da lui pubblicati su *Archives of Internal Medicine* (9).

Nel 1965, J.M. Opitz documentava la ereditarietà della malattia di Fabry, correlata ad un locus genico X-linked (10).

Nel 1967, R.O. Brady documentava che la malattia di Fabry era sostenuta da uno specifico difetto enzimatico, la triexosidasi ceramide che è una galattosil-idrosilasi presente nei lisosomi cellulari, necessaria per il catabolismo della globotriaosilceramide (1).

TABELLA I
LE SFINGOLIPIDOSI MAGGIORI

NOME	SOSTANZA D'ACCUMULO	ENZIMA CARENTE
Farber	Ceramide	Ceramidasi
Niemann-Pick	Sfingomieline	Sfingomielinasi
Gaucher	Glucocerebroside	Glucocerebroside- β -galattosidasi
Krabbe	Galattocerebroside	Galattocerebroside- β -galattosidasi
Leucodistrofia metacromatica	Cerebroside solfato	Ariolsolfatasi A
Anderson-Fabry	Triosilceramide	α -galattosidasi A
Tay-Sachs	Ganglioside GM2	N-acetil- β -D-esosaminidasi A
Sandhoff	Ganglioside GM2 e globoside	N-acetil- β -D-esosaminidasi A e B

Nel 1970, J.A. Kint pubblicava su *Science* che la malattia di Fabry era imputabile al deficit di attività enzimatica della α galattosidrolasi (11), a breve termine identificata in A e B.

Nel 1985, D.F. Bishop riportava la sequenza nucleotidica di un DNA che codificava l' α galattosidasi A umana (12).

Nel 1993, C.M. Eng dimostrava che il difetto enzimatico ereditario della malattia di Fabry era correlato ad un gene localizzato e mappato sul braccio lungo del cromosoma X (13).

GENETICA

Il gene della α -galattosidasi A, la cui carenza è responsabile della mAF, è stato identificato sul braccio lungo del cromosoma X, regione Xq21,22 (12). Il gene, della dimensione di 14 Kb, è costituito da sette esoni che codificano un polipeptide composto da 429 aminoacidi. Circa il 75% delle mutazioni geniche determinanti la malattia è rappresentato da mutazioni puntiformi "missense" o "nonsense", generalmente specifiche per ciascuna famiglia (cosidette mutazioni private) (2). Sono stati riportati anche riarrangiamenti più ampi a carico del gene, quali "stop codon", o delezioni, o inserzioni (14). Nel 5-10% dei pazienti sono state descritte estese inserzioni o estese delezioni, ma non è stato descritto nessun caso clinico che presentasse delezioni complete dell'intero gene¹⁴. Raramente sono stati riportati difetti di processazione del RNA.

È stato documentato il ruolo fondamentale della regione carbossi C-terminale della α -galattosidasi A nella regolazione della attività enzimatica (15); ne consegue che l'interruzione della sequenza aminoacidica in regione C-terminale, a motivo di mutazioni "stop-codon", determina un quadro clinico di entità grave anche nei pazienti eterozigoti, cioè di sesso femminile (15); invece, le mutazioni che condizionano una singola sostituzione aminoacidica in questa specifica regione sarebbero responsabili delle cosidette varianti cliniche "atipiche" (16).

L'espressione fenotipica della mAF è correlata ad una grande varietà di mutazioni del gene α galattosidasi A, ed è tutt'oggi molto difficile stabilire correlazioni genotipo-fenotipo. Inoltre, la maggior parte delle mutazioni genetiche descritte nella mAF sono confinate a singole fratrie (mutazioni private) e, quindi, ri-

mane praticamente impossibile lo studio dell'espressione fenotipica della medesima mutazione in pazienti non apparentati, o di diversa provenienza geografica, o appartenenti ad etnie diverse. Ancora, la correlazione genotipo-fenotipo è resa più improbabile a motivo delle nuove mutazioni, che continuamente vengono riportate in letteratura, a carico di nuovi pazienti. Al momento attuale, nemmeno la sede delle singole alterazioni geniche e nemmeno il tipo di sostituzione aminoacidica determinata, sono capaci di stabilire criteri orientativi per la prognosi della malattia; infatti, mutazioni puntiformi "missense", anche adiacenti alla medesima sequenza codificante, possono corrispondere a quadri fenotipici estremamente diversi tra loro (2). La severità del quadro clinico può, ma solo parzialmente, essere correlata al gruppo sanguigno del paziente (gruppo AB, B) come risultato dell'addizionale accumulo dei glicosfingolipidi specificatamente correlati agli antigeni del gruppo B (17).

Comunque, lo studio della natura e della frequenza delle singole mutazioni riscontrate nei pazienti affetti dalla mAF, condotto secondo le moderne tecniche di biologia molecolare, si pone gli obiettivi di stabilire correlazioni genotipo-fenotipo, di identificare gli eterozigoti tra i famigliari, e di arrivare anche ad una diagnosi prenatale.

QUADRI CLINICI

Gli aspetti clinici osservati e descritti nei pazienti con mAF sono caratteristicamente pleiomorfi, per ragioni non ancora ben definite, ma, almeno parzialmente, correlabili con la entità e la natura dell'errore genetico. Usualmente l'esordio clinico avviene in età pediatrica, anche se a volte i primi sintomi della malattia possono comparire nella seconda o terza decade di vita (2).

La *Tabella II* riporta le principali manifestazioni cliniche della mAF.

La grande variabilità di presentazione della mAF spesso determina errori di diagnosi confondendo la sintomatologia con quella della artrite reumatoide giovanile o di febbre reumatiche, di appendicopatie acute, di lupus eritematoso sistemico, ecc (*Tab. III*).

Ovviamente, l'espressione fenotipica, geneticamente legata la cromosoma X, è più completa e severa nei soggetti di sesso maschile, emizigoti, che non nelle femmine, eterozigoti. Le femmine, a volte, possono

TABELLA II
PRINCIPALI MANIFESTAZIONI DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY

Manifestazioni dermatologiche

- Angiocheratomi (lesioni vascolari cutanee)

Manifestazioni oculistiche

- Cataratta posteriore
- Cornea verticillata (lesioni distrofiche corneali)
- Vasi retinici a "cavaturaccioli"

Manifestazioni neurologiche

- Crisi dolorose parossistiche
- Acroparestesie (sensazione urente continua alle estremità)
- Interessamento del sistema nervoso autonomo
 - a. Ippidrosi
 - b. Dismotilità intestinale
 - c. Alterata vasomotilità
- Accidenti cerebrovascolari
- Modificazioni della personalità

Manifestazioni cardiache

- Ipertensione arteriosa
- Malattia coronarica precoce
- Lesioni valvolari (prolasso della mitrale)
- Anomalie elettrocardiografiche (accorciamento dell'intervallo PR)
- Aritmie e turbe della conduzioni atrio-ventricolare
 - a. Fibrillazione atriale parossistica in età giovanile
 - b. Sindrome di Wolff-Parkinson-White
 - c. Fenomeno di Luciani-Wenckebach

Manifestazioni nefrologiche

- Alterazioni urinarie
 - a. Proteinuria, ematuria, cilinduria
 - b. Lipiduria (corpi ovali lipidici, birifrangenza a croce di Malta)
- Disfunzione tubulare
 - a. Aminoaciduria, glicosuria, acidosi tubulare renale
 - b. Deficit di concentrazione delle urine con poliuria e polidipsia
- Uremia terminale come complicazione comune nei maschi emizigoti in 3^a-4^a decade

essere completamente asintomatiche o presentare sintomi clinici in età molto avanzata.

