

La Malattia di Anderson-Fabry

La malattia di **Anderson-Fabry** è una malattia genetica, legata al **cromosoma X**, che a seguito della carenza dell'**enzima α -Galattosidasi A** causa l'accumulo di un materiale sfingolipidico in varie cellule dell'organismo. Tale accumulo determina nel tempo un danno dapprima reversibile poi irreversibile causando l'insufficienza funzionale di vari organi e quindi una prognosi severa nell'età adulta.

La malattia di Anderson-Fabry o più semplicemente Malattia di Fabry (OMIM #301500) prende il nome dal dottore inglese William Anderson e dal dottore tedesco Johann Fabry, che per primi e in modo indipendente descrissero la malattia nel 1898.

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia genetica rara che fa parte di un gruppo di patologie chiamate malattie da accumulo lisosomiale. Le malattie da accumulo lisosomiale sono così chiamate in quanto interessano i lisosomi che sono organuli rivestiti da membrana, presenti in tutte le cellule del corpo. I lisosomi contengono enzimi e proteine capaci di degradare varie macromolecole biologiche tra queste gli sfingolipidi.

La malattia di Anderson-Fabry è causata dalla carenza totale o parziale dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A necessario per la degradazione di alcuni lipidi di cui il più rappresentato è lo sfingolipide chiamato globotriaosilceramide, abbreviato come GL-3 o Gb3. Quando l'enzima alfa-galattosidasi A non funziona correttamente la capacità della cellula di smaltire il Gb3 risulta rallentata o bloccata del tutto e il Gb3 non degradato rimane all'interno dei lisosomi. Ne consegue un accumulo progressivo di questo lipide nei lisosomi della maggior parte delle cellule del corpo con conseguente danno cellulare.

Aspetti genetici

Il gene GLA (OMIM #300644), che è localizzato sul cromosoma X, codifica l'enzima alfa-galattosidasi A. Quando la sequenza del gene GLA viene alterata da mutazioni che cambiano la sequenza normale del DNA si ha produzione di varianti dell'enzima alfa-galattosidasi A che possono funzionare meno o non funzionare affatto. Tali mutazioni sono responsabili della malattia di Fabry e, ad oggi, sono state descritte oltre 800 diverse mutazioni del gene GLA in pazienti con malattia di Anderson-Fabry (Human Gene Mutation Database web site, <https://portal.biobase-international.com>). L'identificazione di un così ampio numero di mutazioni dimostrano che la malattia ha un'elevata eterogeneità allelica.

Mutazioni differenti possono colpire in modo diverso l'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A, dando luogo a differenze nelle manifestazioni cliniche della malattia fra paziente e paziente. Le mutazioni che causano il deficit totale dell'enzima sono responsabili dei quadri clinici più gravi, con coinvolgimento multisistemico. Di questo tipo di mutazioni fanno parte:

- le mutazioni nonsense, conosciute anche come mutazioni di Stop; possono dare assenza di proteina o una proteina completamente non funzionante;
- le mutazioni di splicing che interessano i siti canonici di splicing alterano di solito la trascrizione dell'RNA e di conseguenza la proteina che viene prodotta non è funzionante;
- le mutazioni missenso che portano a una sostituzione di un amino-acido importante nella sequenza dell'enzima con un amino-acido diverso, alterando ad esempio il sito attivo dell'enzima stesso;
- le delezioni o inserzioni, sia piccole che grandi che non permettono la produzione dell'enzima stesso;

Le mutazioni che riducono l'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi A, ma permettono all'enzima di agire, perché presente una certa attività enzimatica residua, sono responsabili delle varianti della malattia di Fabry ad esordio tardivo (o "late-onset") che si presentano generalmente con manifestazioni cliniche più lievi. Di questo tipo di mutazioni fanno parte principalmente le varianti missenso che destabilizzano la struttura tridimensionale dell'enzima senza alterare il sito attivo. A questa categoria appartengono mutazioni responsive al trattamento emergente basato sul chaperone farmacologico DGJ.

Come si eredita la malattia di Fabry

La Malattia di Fabry è ereditata in maniera X-linked poiché il gene GLA è situato sul cromosoma X. Il cromosoma X è presente in una sola copia nei soggetti di sesso maschile, mentre è presente in doppia copia nelle femmine. Per questo motivo quando un maschio porta una mutazione del gene GLA si dice che è emizigote per la mutazione, mentre nella femmina si parla di eterozigosi. Questa differenza fa sì che la malattia di Fabry venga ereditata in modo diverso a seconda che il genitore affetto sia la madre o il padre. Tutti i figli, sia maschi che femmine, ereditano una copia del cromosoma X dalla madre, quindi le madri eterozigoti per una mutazione del gene GLA hanno un rischio di trasmettere la malattia ai propri figli ad ogni nuovo concepimento pari al 50%, siano essi di sesso maschile o femminile.

I padri con la malattia di Fabry, avendo un'unica copia del cromosoma X, non trasmettono la malattia ai loro figli maschi (che ereditano il cromosoma X dalla madre, mentre dal padre ereditano il cromosoma Y). Al contrario, tutte le figlie femmine di un maschio affetto da malattia di Fabry ereditano il cromosoma X con la mutazione del gene GLA del padre e per questo si parla di eterozigoti obbligate.

