

# Un'apparente normalità

**La malattia di Fabry è una patologia rara multiorgano e multisistemica che, senza una diagnosi precoce, porta alla morte tra la quarta e la quinta decade di vita**

DI ANNALISA GANDINI

**Q**ualsiasi organo pensiate va bene». Così esordisce Rossella Parini, responsabile della Struttura semplice delle Malattie metaboliche rare dell'Ospedale San Gerardo di Monza, a proposito della

malattia di Fabry o di Anderson-Fabry, una patologia genetica rara multiorgano. Sistema nervoso, cute, reni, sistema cardiocircolatorio, intestino eccetera: in effetti, passando in rassegna gli organi colpiti, viene da chie-

dersi se esiste una parte del corpo che rimane indenne. Malattia rara, certo, ma ben più diffusa di quanto si pensi: l'incidenza attualmente indicata è di 1:117.000, «Questo però è un vecchio dato, risalente a quando si



pensava che le femmine non si ammalassero» continua Parini. «Tra i casi caratterizzati da attività enzimatica bassa, con mutazioni che sicuramente daranno luogo alla malattia di Fabry come la intendiamo noi, e quelli con varianti genetiche che potrebbero dare problemi con il passare degli anni, io penso che in Italia l'incidenza sia di 1:30.000/40.000».

### DEFINIZIONE

La malattia di Fabry è una sfingolipidosi, o più semplicemente lipidosi, termine che sta a indicare un gruppo di malattie ereditarie metaboliche legate all'accumulo di sfingolipidi (normali componenti delle membrane cellulari) nei lisosomi quando deficit enzimatici non ne permettono il catabolismo.

Le sfingolipidosi, assieme alle mucopolisaccaridosi (in cui si accumulano mucopolisaccaridi), sono i principali gruppi di malattie da accumulo lisosomiale, così chiamate perché la carenza di enzimi che degradano le macromolecole nei lisosomi ha come conseguenza il deposito di metaboliti non degradati al loro interno.

I lisosomi sono organelli cellulari deputati alla demolizione dei prodotti di scarto; in poche parole, costituiscono una sorta di "apparato digerente" della cellula. Il deposito di metaboliti non degradati nei lisosomi scatena le malattie da accumulo lisosomiale.

In particolare, la malattia di Fabry è provocata da un deficit dell'enzima alfa galattosidasi A e dal conseguente deposito nei lisosomi di prodotti di scarto, il più importante dei quali è il globotriaosilceramide (Gb3) chiamato anche ceramidetriesossido (Cth o GL-3).

### COME SI MANIFESTA

È una patologia difficile da diagnosticare perché all'esterno non compaiono segni evidenti di malattia (se non macchie rossastre che possono comparire in età pediatrica) ma presenta sintomi caratteristici che è utile conoscere; occorre, comunque,



ricordare che i sintomi non sono sempre presenti tutti assieme ma possono comparire anche singolarmente. La forma classica si manifesta già nella prima infanzia: appena iniziano a parlare i bimbi lamentano dolori forti e urenti alle mani e ai piedi, come un ferro da stiro che brucia (acroparestesie).

Altri sintomi caratteristici che si presentano già in età pediatrica sono i dolori addominali con sensazione di pienezza allo stomaco, diarrea, intestino gonfio. Purtroppo il medico e la famiglia del bambino, a meno che ci siano familiari che ne sono affetti, difficilmente riescono a capire qual è il problema e possono passare anni prima che venga diagnosticata la malattia di Fabry.

Tra gli otto e i dieci anni compaiono piccole macchie rossastre sulla pelle di cosce, natiche o nella parte in-

feriore dell'inguine (angiocheratomi). In questa fase, il bambino è portato dal dermatologo che riconosce di solito la malattia e fa la diagnosi. Da qui in poi il bambino riceve le cure che rallentano la progressione della patologia.

Se però non compaiono le macchie cutanee e non viene fatta la diagnosi, l'escalation della malattia continua e si arriva all'età adulta in cui sono colpiti gli organi vitali: cuore, reni e cervello.

Il deposito dei prodotti di scarto nel cuore può dare in primo luogo aritmia, poi, con l'avanzare dell'età, compare dilatazione del cuore, insufficienza cardiaca o infarto.

Se non si interviene in tempo con la terapia può essere necessario ricorrere al pacemaker o al trapianto di cuore. Per quanto riguarda l'apparato uropoietico, può manifestarsi un'insufficienza renale, proteinuria, isostenuria, alterazioni del riassorbimento, della secrezione e dell'escrezione tubulare, iperazotemia. Nelle forme più gravi è necessario il trapianto di rene.

A livello cerebrale possono comparire ictus giovanili (circa il 20 per cento degli adulti ha ictus ripetuti) oltre a cefalea, vertigini e tinnito. Le complicanze di tipo cardiaco, renale e cerebrale possono portare a un peggioramento della qualità della vita e a una morte prematura intorno alla quarta-quinta decade.

Ci sono forme più o meno gravi della malattia. Per esempio, c'è chi a venticinque anni è già affetto da insufficienza renale e deve essere sottoposto a dialisi, oppure da cardiomiopatia ipertrofica; ma esistono anche forme più lievi che, senza alcun coinvolgimento d'organo, presentano solo un particolare aspetto della cornea (cornea verticillata), uno dei segni distintivi della malattia che compare già nell'infanzia.

Il dolore è il sintomo principale ed è causato dall'accumulo dei prodotti di scarto nelle fibre nervose.

