

Malattia di Fabry: malattia rara o sottodiagnosticata?

Francesca Carubbi

Università di Modena e Reggio Emilia
UOC Medicina metabolica

DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE

74° Congresso Nazionale

2-7 ottobre 2017



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Trasparenza

Francesca Carubbi dichiara trasferimenti di valore da Aziende: Genzyme Sanofi, Sanofi, Shire, Merck, Amgen, Sigma Tau, Amicus per partecipazione a congressi, consulenze scientifiche e docenze.

Nessun conflitto di interesse per questa presentazione.

Caso clinico

MA, donna, 38 anni, fertile, non fumatrice, normopeso, in benessere; non assume farmaci. Riferisce al MMG improvvisa **sensazione prolungata di cardiopalmo aritmico**, regredito spontaneamente e racconta un episodio di **ipostenia del braccio sn di breve durata**.

- **EO** : pressione arteriosa: 140/85mmHg,
polso ritmico, 56 bpm,
soffio sistolico 2/6 mesocardico
- **Il MMG richiede esami di laboratorio, ECG.**
Esami bioumorali: nella norma, eutiroidea
Proteinuria lieve (30 mg/dl, spot) a esame urine



Il medico prescrive:

- ECG dinamico: RS, 56bpm, BAV I°, frequenti ex.li SV e Ventricolari anche in coppia, non pause patologiche
- TC encefalo

- **ECD TSA**

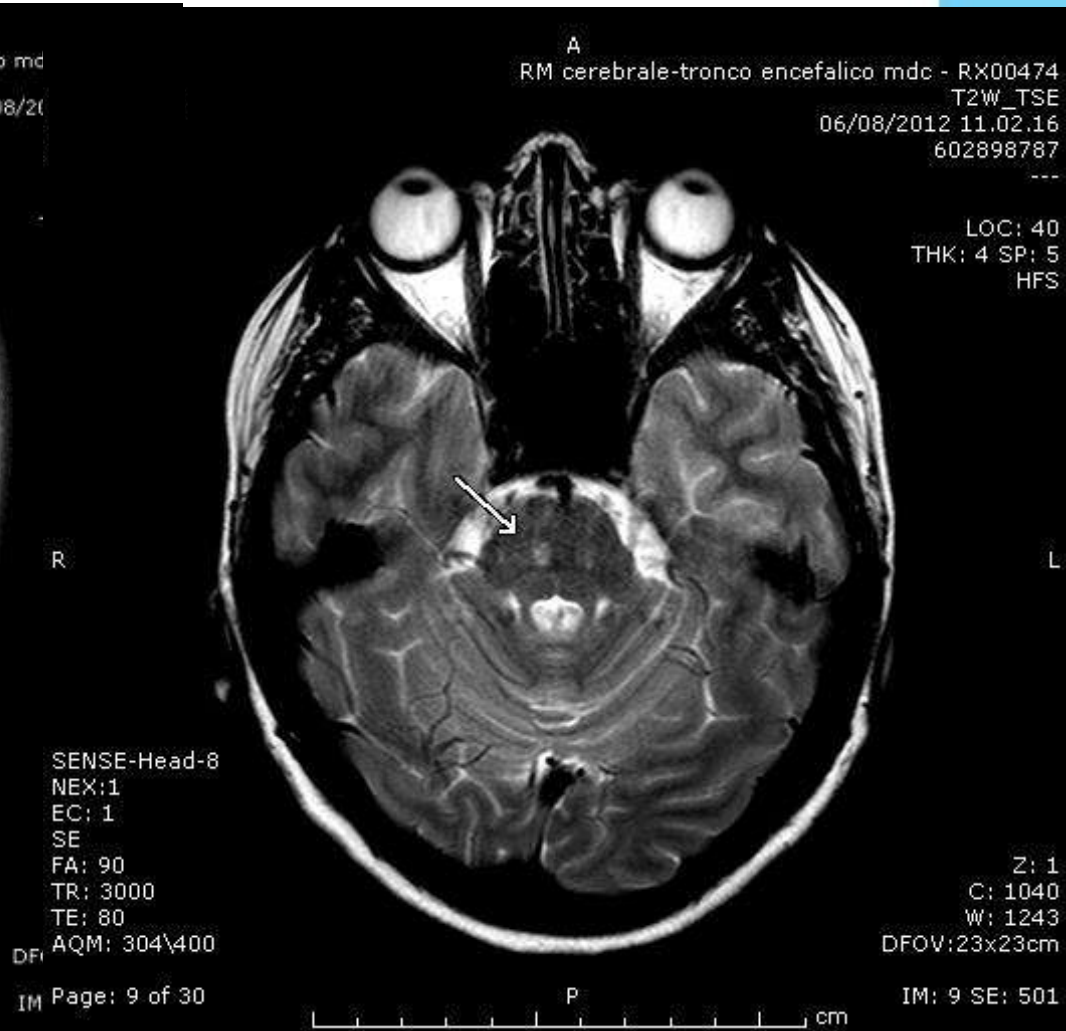
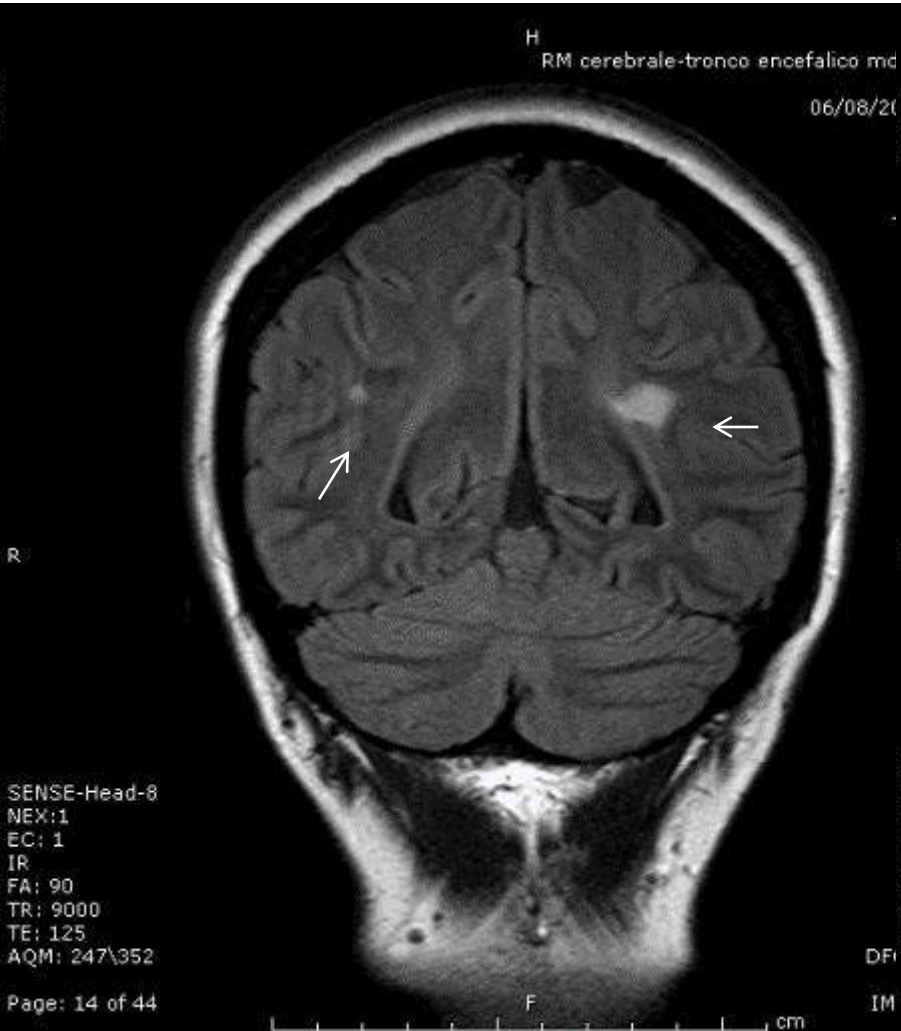
Ateromasia diffusa lieve dei vasi carotidei, art. comuni interne ed esterne, (IMT 1.2mm) in assenza di stenosi significative / emodinamiche. Vertebrali pervie in V1 e V2, flusso normodiretto bilateralmente.