È probabile che la diversità dei quadri clinici sia correlabile alla più o meno marcata carenza di attività enzimatica della α galattosidasi A, dipendente dalle diverse mutazioni genetiche descritte nella mAF.

TABELLA III
POTENZIALI ERRORI NELL'INTERPRETAZIONE DIAGNOSTICA DELLA MALATTIA DI FABRY

MALATTIA	SINTOMI FUORVIANTI
Artrite reumatoide giovanile	Dolore articolare, aumento della VES
Febbre reumatica	Dolore, febbre, aumento della VES
Eritromelalgia	Dolore acuto alle estremità
Neurosi	Dolore acuto senza causa apparente
Sindrome di Raynaud	Dolore e ipersensibilità alla temperatura
Sclerosi multipla	Ictus precoci (tronco encefalico)
Lupus	Angiocheratomi, lesioni cutanee, artralgia, nefropatia
Appendicite acuta	Dolore addominale intenso
Colica renale	Dolore addominale intenso
Annessite	Dolore addominale intenso
Dolori di crescita	Dolore inspiegabile alle estremità

In età pediatrica le crisi parossistiche di dolore urente alle palme delle mani ed alle piante dei piedi, acroparestesie, rappresentano quasi sempre i sintomi di esordio della malattia. Le crisi dolorose possono essere scatenate da stress emotivo, o da variazioni repentine della temperatura ambientale, da esercizio fisico intenso o prolungato; tale sintomatologia può durare solo pochi minuti oppure protrarsi addirittura per alcuni giorni, ed è frequentemente accompagnata da febbre e aumento della VES, così da condurre a diagnosi errate, come artrite reumatoide giovanile o febbri reumatiche. Nei periodi intercritici alcuni pazienti possono lamentare parestesie urenti alle estremità degli arti, usualmente nel tardo pomeriggio della giornata. Caratteristicamente le acroparestesie vanno ad attenuarsi per intensità e per frequenza con l'avanzare dell'età. La sintomatologia neuropatica può, talvolta, essere a sede viscerale mimando la colica renale oppure l'appendicite acuta. L'intolleranza al caldo ed agli aumenti della temperatura ambientale, conseguenti alla ippidrosi cutanea, è un'altra precoce manifestazione clinica della malattia. Il primo segno del coinvolgimento dei capillari cutanei è la comparsa di teleangectasie retroauricolari con la loro successiva presenza in altri distretti, specie in regione periumbilicale e scrotale.

In età giovanile il quadro clinico è caratteristicamente dominato dalla presenza degli angiocheratomi cutanei costituiti da grappoli di piccole lesioni maculo-papulari di colore rosso porpora o bluastro, con una specifica distribuzione a "costume da bagno" a motivo del coinvolgimento simmetrico delle regioni del tronco, del perineo, e dei genitali esterni (scroto, pene, vulva). Il progressivo coinvolgimento delle strutture ghiandolari cutanee può determinare condizioni di ippidrosi o di anidrosi tali da comportare collassi da calore o da esercizio fisico strenuo.

L'obiettività delle lesioni cutanee conduce alla diagnosi di mAF nell'adolescenza, quantunque esista delle varianti atipiche della malattia con assenza dei tipici angiocheratomi (16, 18, 19). Il riscontro occasionale di proteinuria persistente ed isolata, cioè senza alterazioni del sedimento urinario, può significare un danno renale precoce, secondario a patologia glomerulare, così come la compromissione della capacità di concentrazione delle urine, secondaria a patologie tubulo-interstiziale (2, 20). Inoltre, la valutazione oftalmoscopica con la lampada a fessura permette di identificare la presenza di "cornea verticillata", patognomo-

nica di distrofia corneale da accumulo di sfingolipidi nelle cellule epiteliali, presente praticamente nel 100% dei maschi affetti e nella maggior parte delle femmine.

In età adulta il quadro clinico è dominato dal progressivo e graduale deterioramento della funzionalità renale fino alla uremia cronica terminale, usualmente entro i 40 anni di età nei pazienti di sesso maschile. La possibilità concreta di trattare i pazienti con tecnica dialitica sostitutiva permette la estrinsecazione delle gravi complicanze cliniche di natura cardiovascolare e/o cerebrovascolare, che rappresentano la principale causa di morte dei pazienti con mAF.

La progressione della patologia cardiaca si manifesta con malattia coronaria precoce, ipertrofia ventricolare sinistra "non ostruttiva" ma da accumulo, valvulopatia con prollasso mitralico assai frequente, aritmie secondarie al progressivo danno del sistema di conduzione, quali fibrillazione atriale parossistica anche in età giovanile, blocco atrioventricolare di Luciani-Wenckebach, sindrome di Wolff-Parkinson-White, accorciamento dell'intervallo PR (21, 22) (sindrome del PQ corto).

Le manifestazioni cliniche neurologiche sono rappresentate da attacchi ischemici transitori (TIA), convulsioni tonico-cloniche, ictus ischemico o emorragico, parkinsonismo, imputabili alla compromissione multifocale della microcircolazione cerebrale. Inoltre, la mAF deve essere presa in considerazione nelle forme di demenza vascolare nel maschio adulto (23).

In letteratura vengono riportate forme cliniche di mAF oligo o monosintomatiche, le cosiddette "varianti atipiche", con la presenza serica e leucocitaria di una attività residua dell'enzima α galattosidasi A.

Le manifestazioni cliniche dei pazienti eterozigoti, cioè delle femmine affette da mAF, sono generalmente molto attenuate con aspettativa di vita e con qualità di vita paragonabili a quelle della popolazione generale.

La cornea verticillata è il segno più frequente di malattia essendo presente nel 70% delle pazienti; gli angiocheratomi cutanei sono evidenziabili nel 30% delle pazienti ed i dolori da neuropatia periferica sono presenti in circa il 10% delle pazienti.

I più temibili coinvolgimenti renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale sono rari in età giovanile mentre possono comparire nelle pazienti più anziane. Tuttavia, dobbiamo riportare che in letteratura sono descritti casi clinici di malattia allo stato eterozigote di severità paragonabile a quella che si osserva nell'emizigosi classica (24), in rapporto all'entità del deficit dell'attività enzimatica di α galattosidasi A.

Comunque, la grande variabilità dell'espressione clinica della malattia nelle femmine dipende dalla casuale inattivazione del cromosoma X, sede del difetto genetico, che avviene in ciascuna cellula durante l'embriogenesi; questo naturale fenomeno spiega la formazione di due diverse popolazioni cellulari, l'una con normale attività enzimatica e l'altra con carenza di attività dell'enzima α galattosidasi A (25).