I malati di solito presentano, oltre a dolori urenti a mani e piedi (acroparestesie), anche dolori acuti (crisi di



Fabry) che durano da minuti a giorni e originano dalle estremità per poi diffondersi ad altre parti del corpo. Spesso il dolore compare in particolari situazioni di stress emotivo, a fronte di variazioni di temperatura o nel corso di attività fisica, ragion per cui il malato si trova, di frequente, a limitare le proprie attività quotidiane per evitare queste situazioni e, a lungo andare, può presentare sintomi depressivi (è stata osservata una maggiore incidenza di depressione e di suicidi in pazienti affetti da malattia di Fabry).

Il senso di fatica è un altro sintomo caratteristico della malattia. «Abbiamo iniziato a trattare un bambino di tre anni che presentava solo sintomi intestinali» ricorda Parini. «La mamma, due mesi dopo, è tornata a dirci che era un altro bambino. Mentre prima stava sempre seduto in casa a guardare la televisione, da quando aveva iniziato la terapia andava a giocare in giardino. La forma di affaticamento può essere collegata alla sindrome depressiva». Possono presentarsi anche problemi di sudorazione quali ipodrosi, cioè una difficoltà a sudare, e anidrosi, che è invece l'assenza di sudore. In questi casi il calore corporeo dà origine a forme febbrili e la mancanza di sudore fa sì che queste persone abbiano difficoltà a eseguire esercizi fisici e a sopportare temperature elevate. Infine, esistono sintomi più rari come problemi uditivi, oculari, endocrinologici.

Il ritardo diagnostico è frequentissimo come pure le false diagnosi.

Di solito la malattia è scoperta solo alla comparsa degli angiocheratomi nell'età pediatrica. Nei casi in cui non compaiono segni cutanei, si arriva all'età adulta quando iniziano i problemi più gravi (ictus, infarto eccetera). I sintomi peggiorano con l'avanzare dell'età (a eccezione del dolore, che è tipico dell'infanzia e che di solito diminuisce in età adulta), ragion per cui è fondamentale una diagnosi precoce della malattia e un intervento tempestivo con la terapia adeguata.

## TERAPIA E DIAGNOSI

L'unica cura esistente consiste nella terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine a base di alfasidasi alfa e alfasidasi beta.

Questi due farmaci sono la copia dell'enzima proteico alfa galattosidasi A e sono ottenuti attraverso la tecnologia del Dna ricombinante: la forma alfa da linee cellulari umane, la forma beta da colture cellulari di ovaia di criceto cinese.

Sono entrambi efficaci e presentano una sequenza aminoacidica uguale a quella dell'enzima alfa galattosidasi A. La terapia è somministrata per via endovenosa ogni due settimane, inizialmente in ospedale ma, con un opportuno personale infermieristico, può essere effettuata anche a domicilio. I sintomi regrediscono e l'evoluzione della malattia rallenta quanto prima si interviene con la terapia. Se si agisce quando la malattia è avanzata e l'organo è già danneggiato, l'intervento farmacologico potrebbe avere un'efficacia limitata. Una diagnosi precoce è quindi di primaria importanza: «Ben diverso è non diagnosticare la malattia dove non vi sia trattamento, e il non diagnosticarla quando il trattamento esiste e può cambiare la vita del paziente», afferma Parini. Per scoprire se una persona soffre della malattia di Fabry è sufficiente un prelievo di sangue.

La ricerca su un campione di sangue del deficit di alfa galattosidasi A e la misurazione della quantità di Gb3 accumulato però non sono esami di routine e vengono prescritti dal medico solo quando si sospetta l'esistenza della patologia oppure quando c'è un membro della famiglia che ne soffre.

La diagnosi può anche essere effettuata attraverso esame istologico su biopsia cutanea, renale e sul sedimento urinario.

Infine, è possibile fare una diagnosi prenatale che si basa sulla misurazione dell'attività dell'alfa galattosidasi nel liquido amniotico o nei villi coriali.

## Una malattia ereditaria

Il deficit dell'enzima lisosomiale alfa galattosidasi A è legato a un gene che si trova sul cromosoma X. Nel momento del concepimento, una donna malata (con una X normale e una X con il gene patologico) avrà il 50 per cento di probabilità di trasmettere la malattia ai propri figli, sia maschi sia femmine. Se è il padre a essere malato, questi trasmetterà la malattia solo alle femmine. Se entrambi i genitori avessero la malattia di Fabry, ne soffrirebbero tutte le figlie femmine contro il 50 per cento dei maschi. Fino a qualche anno fa, si pensava che di questa malattia si ammalassero solo individui di sesso maschile. Invece, si è scoperto che si ammalano anche le femmine: sviluppano gli stessi sintomi dei maschi ma in maniera più lieve e dieci anni più avanti. Per esempio, i problemi cerebrali e cardiovascolari fanno il loro esordio più tardi nelle femmine rispetto ai maschi, rispettivamente attorno ai 43 e 47 anni. (Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholis K, Banikazemi M, *Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inher Metab Dis* 2007; 30(2): 184-92). «Le femmine non vanno quasi mai in dialisi ma la cardiomiopatia ipertrofica, l'ictus, i dolori alle mani, l'insufficienza renale sono tutti sintomi che presentano anche loro», spiega la dottoressa Parini. Spesso le femmine presentano solo alterazioni a livello degli occhi che comunque non alterano la visione. La malattia si manifesta nel sesso femminile in base a quanto è inattivato il cromosoma X sano. Normalmente uno dei due cromosomi X della donna subisce un'inattivazione casuale. Se in una donna che presenta un cromosoma X con il gene malato l'inattivazione riguarda il cromosoma X sano e questa supera il 50 per cento, compaiono i sintomi della malattia di Fabry. In altre parole, se l'attività del cromosoma X malato risulta essere appena superiore rispetto al cromosoma X sano si ha la malattia nelle femmine.