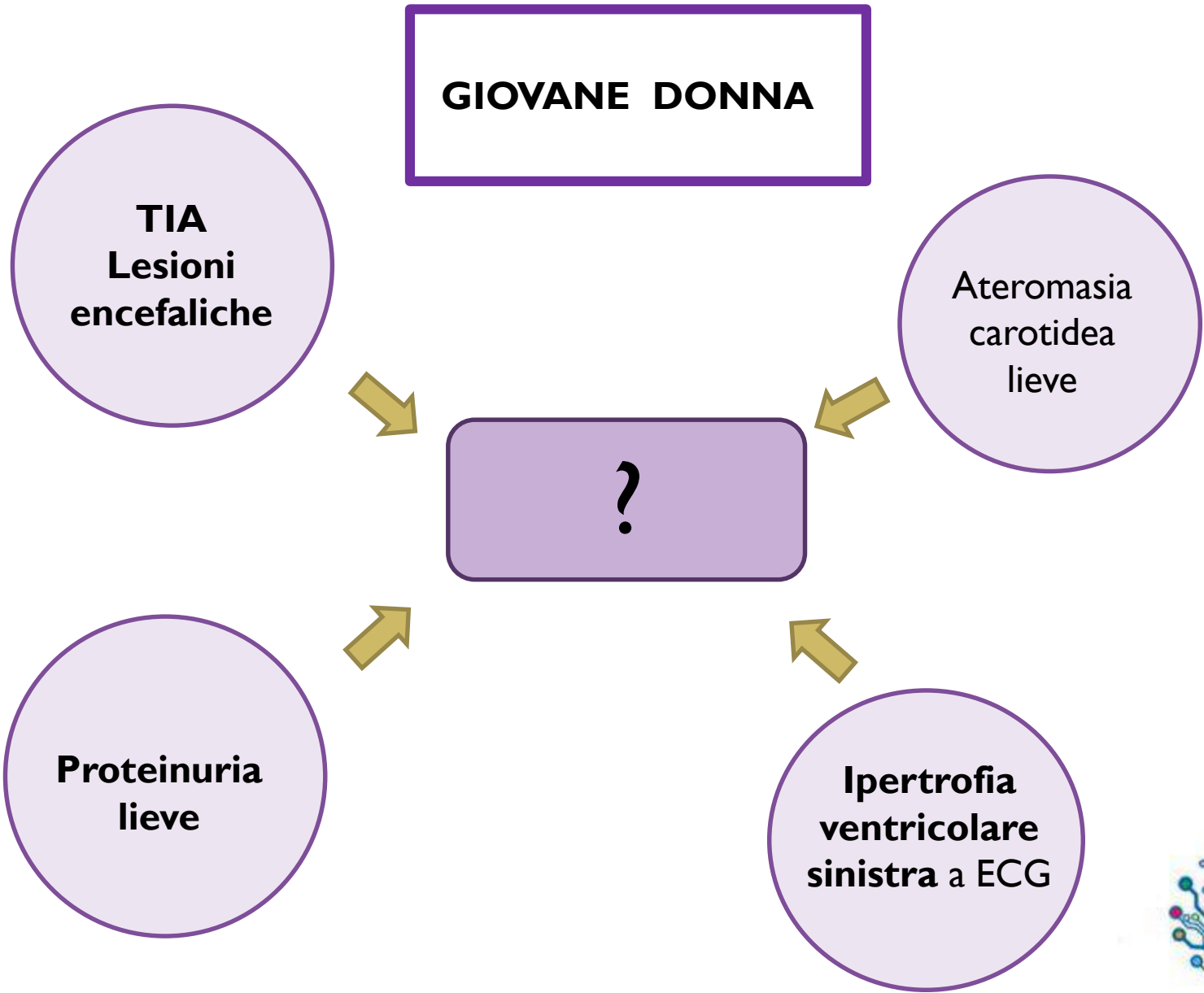
TCCD finestra occipitale: asimmetria di calibro e di flusso di AV per dx < sn. Pervia AB.



TC e RM encefalo

Aree di alterato segnale, iperintense nelle sequenze a TR lungo, nella sostanza bianca profonda parietale destra e periventricolare sinistra. Lacuna ischemica pontina paramediana destra. Sistema ventricolare nei limiti della norma per morfologia e dimensioni. Normali spazi subaracnoidei sopra e sotto-tentoriali. .





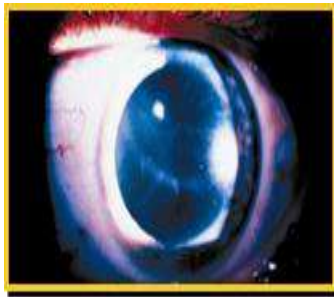
Anamnesi

- **A. familiare** Un solo fratello, affetto da IRC, 34a. Familiarità materna per m. cardiovascolari in età < 60 anni: madre 67enne **ipertesa, pregresso ictus cerebri, FAC e IRC**. Un cugino materno 40enne in emodialisi.

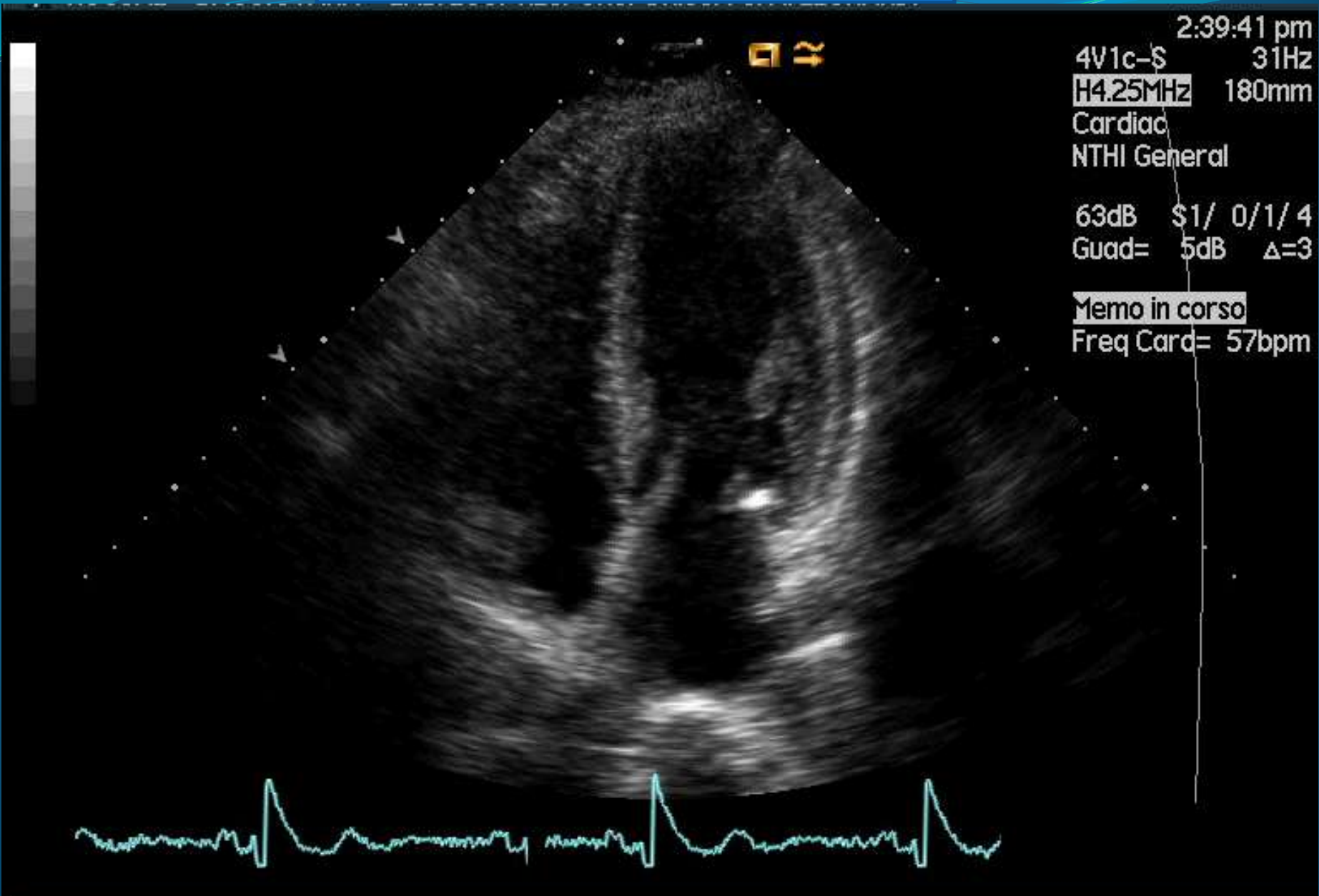
- **A. Fis.** Menarca a 15 anni. Un figlio, maschio, 11a.

A.P.R. Dolori urenti di mani e piedi, in occasione di febbri e sforzi, in età giovanile.

- **Cefalee. Diarree, dolori addominali saltuari.**
- **Visita oculistica:** distrofia corneale, **depositi corneali** tortuosità dei vasi retinici.