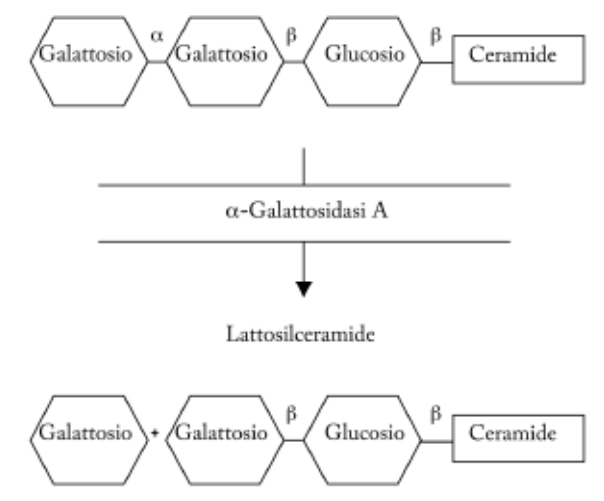
FISIOPATOLOGIA

I glicosfingolipidi neutri vengono sintetizzati soprattutto a livello delle cellule epatiche e vengono immessi in circolo incorporati nelle lipoproteine. Inoltre, il disfacimento delle membrane degli eritrociti senescenti contribuiscono all'aumento del livello serico di glicosfingolipidi circolanti (2)2. Le modalità di accumulo sistemico dei glicosfingolipidi neutri e la loro particolare elettività per le cellule dell'endotelio e della muscolatura liscia, costituiscono una caratteristica peculiare della mAF rispetto alle altre sfingolipidosi.

L'accumulo di glicosfingolipidi in siti non vascolarizzati come la cornea e nelle cellule neurali, che sono protette dalla barriera ematoencefalica, trova la sua spiegazione nel fatto che i glicosfingolipidi con terminale α galattosidico hanno una sintesi endocellulare (2). I glicosfingolipidi più rappresentati come materiale d'accumulo sono globotriaolceramide (Gb3) ed il galabiosilceramide. In condizioni fisiologiche la α galattosidasi A determina la scissione enzimatica del Gb3 in lattosilceramide che viene totalmente rimosso dal sistema reticoloendoteliale (Tab. IV). La carenza specifica, più o meno evidente, di attività enzimatica comporta il progressivo e costante accumulo di triossido a livello di tutte le cellule, istologicamente documentabile ancora prima che compaiono i sintomi clinici di danno d'organo tipici della mAF.

La particolare severità delle lesioni istologiche renali rispetto ad altri organi è imputabile sia alla più elevata concentrazione a livello delle cellule renali del precursore del Gb3, sia al fatto che a livello renale è specificatamente presente l'attività enzimatica della α galattosiltransferasi, implicata nella sintesi del galabiosilceramide, che è totalmente assente in altri organi quali il fegato, la milza, i polmoni, l'encefalo, a giustificare la minore entità di danno d'accumulo nelle loro

TABELLA IV
IL DIFETTO METABOLICO NELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY



strutture (2). La formazione dei depositi abnormi intracellulari di glicosfingolipidi è principalmente mediata dalla capacità di captazione tissutale del Gb3 circolante nel plasma che si trova incorporato nelle lipoproteine HDL e LDL, con concentrazioni ematiche decisamente superiori rispetto agli individui con normale attività enzimatica di α galattosidasi A. Due ulteriori glicosfingolipidi presenti nei depositi intracellulari di pazienti con mAF sono stati identificati negli antigeni eritrocitari dei gruppi sanguigni B e B₁. Pertanto, mentre i pazienti di gruppo sanguigno A e O accumulano solamente Gb3 e galabiosilceramide, i soggetti di gruppo AB e B accumulano quattro substrati di glicosfingolipidi; comunque, tale differenza di antigeni eritrocitari non comporta sostanziali differenze fenotipiche della mAF.

ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI E CLINICI

È opportuno richiamare il concetto della grande variabilità di manifestazioni cliniche che caratterizzano le singole lesioni di organi e tessuti nei pazienti affetti da mAF.

Occhio

I depositi di glicosfingolipidi a carico delle cellule epiteliali corneali configurano il patognomico quadro di distrofia corneale definito come “cornea verticillata”

(26). Tuttavia, occorre precisare che alterazioni corneali simili sono state descritte anche in alcuni pazienti trattati a lungo termine con amiodarone o con cloroquina (2). Questa distrofia corneale è presente nel 100% dei maschi emizigoti e nel 70% delle femmine eterozigote. Le opacità corneali sono di colorito variabile dal biancastro al marrone-oro, inizialmente a sede centrale per estendersi gradualmente alla periferia configurando strie di pigmento disposte a vortice nel tessuto corneale. Queste alterazioni devono essere ricercate con particolare cura, perché a volte sono appena percettibili, con l'utilizzazione della lampada a fessura. Il fundus oculi può presentare particolari alterazioni dei vasi retinici, che assumono un aspetto detto “a cavaturacciolo”, a motivo della presenza dei depositi sfingolipidici nelle cellule endoteliali (*Fig. 1*); possono coesistere anche lesioni vascolari congiuntivali. La cosiddetta “cataratta di Fabry” viene descritta come una lesione caratteristica della malattia consistente in opacità lenticolari per depositi lineari di materiale translucido in prossimità della capsula posteriore del cristallino, evidenziabili mediante retroilluminazione (27).

Cute e mucose

Gli angiocheratomi, in genere presenti fin dalla adolescenza, possono essere il primo segno clinico della malattia. Sono grappoli di lesioni angiomatiche o teleangiectasiche superficiali o leggermente rilevate sulla cute di colorito rosso, rosso scuro bluastrò che non impallidiscono alla pressione digitale. Le lesioni maggiori presentano una modesta ipercheratosi cutanea da cui il termine di angiocheratoma. Gli angiocheratomi

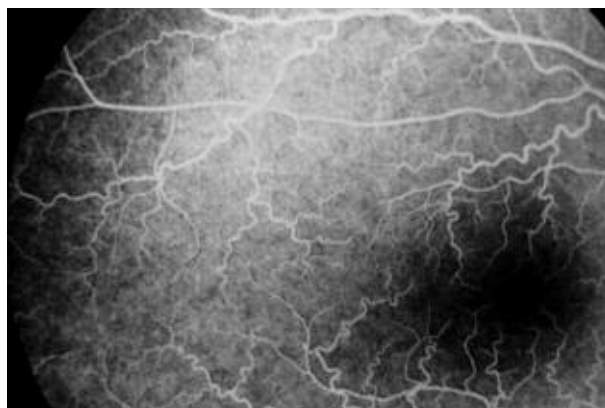


FIG. 1 - Malattia di Anderson-Fabry. Alterazioni vascolari retiniche con il tipico aspetto a “cavaturacciolo” (per gentile concessione del Prof. Andrea Sodi, Oculistica, Università di Firenze)

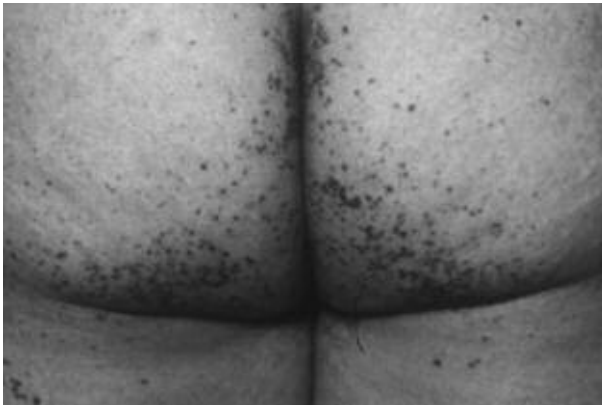


FIG. 2 - Malattia di Anderson-Fabry. Angiocheratomi cutanei con la tipica simmetrica distribuzione a "costume da bagno" (per gentile concessione del Prof. Mario Aricò, Dermatologia, Università di Palermo)

tendono ad aumentare progressivamente nel tempo sia per dimensioni che per numero assumendo una caratteristica distribuzione topografica definita a "costume da bagno" a motivo del coinvolgimento simmetrico della cute del tronco, del perineo, dello scroto, del pene e della vulva (Fig. 2). La marcata dilatazione dei capillari delle papille del derma, soprattutto degli strati più superficiali, è secondaria all'accumulo abnorme di sfingolipidi a livello delle cellule endoteliali, del peritelio e delle cellule muscolari lisce (28). Il rilievo di teleangiectasie è comune anche a livello della congiuntiva e del cavo orale.