Sig.MA : ECOCARDIO



2:39:41 pm

4V1c-S 31Hz

H4.25MHz 180mm

Cardiac

NTHI General

63dB \$1/ 0/1/ 4

Guad= 5dB Δ=3

Memo in corso

Freq Card= 57bpm

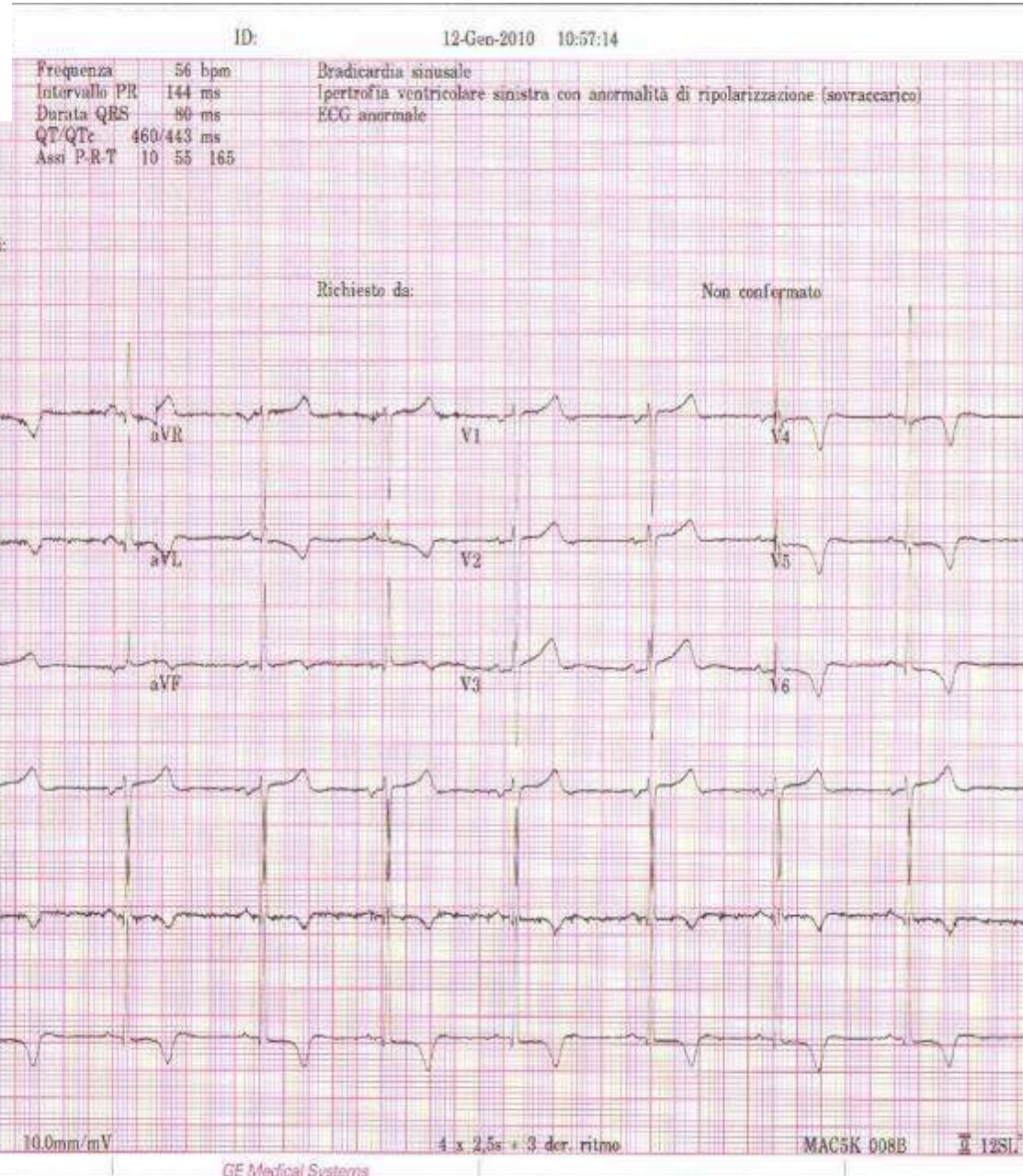
ECG

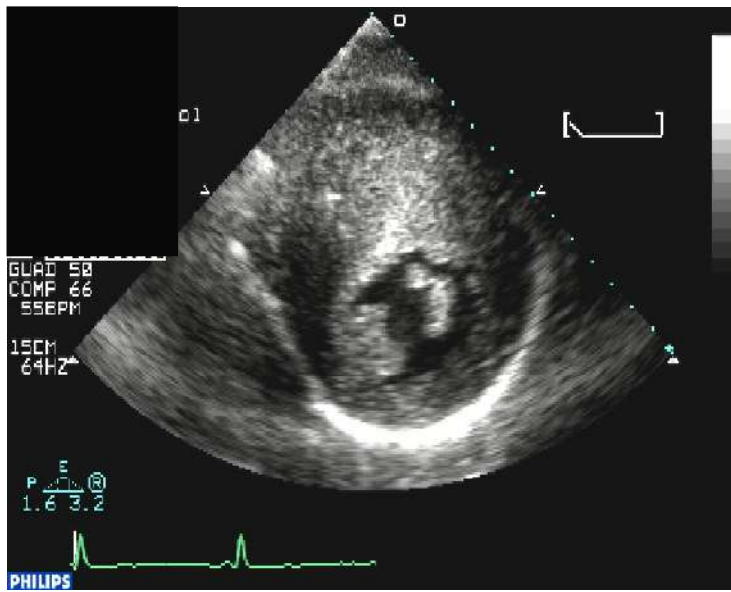
RS a 56 bpm

P-R= 144msec

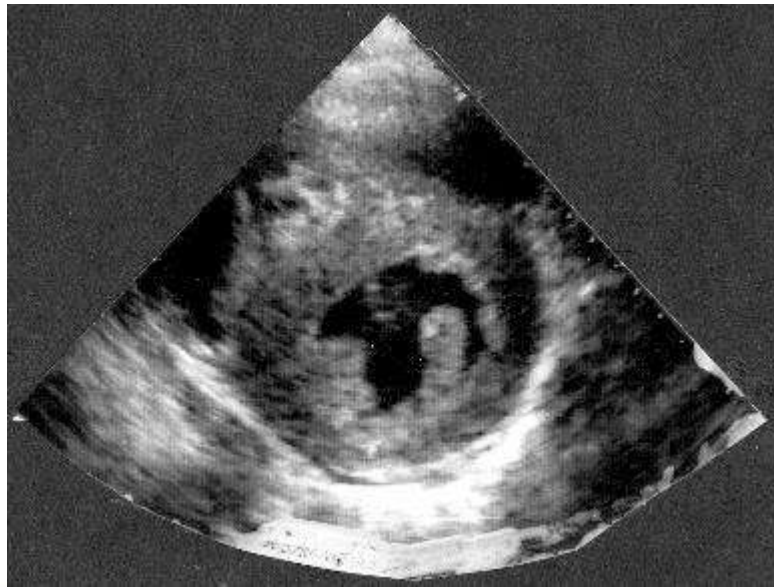
**Ipertrofia e
sovraccarico
ventricolare
sinistro**

**ECG
dinamico:
stessi reperti**





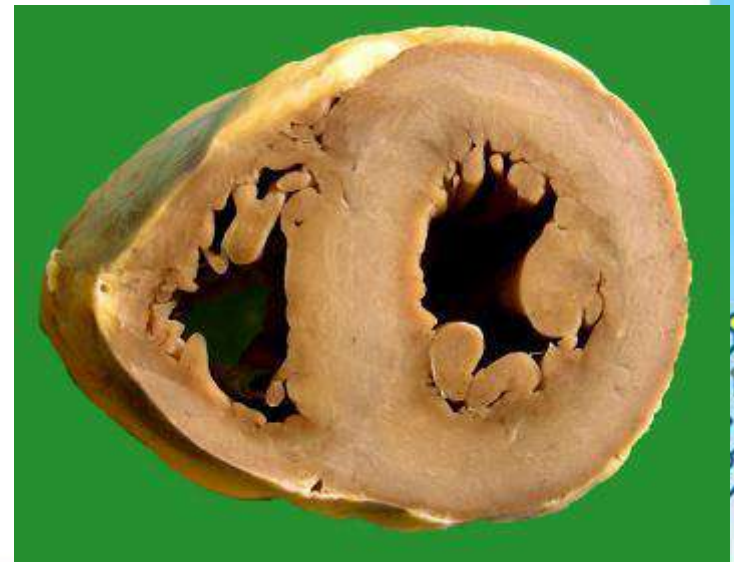
Bradicardia



SPESSORE > 13-15 mm



FENOTIPO IPERTROFICO





Sig. MA: Quale diagnosi ?

Indagare le possibili cause di:

- **ictus precoce / giovanile**: cardioembolico, PFO, trombotico, vasculiti, CADASIL, dissecazioni arteriose, **m. rare metaboliche**, m. mitocondriali, etc.....

- **cardiopatía ipertrofica** primitive/ secondarie

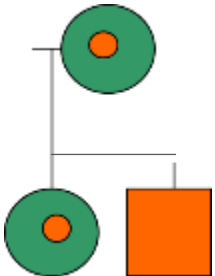
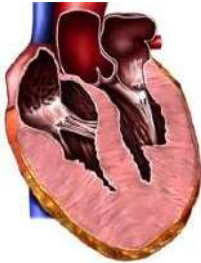
- **proteinuria**

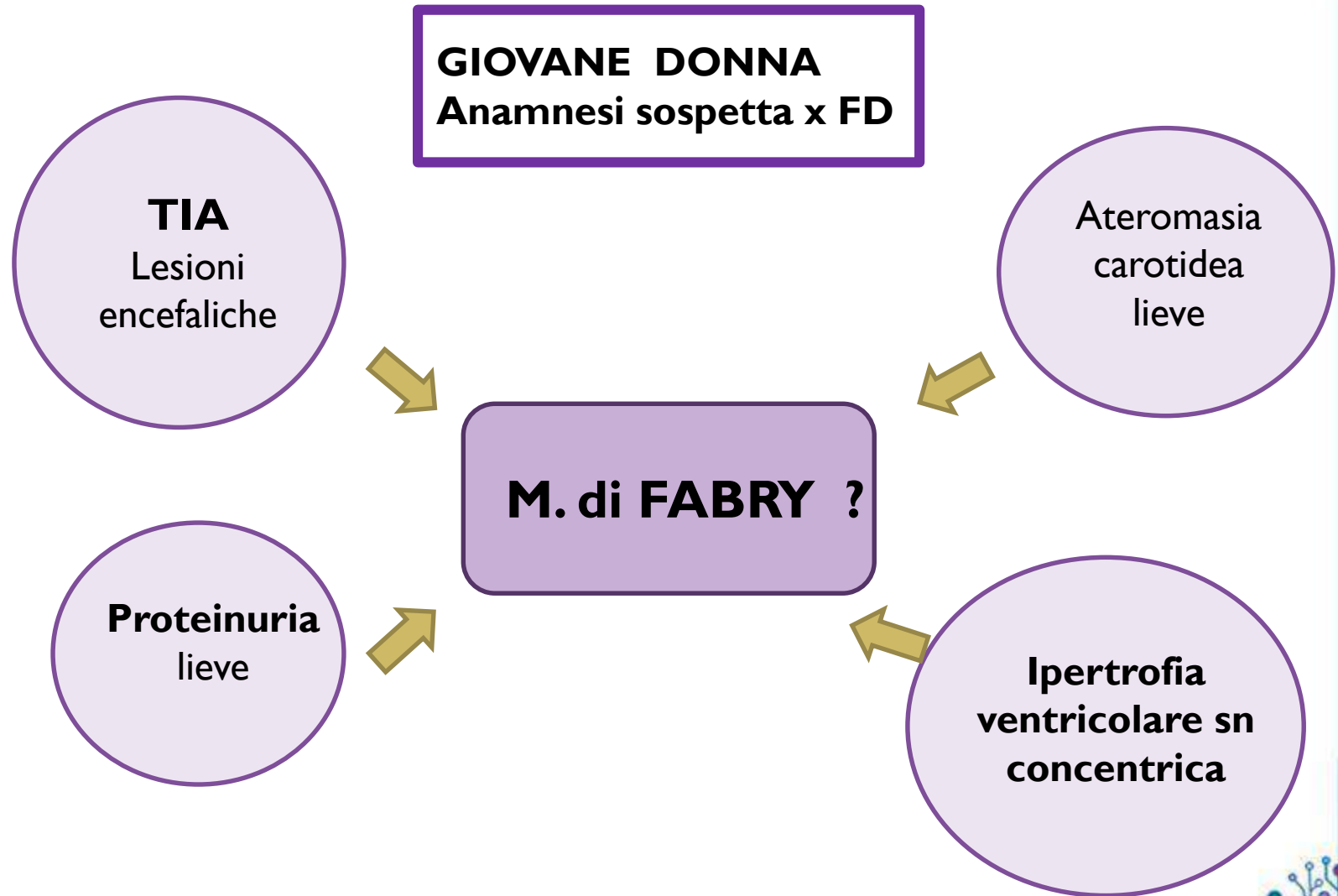
- **cefalea**

- **neuropatia sensitiva periferica**

- **depositi corneali**

- **familiarità per CVD precoci e nefropatia eredità X linked ?**





12% delle cardiopatie ipertrofiche concentriche non ostruttive è relata a m. di Fabry

Nakao, NEJM 1995 Chimenti, Circulation

2005



M. lisosomiale ereditaria legata al cromosoma X sottodiagnosticata

- **Maschio** xy emizigote affetto in forma severa/ classica
- **Femmina** xx asintomatica o sintomatica: fenotipo vario per inattivazione “x”
- Panetnica
- Incidenza stimata 1: 40.000

Screening neonatale italiano:

- **Incidenza 1 : 3.100,**

Spada, Am J Hum Genet. 2006, 79: 31–40

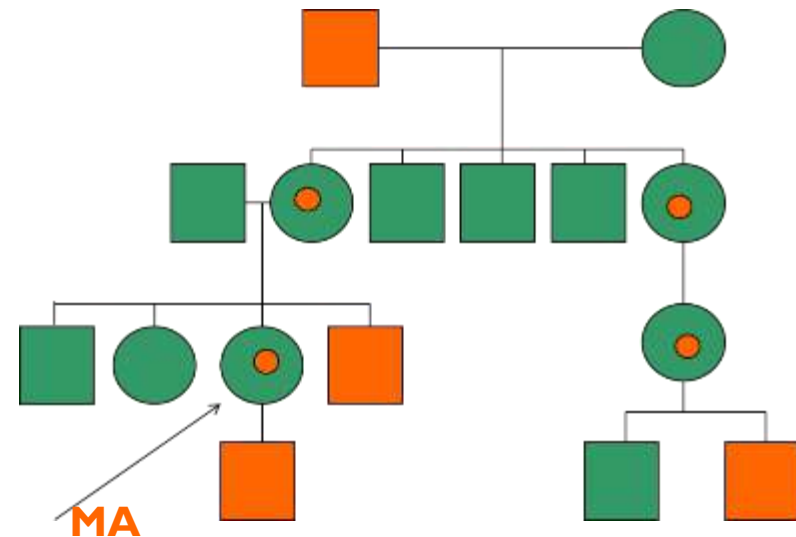
La m. di Fabry ad esordio tardivo è sotto-diagnosticata nei maschi con malattie renali, cerebrovascolari e cardiache.

Prevalenza: tra pz emodializzati = 0.2-2% Kotanko J Am soc Nephrol 2006, 15: 1323

con ictus criptogenetico = M: 4.9%, F: 2,4% Rolfs, Lancet. 2005, 366:1794

Stroke giovanili = 0.5 - 1 %, Maschi 4.9%

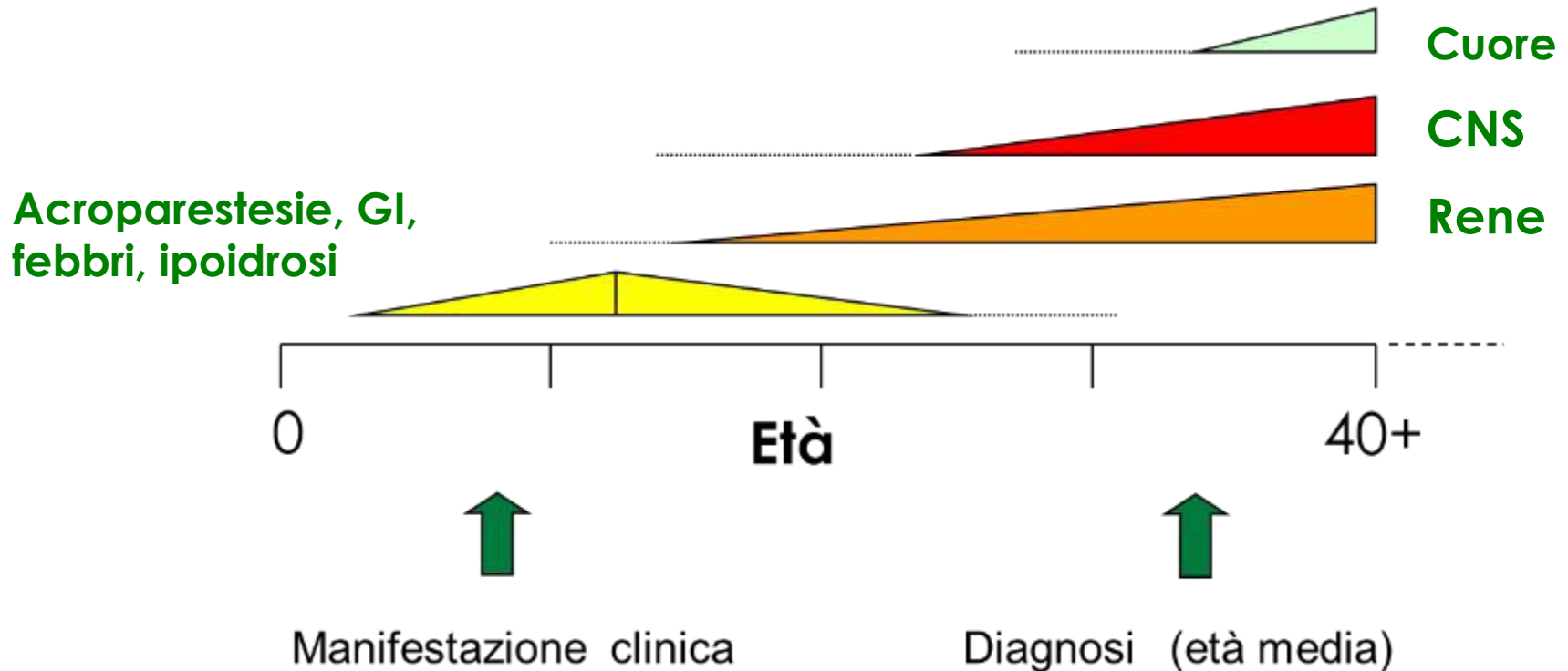
Spada 2006, Am J Human Genetics, HWU 2009, Human Mutation



M. di Fabry: carenza dell'enzima α -Galattosidasi A

Rara malattia del metabolismo lisosomiale degli sfingolipidi, causata dal **deficit di alfa-galattosidasi A per mutazione del gene GLA**, localizzato al locus X q22.1) OMIM 301500.