Frequentemente i pazienti, soprattutto i maschi, sono affetti fin dall'età giovanile da anidrosi od ipoa-nidrosi, non tanto per interessamento delle terminazioni nervose autonome, ma per una infiltrazione sfingolipidica delle ghiandole sudoripare. La alterazione anatomica e funzionale delle ghiandole sudoripare comporta intolleranza al caldo, alle brusche elevazioni della temperatura ambientale, fino al "colpo di calore" per attività fisica prolungata o nei mesi a temperatura più elevata.

Rene

All'esame ecografico i reni appaiono di taglia aumentata, rispetto a quelli della popolazione normale, a motivo dell'accumulo progressivo di glicosfingolipidi in ogni stipite cellulare presente in ogni singolo segmento anatomico di ciascun nefrone. L'accumulo di ceramide (Gb3) è particolarmente evidente nelle cellule epiteliali del glomerulo renale (podociti), perché sono cellule post-mitotiche e quindi hanno un pro-

gressivo accumulo di sfingolipidi all'interno delle strutture lisosomiali citoplasmatiche; comunque, tali depositi sono ben evidenti anche nelle cellule endoteliali e mesangiali glomerulari, oltre che nelle cellule epiteliali della capsula di Bowmann. L'accumulo intracitoplasmatico di Gb3 avviene anche a carico del tubulo renale, soprattutto nelle cellule epiteliali dell'ansa di Henle e del tubulo distale, oltre che a sede tubulo-interstiziale e nelle cellule endoteliali dei vasi della macro e microcircolazione renale.

La biopsia renale, esaminata alla microscopia ottica, può già essere indicativamente diagnostica di mAF a motivo della evidenza di cellule renali ipertrofiche e visibilmente vacuolate per la presenza di materiale lipidico intracitoplasmatico, che è stato clinicamente rimosso dalla consueta processazione di fissazione ed inclusione del materiale istologico. L'esame alla microscopia elettronica documenta delle tipiche inclusioni citoplasmatiche presenti in ciascuna cellula del nefrone: sono corpi fortemente osmiofilici, di forma tondeggianti od ovoidale del diametro di 1-3 μm , caratterizzati dall'alternarsi di lamelle elettrondense e spazi elettronucenti con periodicità di 35-50Å, a distribuzione concentrica (aspetto "zebrato" o a "bulbo di cipolla") per lo più a sede intralisosomiale (Fig. 3) (29). L'esame alla immunofluorescenza della biopsia

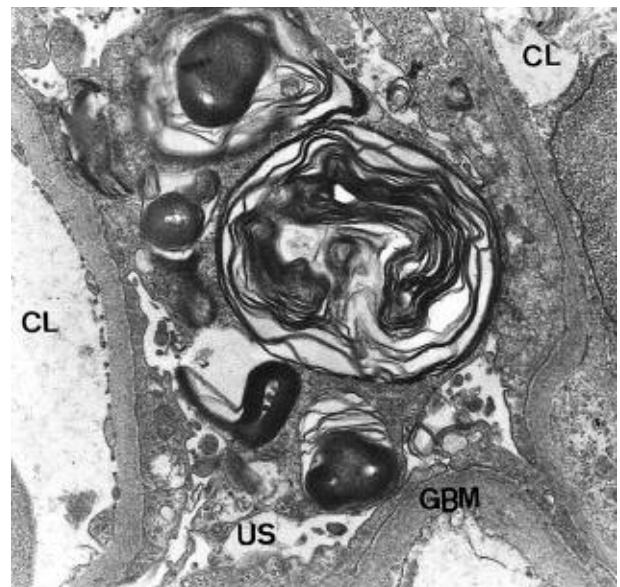


FIG. 3 - Malattia di Anderson-Fabry. Biopsia renale. Microscopia elettronica. X 12000. Evidenza dei tipici corpi osmiofilici, con il caratteristico aspetto "zebrato" o a "bulbo di cipolla", all'interno delle cellule del glomerulo renale. CL: lume capillare, GBM: membrana basale glomerulare, US: spazio urinario

renale risulta non significativo, tranne in quelle situazioni cliniche nelle quali coesista una glomerulonefrite di natura immunologia sovrapposta, evento non raro e già riportato in letteratura (30). La presenza di proteinuria isolata, senza alterazioni del sedimento urinario, ma persistente può rappresentare un segno precoce di coinvolgimento renale e comparire in età giovanile (19). Infatti, i podociti glomerulari risultano coinvolti già nelle fasi precoci della malattia con conseguente compromissione dei meccanismi di filtrazione glomerulare responsabili della proteinuria (29). La valutazione del sedimento urinario con la microscopia elettronica rivela la presenza delle caratteristiche inclusioni a bulbo di cipolla nell'interno delle cellule tubulari escrete (19), mentre l'esame del sedimento urinario con la microscopia a luce polarizzata documenta le caratteristiche "croci di Malta" dovute alla lipiduria (Fig. 4). La prognosi della malattia glomerulare comporta il progressivo coinvolgimento delle singole cellule con evoluzione verso la sclerosi glomerulare segmentaria e focale fino alla sclerosi globale. L'iniziale accumulo di Gb3 a livello dell'epitelio dell'ansa di Henle e del tubulo distale comporta la compromissione della capacità di concentrazione urinaria con isostenuria ed ipostenuria (peso specifico urinario costantemente compreso tra 1008 e 1012). La disfunzione tubulare diventa progressivamente più complessa per il coinvolgimento anche delle cellule epiteliali del tubulo prossimale configurando il quadro clinico della sindrome di Fanconi (aminoaciduria, acidosi tubulare, glicosuria normoglicemica).

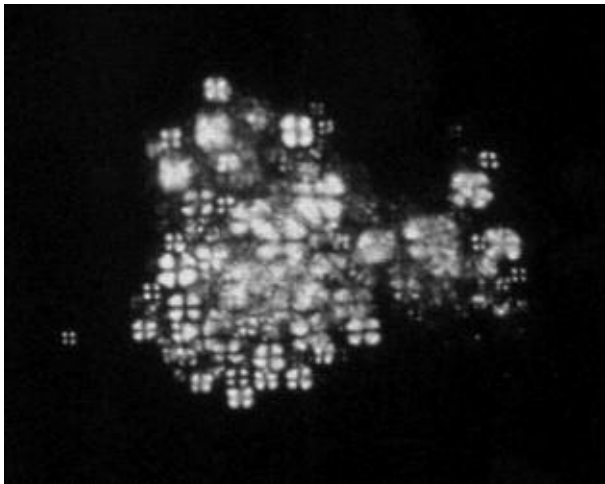


FIG. 4 - Malattia di Anderson-Fabry. Sedimento urinario esaminato con il microscopio a luce polarizzata con l'evidenza delle tipiche "croci di Malta"

Il progressivo deterioramento delle strutture anatomiche renali comporta un deterioramento funzionale fino all'uremia terminale cronica che si manifesta verso la terza, quarta, quinta decade di vita nei pazienti di sesso maschile. Le manifestazioni cliniche renali sono meno evidenti nelle femmine eterozigoti, secondo la legge di Mary Lyon, a meno che ci sia la prevalenza del cromosoma X patologico su quello normale (31).

Comunque, la velocità di progressione della malattia renale sarebbe significativamente condizionata dalla presenza di attività residua della α -galattosidasi A, anche nel soggetto di sesso maschile (32).

Cuore e vasi

Il progressivo accumulo di Gb3 nei miociti del muscolo cardiaco, nei fibrociti delle strutture valvolari, nel tessuto specifico di conduzione, nell'endotelio dei vasi coronarici, rappresenta la causa delle molteplici patologie cardiache presenti nei soggetti emizigoti ed in alcuni eterozigoti affetti da mAF.

L'esame elettrocardiografico evidenzia il tipico quadro della ipertrofia e del sovraccarico ventricolare sinistro (Fig. 5), anche in assenza di uno stato ipertensivo pregresso o recente, a motivo dell'ispessimento della parete miocardia secondario all'accumulo di sfingolipidi. L'esame ecocardiografico documenta la ipertrofia della parete ventricolare sinistra e del setto interventricolare senza una significativa dilatazione delle sezioni sinistre del cuore, mimando il quadro della

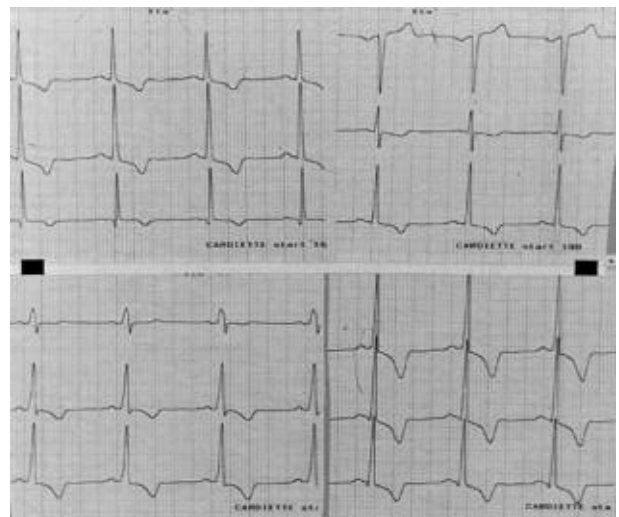


FIG. 5 - Malattia di Anderson-Fabry. Elettrocardiogramma che presenta il quadro della ipertrofia ventricolare sinistra in un paziente normoteso e con assenza clinica di coronaropatia

cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (18). In genere la funzione sistolica è normale e conservata per molto tempo, mentre è più frequente e più precoce il deficit diastolico, che rappresenta una delle cause più comuni della dispnea da sforzo presente in questi pazienti.

Nella cosiddetta "variante atipica" di pazienti emizigoti la ipertrofia ventricolare sinistra è stata riportata quale unica ed isolata manifestazione della mAF (16, 18, 33). La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra documentata con eco o con elettrocardiogramma in un paziente normoteso e/o ancora di giovane età, deve far prendere in considerazione diagnostica la possibile esistenza di un AF.

La progressiva deposizione di Gb3 in corrispondenza del tessuto di conduzione della branca di His accelera la normale velocità di conduzione atrio-ventricolare con l'accorciamento dell'intervallo PR; quindi, nella sindrome di PQ corto occorre considerare tra le diagnosi differenziali anche la mAF. L'interessamento diffuso del sistema specifico di conduzione giustifica l'alta incidenza di aritmie cardiache anche in età giovanile. La fibrillazione atriale parossistica è l'aritmia più frequente, e qualora compaia in un soggetto giovane, deve far prendere in considerazione la possibilità di mAF. Tra i disturbi del ritmo sono stati riportati casi di blocco atrio-ventricolare di II grado, con periodismo di Luciani-Wenckebach, e casi di Wolff-Parkinson-White (34).

L'incidenza di anomalie valvolari cardiache è comune in questi pazienti a motivo del progressivo ispessimento dei lembi valvolari secondario alla continua deposizione di glicosfingolipidi nei fibrociti. Nei soggetti di sesso maschile la insufficienza valvolare mitralica è presente in circa il 60% dei casi, usualmente non emodinamicamente significativa; non è stata riportata una maggiore incidenza di endocardite batterica. La malattia coronarica è caratterizzata dalla marcata ipertrofia delle cellule endoteliali e dei miociti, secondaria alla progressiva deposizione di glicosfingolipidi. La ischemia miocardica, l'infarto cardiaco e la diffusa malattia coronarica rappresentano la principale causa di morte del paziente che, quasi sempre, è ormai in trattamento dialitico sostitutivo per la concomitante e più precoce patologia renale (35).

Sistema nervoso

Il progressivo accumulo di glicosfingolipidi nelle cellule endoteliali delle strutture vascolari del sistema

nervoso, sia centrale che periferico, è responsabile dei quadri clinici neurologici che caratterizzano la mAF. Le crisi dolorose parossistiche alle estremità (acroparestesie), che prevalentemente si verificano in età infantile, sono imputabili al coinvolgimento delle radici dorsali dei neuroni gangliari; la febbre episodica, che accompagna la sintomatologia neuropatica, è imputabile a lesioni ischemiche ipotalamiche (2). In questi pazienti sono rilevabili delle anomalie elettromiografiche ed elettroencefalografiche. L'ictus ischemico e gli attacchi ischemici transitori sono assai frequenti, ripetitivi, e rappresentano una delle cause principali di exitus (36). La vasculopatia cerebrale è, ovviamente, peggiorata dalla coesistenza di ipertensione arteriosa, di insufficienza renale cronica in trattamento dialitico sostitutivo, e di grave coinvolgimento cardiaco. La RMN cerebrale con gadolinio e la TAC cerebrale sono gli esami di scelta per documentare le lesioni lacunari a carico dell'encefalo o il quadro della leucoencefalopatia (Fig. 6). Occasionalmente l'ictus cerebrale o un TIA possono rappresentare la manifestazione clinica di esordio della mAF; per tale ragione si consiglia di eseguire il dosaggio plasmatici della α galattosidasi A