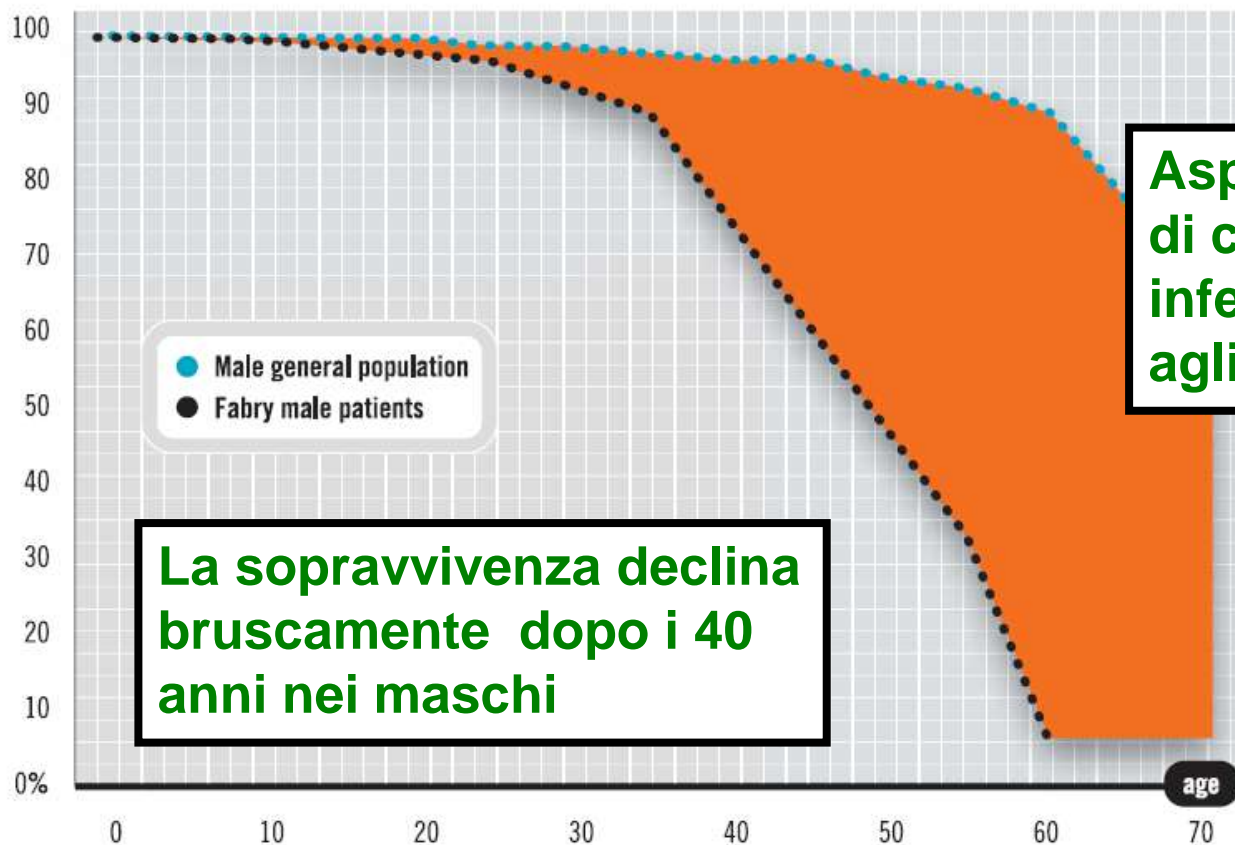
Determina **accumulo di sfingolipidi (globo-triaosil-ceramide, Gb3)** nelle cellule endoteliali e altri tipi cellulari, che causa **danno renale, cardiaco, del sistema nervoso centrale e periferico**.



M. di Fabry : maschi emizigoti

MacDermot *et al.* Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–760.

- **Attività enzimatica <1% dei valori normali**
- **Forma classica : tutti i sintomi + complicanze**

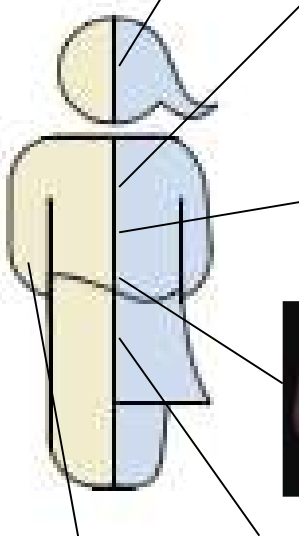
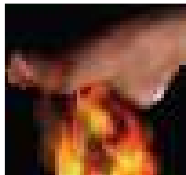
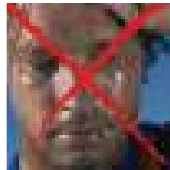
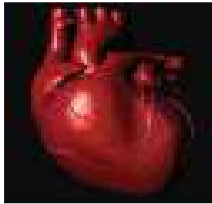


Aspettativa di vita di circa 20 anni inferiore rispetto agli individui sani

La sopravvivenza declina bruscamente dopo i 40 anni nei maschi

M. di Fabry: malattia multisistemica

Desnick *et al.* Alpha lactosidase A deficiency: Fabry disease. In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. New York: Mc Graw Hill; 3733–74, 2001.



CELLULE ENDOTELIALI,

Cell. tubulari e glomerulari
RENALI; MIOCARDIOCITI,
Microglia e NEURONI

Complicanze renali, cardiache,
neurologiche, cerebrovascolari.

CUORE: valvulopatie,
IVS, angina, IMA,
insufficienza cardiaca,
aritmie (FA, TV, BAV).

S. N. P. SN Autonomo

Acroparestesie, “crisi
Fabry”, intolleranza a
caldo e freddo, tinnito,
ipoacusia, disidrosi.

OCCHIO:

Cornea verticillata,
lesioni vascolari,
cataratta oculare.

RENE:

Proteinuria, IRC,
Uremia e dialisi

SNC:

Ictus cerebri, TIA,
Vertigini, atassia.

INTESTINO: Dolore
post-prandiale,
nausea, diarrea,
dolore colico.

PELLE:

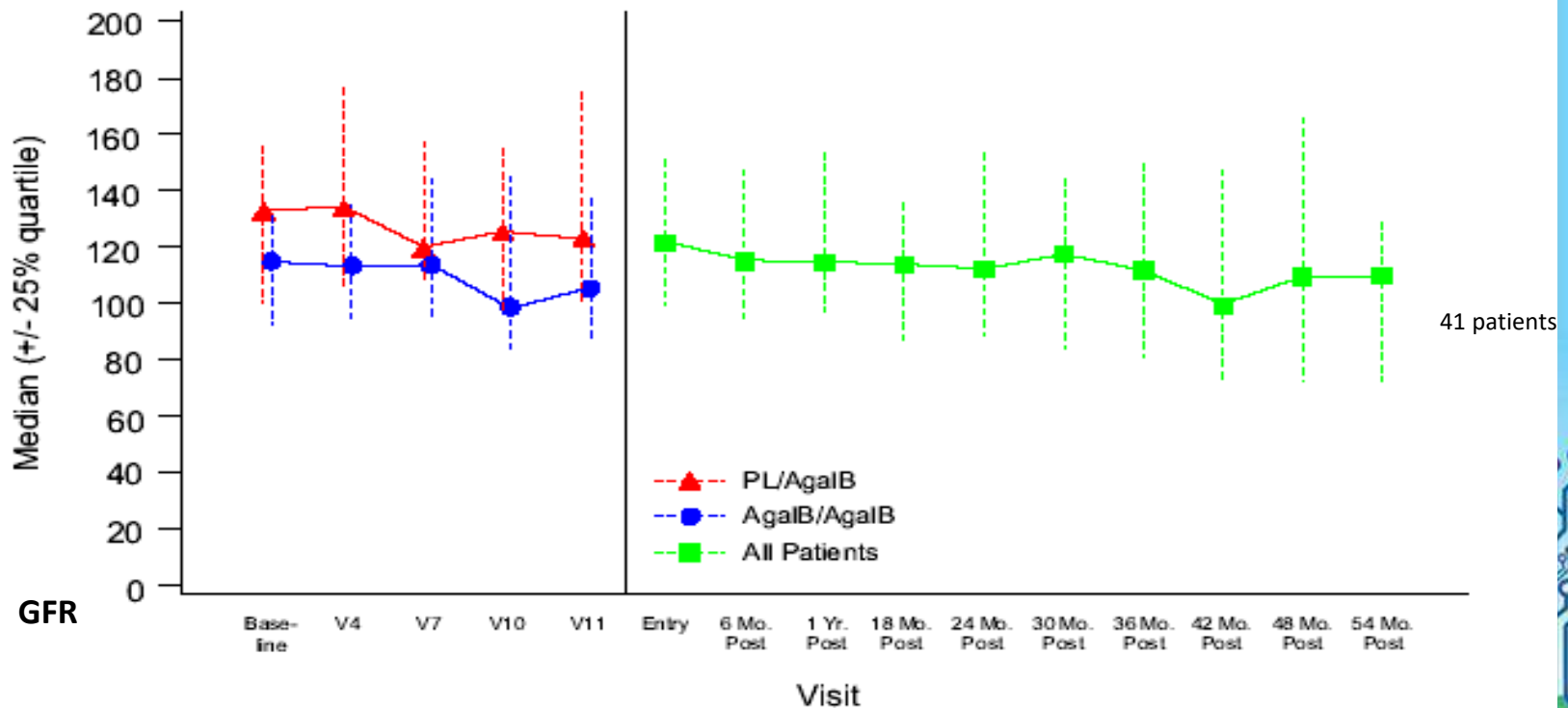
Angiocheratomi,
ipo/anidrosi.