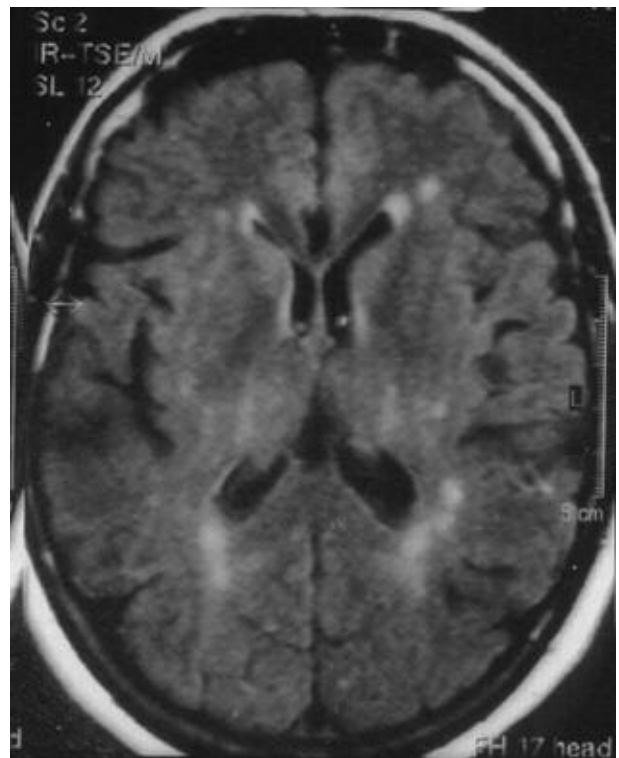


FIG. 6 - Malattia di Anderson-Fabry. Risonanza Magnetica Cerebrale che documenta il quadro della leucoencefalopatia. (per gentile concessione del Prof. Walter Borsini, Neurologia, Università di Firenze)

in tutti i pazienti giovani con segni di vasculopatia cerebrale (37). A volte, i pazienti manifestano un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, a motivo del progressivo coinvolgimento della microcircolazione cerebrale con ischemia diffusa (38).

Sordità neurosensoriale

Con l'esame audiometrico, che dovrebbe sempre essere proposto a questi pazienti, è possibile documentare un certo grado di sordità neurosensoriale, cioè per le alte frequenze, mono o bilaterale, attribuibile a patologia neurovascolare.

Coinvolgimento gastrointestinale

La presenza di dolori addominali e di irregolarità dell'alvo con alternanza di stipsi e diarrea, rappresentano una sintomatologia assai frequente, a volte erroneamente interpretato come appendicite acuta o diverticolite nei pazienti con mAF. La biopsia intestinale, esaminata alla microscopia elettronica, documenta la presenza dei tipici depositi osmiofilici di glicosfingolipidi nelle cellule autonome del plesso di Meissner, oltre che nelle cellule endoteliali dei vasi intestinali. Lo studio radiologico dell'intestino rivela la perdita delle normali austrature del colon (39).

Coliche addominali

Le coliche addominali sono frequenti nei pazienti con mAF. Oltre alla possibilità di equivocare episodi di coliche addominali con coliche renali, spesso viene posta erroneamente diagnosi di annessite acuta o di torsione ovarica.

Ritardo di crescita

Molti pazienti di sesso maschile presentano ritardo di crescita e/o pubertà ritardata, con caratteristiche anomalie cranio-facciali ed orali, quali prognatismo e cisti a carico dei seni mascellari, che si fanno sempre più evidenti con il progredire dell'età, fino ad assumere la caratteristica "facies acromegalia" (40).

Patologia osteo-articolare

L'alterazione osteo-articolare più frequente è caratterizzata da deformazione delle articolazioni inter-

falangee distali, condizionanti una parziale impotenza funzionale; la possibile coesistenza di episodi febbrili fa porre, erroneamente, la diagnosi di artrite reumatoide giovanile o di febbre reumatica. Sono state riportate anche patologie erosive intra ed extra articolari, necrosi asettica della testa del femore, ed interessamento delle articolazioni temporo-mandibolari, metacarpi e metatarsali.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

In alcuni pazienti, soprattutto di sesso maschile, le prove di funzionalità respiratoria possono documentare il quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva conseguente alla deposizione di glicosfingolipidi a carico dell'epitelio alveolare, e della muscolatura liscia bronchiale. In genere la rilevanza clinica di questa patologia è di secondaria importanza (41).

Linfedema

In età adulta, in assenza di ipoalbuminemia o di varici periferiche, può essere presente linfedema agli arti inferiori a motivo di deposizione di sfingolipidi a livello dei vasi linfatici.

Anemia normocromica normocitica

L'abnorme accumulo di sfingolipidi provoca una alterazione delle proprietà fisiche della membrana eritrocitaria, con una diminuita deformabilità e plasticità dei globuli rossi, cui consegue una loro ridotta sopravvivenza configurando una modesta anemia normocromica normocitica.

Aggregabilità piastrinica e complicanze tromboemboliche

Sia nei pazienti emizigoti che eterozigoti, indipendentemente dalla loro età, è stata dimostrata una aumentata aggregabilità piastrinica con una elevata concentrazione plasmatica di α -tromboglobulina, che è un fattore proteico rilasciato dalle piastrine durante la fase di aggregazione. Questa condizione di iperattività piastrinica rappresenta una possibile fonte di complicanze tromboemboliche. È nota l'alta incidenza di eventi trombotici in questi pazienti, sia maschi che femmine: trombosi retiniche, tromboflebiti profonde, trombosi cerebrali sarebbero secondarie alle alterazioni anatomiche dei lumi vascolari per il progressivo ac-

cumulo di Gb3 nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce (42), oltre che ad una persistente attivazione endoteliale e leucocitaria che determina un evidente stato protrombotico nei pazienti con mAF rispetto ai soggetti di controllo (43).

DIAGNOSI

Anche se si tratta di una malattia ereditaria, l'anamnesi familiare non sempre può essere utile per diagnosticare la mAF. Infatti, la fratria è a volte costituita esclusivamente da femmine portatrici, le quali possono essere asintomatiche od oligosintomatiche fino all'età matura e, quindi, il maschio affetto, quale probando dell'albero genealogico, presenta l'evidenza del quadro fenotipico ma con l'assenza di sintomatologia nella madre, nelle sorelle e nei fratelli che abbiano ereditato la X normale della madre, portatrice obbligatoria. Inoltre, come in tutte le malattie ereditarie, circa il 10% dei pazienti è portatore di una mutazione "de-novo", cioè risulta essere il primo soggetto nell'ambito della famiglia a presentare l'errore genetico che determina la presenza di una malattia ereditaria, che verrà poi trasmessa alle future generazioni.

In età pediatrica la presenza di crisi dolorose alle estremità (acroparestesie) associata a febbre ricorrente può fare sospettare clinicamente la diagnosi, che trova conferma in presenza delle caratteristiche lesioni cutanee (angiocheratomi) e distrofia corneale (cornea verticillata).

Il riscontro dei corpi lipidici a "croce di Malta" nel sedimento urinario, esaminato al microscopio ottico a luce polarizzata, è una conferma diagnostica.

Il tipico coinvolgimento sistemico di organi ed apparati evidenzia, con il progredire dell'età, i quadri clinici patognomonic della mAF, specie nei soggetti di sesso maschile.

Le biopsie d'organo, renale, cardiaca, cutanea, intestinale, ecc. studiate al microscopio elettronico, documentano i patognomonic inclusi osmiofili endocellulari, con il caratteristico aspetto "zebrato" o a "bulbo di cipolla".

La determinazione dei livelli plasmatici di cerebroside triesossido ne documenta l'abnorme incremento, con anche abnormi livelli urinari (tranne che in concomitanza di riduzione severa del filtrato glomerulare). La diagnosi trova conferma con la dimostrazione biochimica della riduzione della attività enzimatica

della α galattosidasi A a livello plasmatico, nei leucociti periferici, nelle lacrime, nelle colture di fibroblasti dei pazienti affetti (2).

La metodica di laboratorio prevede l'incubazione del campione in esame con una miscela costituita da un substrato sintetico per l' α galattosidasi A e da un inibitore della α galattosidasi aspecifiche (N-acetyl-D-galactosamina) (44, 45).

La specifica attività enzimatica risulta indeterminabile o estremamente ridotta nei pazienti emizigoti, cioè di sesso maschile, mentre le femmine, che sono eterozigoti, e nei pazienti che presentano le "varianti atipiche" della malattia hanno una residua attività dell' α galattosidasi A variabile dal 5 al 35% del normale (2).

Ovviamente, tutti i componenti la fratria del probando devono essere esaminati clinicamente per ricercare la eventuale presenza di danno degli organi bersaglio, e devono essere sottoposti alla ricerca biochimica della idrolasi lisosomiale α galattosidasi A.

La diagnosi prenatale della mAF può essere fatta già alla 14^a settimana di gestazione per mezzo della amniocentesi. Infatti, oltre che a riconoscere il cariotipo XY su coltura delle cellule amniotiche è possibile rilevare una carenza di α galattosidasi A. Inoltre, il prelievo bioptico dei trofoblasti dei villi coriali permette una valutazione del DNA e, quindi, di tipo genetico (2).

Da ultimo, è mandatario espletare l'indagine genetica nel probando e nei suoi famigliari. La tecnica dei polimorfismi di restrizione del DNA può dare la conferma diagnostica in una percentuale molto alta di pazienti, e può permettere la identificazione della specifica alterazione genetica che caratterizza quella determinata fratria (2, 14-16).

TERAPIA

Terapia conservativa

In età infantile e giovanile il dolore cronico e la sintomatologia dolorosa ricorrente rappresentano uno degli aspetti più invalidanti e compromettenti la qualità della vita dei pazienti con mAF. La convenzionale terapia antalgica, l'impiego di analgesici narcotici centrali ed i corticosteroidi sono parzialmente efficaci e non in tutti i pazienti. L'associazione di carbamazepina e difenilidantoina a bassi dosaggi viene proposta per controllare la severità e la ricorrenza delle crisi do-

lorose viscerali ed attenuare le acroparestesie intercritiche (2). La infusione di basse dosi di morfina risulta efficace per controllare le sintomatologie dolorose più importanti, specie se accompagnate da stato febbrile (46). Nella strategia della terapia conservativa si consiglia l'impiego cronico di ticlopidina a motivo della documentata elevata concentrazione plasmatica di β -tromboglobulina e della incrementata aggregabilità piastrinica; in presenza di episodi trombotici si prescrive terapia anticoagulante orale, a termine indefinito. L'impiego di statine trova la sua indicazione per la nota diffusa patologia dell'endotelio vascolare di ogni organo ed apparato. Ovviamente, deve essere raccomandata l'astensione dal fumo.

Dialisi

La terapia dialitica sostitutiva inizia all'età media di 40 anni nei pazienti di sesso maschile; la loro sopravvivenza è significativamente ridotta rispetto a quella dei pazienti uremici cronici per altre cause patologiche, a motivo delle severe complicazioni cliniche da patologia cerebrovascolare e/o cardiovascolare (47).

Trapianto renale

Le percentuali di sopravvivenza relative al paziente ed all'organo trapiantato, rispettivamente del 83% e del 75% a 5 anni dalla data dell'intervento, sono sostanzialmente sovrapponibili a quella degli altri pazienti trapiantati per nefropatia di altra natura (48).

Solitamente i pazienti trapiantati hanno un miglioramento della sintomatologia dolorosa, probabilmente per molteplici motivi quali una certa produzione di α galattosidasi A da parte dei lisosomi delle cellule appartenenti al rene del donatore, l'aumentata capacità di "clearance" di sfingolipidi da parte del rene funzionante, ed anche ad una aumentata sopravvivenza dei globuli rossi secondaria alla correzione della uremia cronica (e, quindi, ridotta produzione da emolisi di glicosfingolipidi).

La recidiva della malattia sul rene trapiantato è un evento riportato raramente; verosimilmente, la normale attività enzimatica dell' α galattosidasi A del rene del donatore spiega l'assenza di depositi glicosfingolipidici nel rene trapiantato (49).

Un altro problema da considerare è quello della donazione da vivente consanguineo, come succede per tutte le patologie renali ereditarie X-linked: la valuta-

zione istologica elettronmicroscopica della biopsia renale delle femmine eterozigoti, aspiranti donatrici, potrebbe definire l'opportunità o meno del trapianto da vivente.

Terapia enzimatica sostitutiva

Due trials randomizzati, multicentrici, condotti indipendentemente dal National Institutes of Health (NIH) e dal Mount Sinai Study Group (MSSG) hanno documentato la efficacia e la sicurezza della terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti affetti da mAF (50, 51).

I due trials si differenziano sia per i diversi criteri di arruolamento dei pazienti, sia per la diversa preparazione dell'enzima utilizzato e del dosaggio impiegato. Lo studio NIH ha utilizzato agalsidasi α , ricombinante del DNA umano, prodotta da linee di fibroblasti umani, alla dose di 0,2 mg/Kg ogni due settimane. Lo studio MSSG ha utilizzato agalsidasi α , ricombinante del DNA umano, derivante da linee di oociti del criceto cinese, alla dose di 1 mg/Kg ogni 2 settimane. La disponibilità dell'enzima ricombinante offre la possibilità di un trattamento efficace, sicuro e a lungo termine della malattia, con la somministrazione settimanale o bisettimanale data la lunga emivita tissutale dell'enzima infuso (52, 53).

Il trattamento enzimatico sostitutivo ha evidenziato miglioramenti clinici, bioumorali e strumentali di sostanziale rilevanza nella quasi totalità dei pazienti, con insignificanti effetti collaterali. L'elevato costo delle preparazioni enzimatiche, circa 200-250000 euro ogni anno per ogni singolo paziente, costringono ad una accorta valutazione sulle indicazioni cliniche da seguire per ottenere i maggiori benefici, sui dosaggi e sulla frequenza delle somministrazioni della terapia enzimatica sostitutiva. Inoltre, occorre valutare la eventuale indicazione della terapia enzimatica sostitutiva anche per le femmine eterozigoti ed anche per i soggetti emizigoti in età pediatrica o infantile (54), anticipando la comparsa delle molteplici e gravi lesioni a carico di organi vitali.

Terapia genica

Anche se la terapia enzimatica sostitutiva ha dimostrato la sua grande efficacia, il trattamento futuro di questa patologia sarà probabilmente la terapia genica.