Altri: Caratteri grossolani
del volto, astenia,
ritardo di crescita e
pubertà, bronchiti
ricorrenti

Long term effect of agalsidase β on renal function

Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase β Therapy in Patients with Fabry Disease

Dominique P. Germain,* Stephen Waldek,[†] Maryam Banikazemi,[‡] David A. Bushinsky,[§] Joel Charrow,^{||} Robert J. Desnick,[‡] Philip Lee,[¶] Thomas Loew,^{**} Anouk C. Vedder,⁺⁺ Rekha Abichandani,^{‡‡} William R. Wilcox,^{§§} and Nathalie Guffon^{||}



Renal outcome of agalsidase α treatment: role of timing of treatment initiation

Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 345–354
 doi:10.1093/ndt/gfi152
 Advance Access publication 4 October 2005

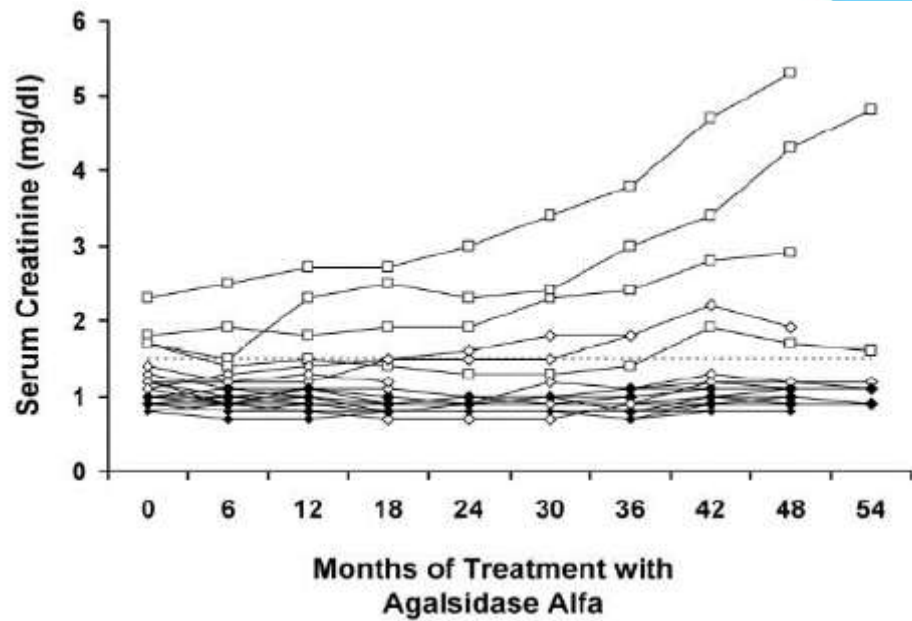
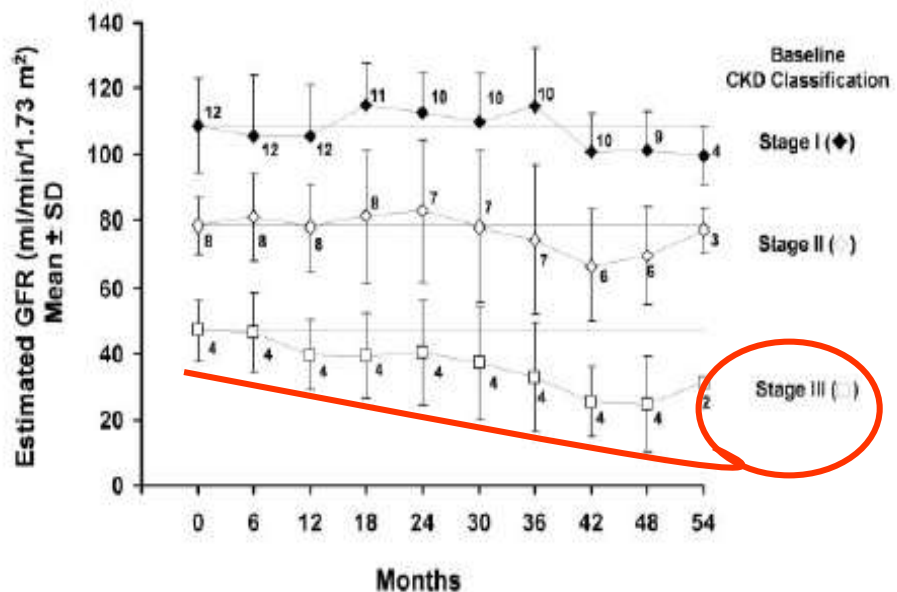


**Nephrology
 Dialysis
 Transplantation**

Original Article

Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting

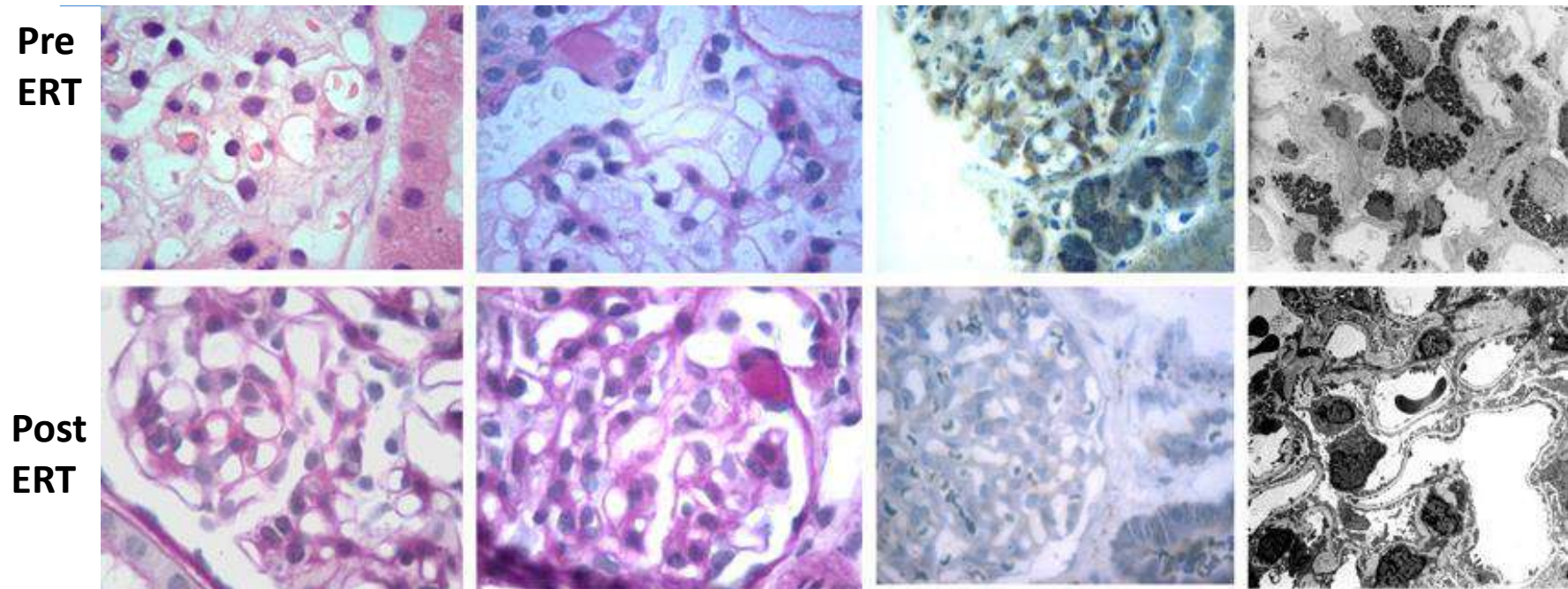
Raphael Schiffmann, Markus Ries, Margaret Timmons, John T. Flaherty¹ and Roscoe O. Brady



Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease

C.Tøndel et al. J Am Soc Nephrol 24: 137–148, 2013

Reduced Gb-3 deposits after 5 years of treatment with agalsidase alfa 0.4mg/Kg or beta 1m/Kg e.v. in 12 patients age 7–33 years (median age, 16.5 years)



Renal biopsies at baseline and after 5 years of ERT.



Effects of ERT in Children and adolescents

role of treatment dose

Table 6. Change of podocyte scores and albumin-to-creatinine ratio after 5 years of ERT

Treatment (agalsidase)	GL3 Inclusion Score (Toluidine Semithin Sections)		Vacuolization Score (PAS Sections)		Composite Score (Inclusions and Vacuolization)		Albumin-to-Creatinine Ratio	
	Change (95% CI)	P Value	Change (95% CI)	P Value	Change (95% CI)	P Value	Change (95% CI)	P Value
0.2 mg/kg EOW (6 patients, group 1)	0	1.0	-0.03 (-0.23 to 0.16)	1.0	-0.05 (-0.25 to 0.15)	0.54	-0.88 (-2.1 to 0.3)	0.12
0.4-1.0 mg/kg EOW (6 patients, group 2)	-1.89 (-3.6 to -0.16) ^a	0.037	-1.1 (-2.3 to 0.08) ^a	0.062	-3.0 (-5.9 to -0.1) ^b	0.044	-0.13 (-8.9 to 8.6)	0.35
1.0 mg/kg EOW (4 patients)	-2.84 (-4.37 to -1.3) ^c	0.010	0.166 (-3.18 to -0.14) ^c	0.040	-4.5 (-7.5 to -1.5) ^c	0.018	-4.2 (-6.0 to -2.5) ^{c*}	0.005

Tondel, JASN 2013



Terapia enzimatica sostitutiva per la M. di Fabry

Enzima ricombinante AGALSIDASI e.v. ogni 14 giorni

Riduce gli accumuli di Gb-3, la massa ventricolare cardiaca, i sintomi e il dolore.

Rallenta la progressione della malattia renale e cardiaca di Fabry, se effettuata precocemente, prima che i danni d'organo siano irreversibili.

Caballero L., Curr Med Chem, 2010;17:1679

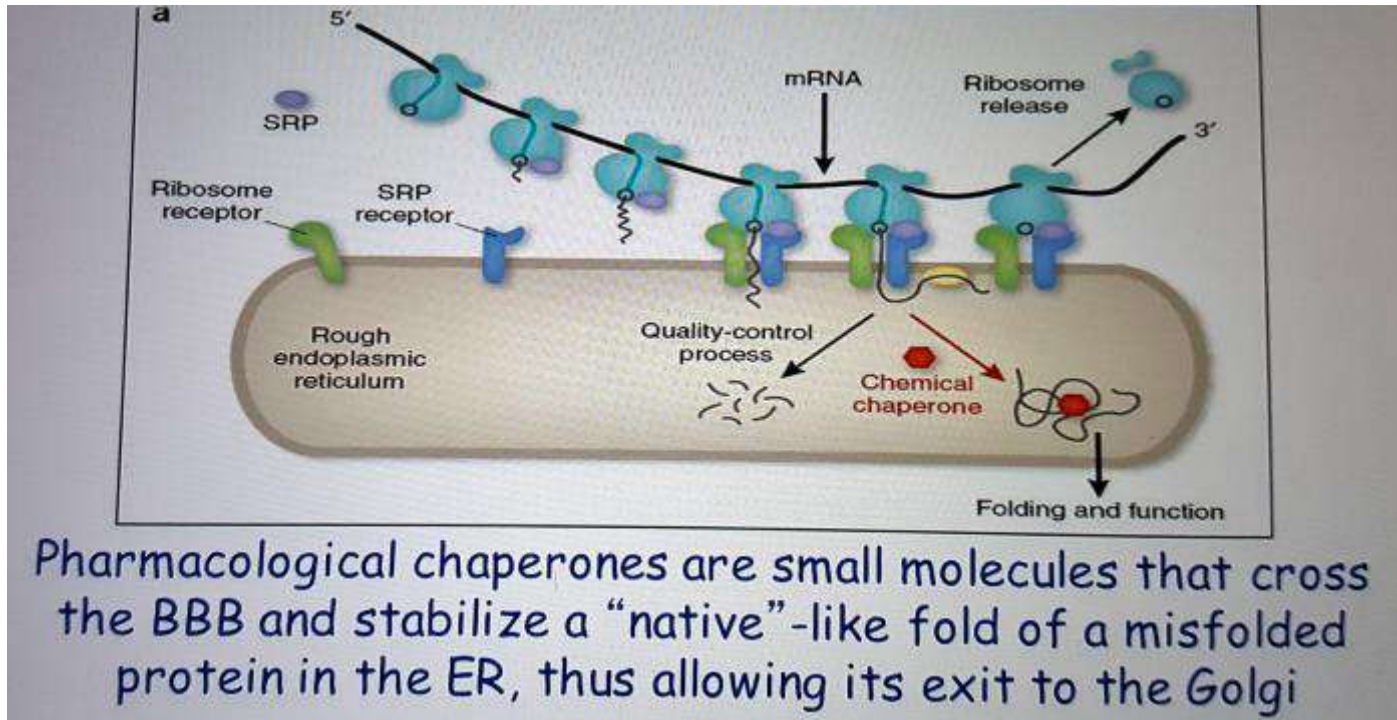
ERT : non oltrepassa la barriera EE

Quali pazienti e quando trattare?

Tutti i pazienti sintomatici; tutti i maschi con malattia classica e le femmine con fenotipo classico, ai primi segni / sintomi. Varianti cardiaca o renale: ai primi segni di malattia, trattare.



M. di Fabry: terapia con «chaperones»



Brooks, DA. Nat Chem Biol 2007, 3: 84-85

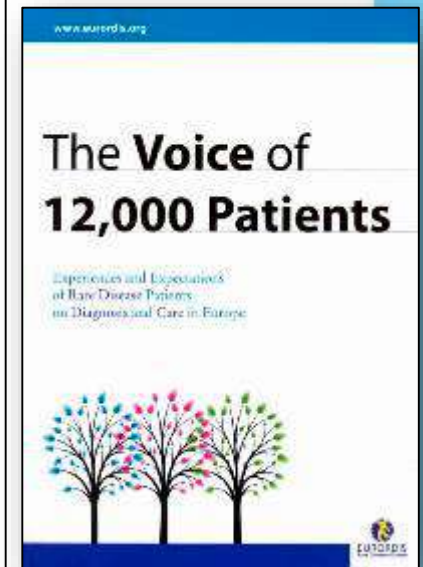
MIGALASTAT (AMICUS °) per OS approvato da EMA 2016
per m. di Fabry causata da specifiche mutazioni



I ritardi nella diagnosi e gli errori diagnostici

- **Il 25% dei pazienti attende 15-30 anni per ottenere la diagnosi;**
- **il 40% dei pazienti riceve inizialmente una diagnosi sbagliata;**
- **il 25% dei pazienti si sposta in altre regioni per ottenere la diagnosi;**
- **nel 25% dei casi i pazienti o i loro familiari non sono informati che la malattia è genetica;**
- **consulenza genetica è offerta nel 50% di casi.**

Eurordis: The Voice of 12,000 Patients, 2009



La m. di Fabry: manifestazioni fenotipiche

pediatria

- Dolori "articolari"
- Dolori "di crescita"
- Febbre ricorrente
- Dolore addominale ricorrente
- Acroparestesie

cardiologia

- **CMP ipertrofica**
- **turbe del ritmo**
- **angina**

neurologia

- TIA
- stroke
- S. depressiva
- anomalie RMN

adolescenza

- acroparestesie
- riscontro casuale proteinuria

nefrologia

- proteinuria
- IRC
- dialisi, Tx renale

Dermatologia

angiocheratomi

ORL

sordità

Oculistica

cornea verticillata

Malattia di Fabry: diagnosi

- **Sospetto diagnostico**

- sintomi, segni, dati di laboratorio (proteinuria, GFR)
- storia familiare, storia clinica, anamnesi, cardiopatia, ictus, IRC

- **Diagnosi della m. di Fabry**

- **dosaggio dell'attività enzimatica α -gal A** su plasma, leucociti e/o tessuti: **ridotta o assente nei Maschi**
ridotta o normale nelle Femmine

- **analisi enzimatica di screening DBS “Dried blood spot”**

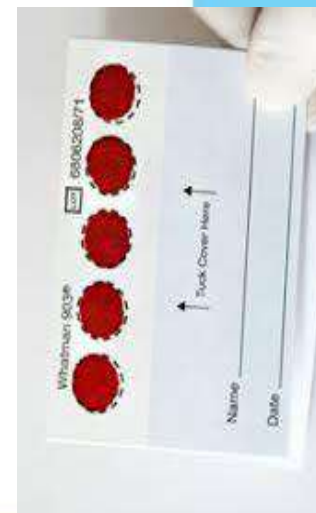
- **analisi genica : ricerca mutazioni gene GLA**