Tuttavia, la terapia genica rimane tutt'oggi una ancora lontana speranza per quasi tutte le malattie ereditarie, a motivo della reale difficoltà di riuscire tecnicamente ad introdurre, in alcune od in tutte le cellule dell'organismo, una copia funzionale in modo permanente del gene carente. Pur conoscendo la sequenza genica delle singole proteine assenti o carenti che determinano le singole patologie ereditarie, uno dei maggiori problemi della terapia genica è la ricerca di vettori adeguati per il trasporto intracellulare di una copia del gene carente: infatti, gli adenovirus ricombinanti possono essere efficaci, ma vanno ad esaurirsi nel tempo per lo scatenarsi di una severa reazione immunologica, mentre altri vettori, retrovirali o plasmidi, hanno, allo stato attuale delle ricerche, una scarsa efficacia (55).

Comunque, la mAF è determinata da un errore genetico che comporta una assenza o carenza di attività enzimatica cui consegue una patologia d'organo multisistemica.

È, quindi, evidente che con le attuali possibilità tecniche di produrre enzimi con il ricombinante del DNA umano, la terapia enzimatica sostitutiva rimane l'indicazione terapeutica di scelta.

Al momento sono disponibili l'enzima agalsidasi α , REPLAGAL, prodotto da TKT Europe, Danderdy, Svezia, e l'enzima agalsidasi β , FABRAZYME, prodotto da GENZYME B.V., Nearden, Olanda.

In letteratura esistono ormai convincenti dimostrazioni della efficacia e sicurezza del trattamento enzimatico sostitutivo a lungo termine, con la evidenza del miglioramento della sintomatologia soggettiva dei pazienti e con la documentazione della regressione, almeno parziale, delle lesioni degli organi coinvolti nella mAF.

BIBLIOGRAFIA

- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramide trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-1167
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency. Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York. McGraw Hill 1995; 2741-2784
- Eng CM, Resnick DJ, Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in α -galactosidase A activity gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1186-1197
- Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1898; 10: 113
- Fabry J. Ein Beitrag zur kenntnis der purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187
- Weicksel J. Angiomatosis, bzw. Angiokeratosis universalis (eine sehr seltene Haut-und Gefasskrankheit). *Dtsch Med Wochenschr* 1925; 51: 898
- Pompen AWM, Ruiter W, Wyers JGG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry; as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand* 1947; 128: 234
- Scriba K. Zur pathogenese des angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vasorenen symptomcomplex. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1950; 34: 221
- Fessas P, Wintrobe M, Cartwright G. Angiokeratoma corporis diffusum universalis (Fabry): first American report of a rare disorder. *Arch Intern Med* 1955; 95: 469-481
- Opitz JM, Stiles FC, Wise D, et al. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage with X_s(a) locus. *Am J Hum Genet* 1965; 17: 325
- Kint JA. Fabry's disease, α -galactosidase deficiency. *Science* 1970; 167: 1268-1269
- Bishop Df, Calhoun DH, Bernstein HS, Quinn M, Hantzopoulos P, Desnick RJ. Molecular cloning and nucleotide sequencing of a cDNA encoding human α -galactosidase A. *Am J Hum Genet* 1985; 37: A144
- Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the α -galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1186-1197
- Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D'Souza M, Desnick RJ. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3: 174-182
- Miyamura N, Araki E, Matsuda K, et al. A carboxy-terminal truncation of human α -galactosidase A in a heterozygous female with Fabry disease and modification of the enzymatic activity by the carboxy-terminal domain. *J Clin Invest* 1996; 98: 1809-1817
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-293
- Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry disease: α -galactosidase A deficiency. *Lancet* 2001; 357: 138-140
- Chimenti C, Ricci R, Pieroni M, Natale L, Russo M, frustaci A. Cardiac variant of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiologia* 1999; 44: 469-473
- Meroni M, Spisni C, Tazzari S, Sessa A, et al. Isolated glomerular proteinuria as the only clinical manifestation of Fabry's disease in an adult male. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 221-223
- Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 178-184
- Efthimiou J, Mc Lelland J, Bettridge DJ. Short PR interval and tachyarrhythmias in Fabry's disease. *Postgrad Med J* 1986; 62: 285
- Goldman M, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1157
- Mendez M, Stanley T, Medel M, et al. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 252-257
- Miyamura N, Akai E, Matsuda K, et al. A carboxy-terminal truncation of human α -galactosidase A in a heterozygous female with Fabry disease and modification of the enzymatic activity by the carboxyl-terminal domain. *J Clin Invest* 1996; 8: 1809-1817
- Romeo G, Mignon BR. Genetic inactivation of the α -galactosidase locus in carriers of Fabry's disease. *Science* 1970; 170: 180
- Font RL, Fine BS. Ocular pathology in Fabry's disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 419
- Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. Ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 671
- Breathnach SM, Black MM, Wallace JH. Anderson-Fabry disease: characteristic ultrastructural defects in cutaneous blood vessel in a 1-year-old boy. *Br J Dermatol* 1980; 103: 81
- Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M, Pallotti F, Giordano F, Battini G, Maglio A, Meroni M, et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002; 15: 109-112
- Pisani A, Sessa A, Sabbatici M, Andreucci MV, Fusco C, Balletta M, Cianciaruso B. Fabry nephropathy in a female with superposed IgA glomerulonephritis. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 385-9

31. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961; 190: 372-373
32. Schiffmann R. Natural history of Fabry disease in males: preliminary observations. *J Inher Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2: 15-17
33. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-1411
34. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2: 75-83
35. Fisher EA, Desnick RJ, Gordon RE, Eng CM, Griep R, Goldman ME. Fabry disease: an unusual case of severe coronary disease in a young man. *Ann Intern Med* 1992; 117: 221-223
36. Grewald RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol* 1994; 241: 153-156
37. Mohanraj R, Leach JP, Broome JC, Smith DF. Neurological presentation of Fabry's disease in a 52 year-old-man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 340-342
38. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 252-257
39. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol* 1981; 76:246
40. Baccaglioni L, Schiffmann R, Brennan MT, Lancaster HE jr, Kulkarni AB, Brahim JS. Oral and craniofacial findings in Fabry's disease: a report of 13 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:415-419
41. Kariman K, Singletary W, Sieker H. Pulmonary involvement in Fabry's disease. *Am J Med* 1978; 64: 911
42. Igarashi T, Sakuraba H, Suzuki Y. Activation of platelet function in Fabry's disease. *Am J Hematol* 1986; 22: 63-67
43. Utsumi K, Yamamoto N, Kase R, Takata T, Okumiya T, Saito H, Suzuki T, Uyama E, Sakuraba H. High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Int Med* 1997; 36: 327-329
44. De Graba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutiere B, Altareseu G, McCarron R, Schiffmann R. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000; 47: 229-233
45. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson M. Differential assay for lysosomal α -galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chem Acta* 1981; 112: 247
46. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crisis of Fabry disease with low dose morphin. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 250-251
47. Thadani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61: 249-255
48. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 69: 2337-2339
49. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J, et al. Recurrence fo Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 759-762
50. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16
51. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749
52. Pastores GM, Thadhani R. Advances in the management of Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2: 1-9
53. Schiffmann R, Kopp JB; Austin H, Moore DF; Sabnis S, Weibel T, Ballow JE, Brady RO. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy for Fabry disease demonstrated by a double-blind placebo controlled trial. Fifth Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, Pennsylvania October 2000; 3-7
54. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosilceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell type after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1933-1946
55. Imau E, Isaka Y. Strategies of gene transfer to the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 264-272.