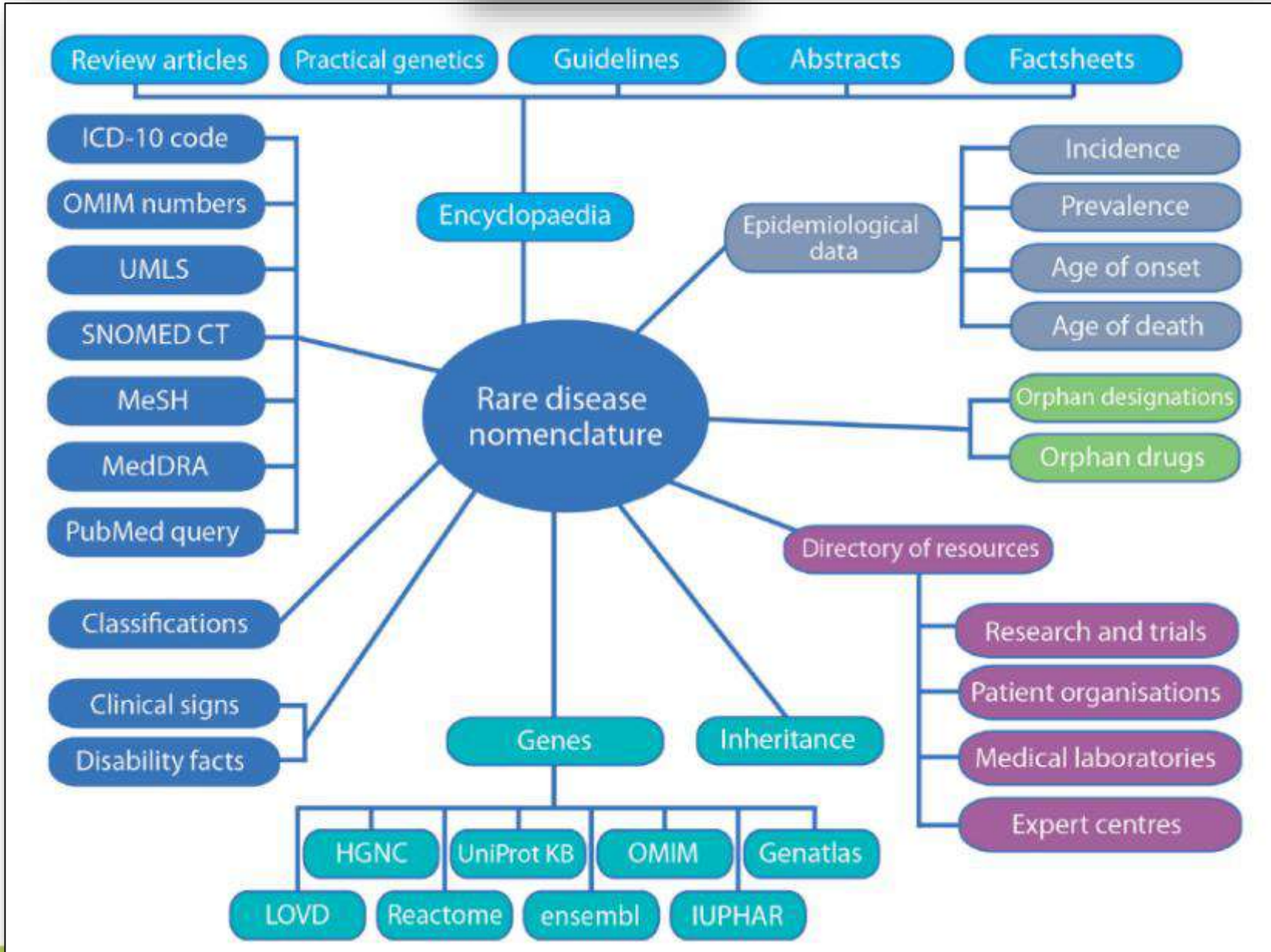
>300 mutazioni note : p.Asp313Tyr (frequenza 0.45- 4%);

p.Arg112His, p.Arg301Gln, c.427G>C, p.Gly328Arg c.427G>C

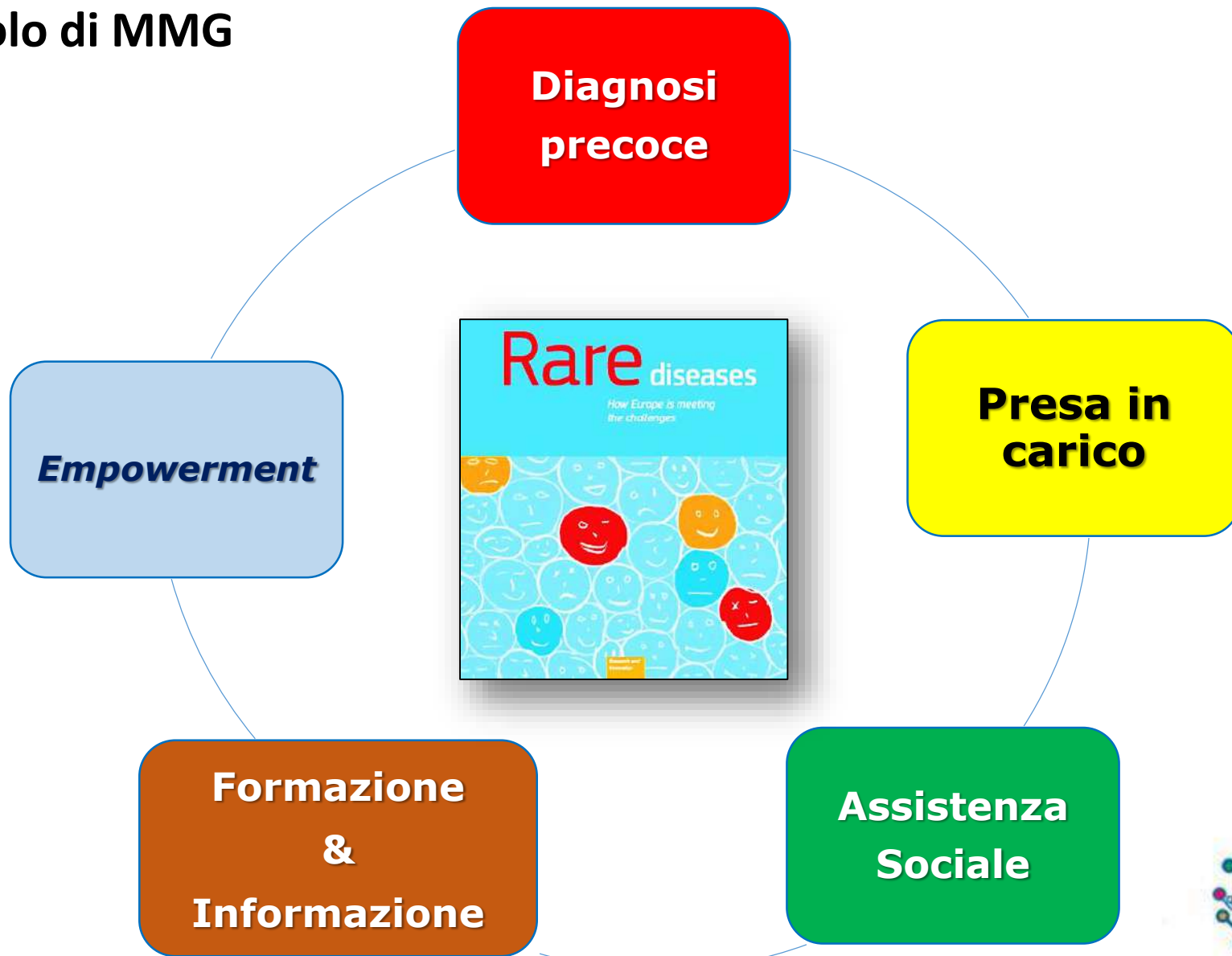
è necessaria per la diagnosi nelle Femmine

- **Dosaggio Gb3 o lyso-Gb3 su plasma e urine (...)**





Ruolo di MMG



francesca.carubbi@unimore.it

Grazie per l'attenzione

Presa in carico : MMG

Approccio multidisciplinare



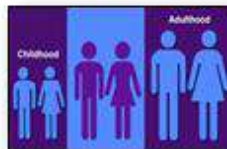
Linee-guida di presa in carico



Integrazione territoriale

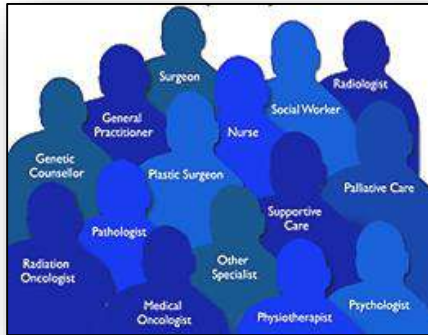


Transizione dall'età pediatrica all'età adulta



Presa in carico : MMG

Approccio multidisciplinare



Linee-guida di presa in carico



Integrazione territoriale



Transizione dall'età pediatrica all'età adulta



M. di Anderson - Fabry



- **angiokeratomi** (lesioni cutanee papulari rosso scuro, angiomatose)

- **acroparestesie** (crisi di dolore urente alle estremità),

- intolleranza al caldo o al freddo

- **“crisi Fabry”** (dolore critico intenso, scatenato da febbre, fatica, stress)

- **ipoidrosi, anidrosi**

- **febbrì ricorrenti,**

- **diarrea, dolori addominali**

SINTOMI in età giovanile