Espressività della malattia nei maschi e nelle femmine

La malattia di Fabry può colpire maschi e femmine di tutte le provenienze etniche. L'espressione della malattia può essere diversa tra maschi e femmine anche a parità di mutazione e questo perché la malattia è ereditata con modalità legata al cromosoma X (X-linked). Tutti i maschi emizigoti per una mutazione del gene GLA manifestano la malattia, poiché hanno una sola copia del gene.

Le femmine eterozigoti per una mutazione del gene GLA hanno invece anche una copia normale del gene. Questo può influenzare il grado di espressione della malattia in funzione di un complesso meccanismo genetico noto come inattivazione del cromosoma X.

L'inattivazione del cromosoma X, detto anche lyonizzazione, è un normale processo biologico che interessa tutte le femmine di mammifero e che consiste nella disattivazione di uno dei due cromosomi sessuali X presenti nelle loro cellule. L'inattivazione avviene durante lo sviluppo embrionale. Il cromosoma X inattivato è scelto a caso tra i cromosomi X di derivazione materna e paterna, secondo un processo indipendente da cellula a cellula. Di conseguenza, nelle femmine eterozigoti per una mutazione del gene GLA, alcune cellule inattiveranno il cromosoma X con la copia alterata del gene, mentre altre inattiveranno il cromosoma X con la copia normale del gene. Ne consegue che le femmine eterozigoti esprimeranno la mutazione del gene GLA a mosaico e l'espressione clinica della malattia dipenderà quindi da quante cellule esprimono in ogni organo la copia mutata del gene GLA.

I sintomi in età pediatrica

I primi lavori di analisi dettagliata dei segni e sintomi nel bambino hanno mostrato che l'acroparestesia, l'ipo/anidrosi, la cefalea ricorrente, il rifiuto di attività fisica, il precoce affaticamento, i disturbi gastrointestinali, erano presenti in più del 50% dei bambini sotto i 10 anni e la frequenza e l'intensità di questi disturbi aumentava nel tempo con l'età. Una modesta percentuale di bambini aveva già anche qualche segno di danno renale (proteinuria), o cardiaco (bradicardia) e sono stati riportati anche alcuni casi di pazienti (sia maschi che femmine) che hanno avuto un ictus al di sotto dei 18 anni:

- **L'acroparestesia**, che si presenta molto presto, soprattutto nel maschio, viene definita come una crisi di dolore acuto urente che interessa le superfici palmari e plantari di mani e piedi, è caratteristica nei bambini e negli adolescenti e tipicamente si riduce in intensità e frequenza fino a scomparire nell'età adulta. Il dolore è ricorrente e spesso esacerbato da febbre, esercizio fisico, esposizione al caldo o al freddo. Si tratta di una neuropatia periferica che coinvolge principalmente le piccole fibre afferenti amieliniche (fibre C) che mediano sensazioni di caldo e dolore e le fibre scarsamente mielinizzate (A-delta) che mediano la sensazione di freddo. Il danno di queste piccole fibre non può essere identificato con esami strumentali usuali.
- **Ipo/anidrosi** (in pochi casi iperidrosi), insieme ad anomalie della secrezione salivare e lacrimale, sincopi, anomalie della motilità gastrointestinale sono una delle disfunzioni del sistema nervoso autonomo dovute all'accumulo di glicosil sfingosidi nei gangli del sistema nervoso periferico. Anche le alterazioni del ritmo cardiaco (principalmente bradicardia) possono essere spiegate da una alterazione del sistema nervoso periferico.

- La **scarsa tolleranza alla fatica fisica** e il rifiuto di cimentarsi in attività sportive sono attribuibili in gran parte all'ipoidrosi e al fatto che l'attività fisica e il caldo sono uno stimolo all'insorgenza di crisi di dolore alle estemità.
- Le **alterazioni della motilità gastrointestinale**, caratterizzate da ritardato svuotamento gastrico, stipsi, diarrea, dolori addominali che simulano quelli dell'appendicite, sono anch'esse molto disturbanti.
- **Tinnito, sensazioni parossistiche di vertigine e perdita improvvisa dell'udito** sono tutti segni visti nei bambini e anche questi sono dimostrazione di un danno nervoso periferico che interessa le fibre nervose uditive e del labirinto.
- L'**angiocheratoma** è un'altra manifestazione tipica della malattia che può esordire nell'infanzia/adolescenza, usualmente nella seconda decade di vita. Le lesioni sono piccole, rilevate, di colore rosso-nero, simili a macule o papule; queste sono causate dalle dilatazioni di vasi intradermici per accumulo di Gb3. Le prime lesioni possono sfuggire ad un esame obiettivo superficiale, singole o a gruppi, dalle zone attorno allo scroto e in regione periombelicale si diffondono a tutto il corpo, la distribuzione tipica è quella dei "calzoncini da bagno" e interessa i genitali.
- La **Cornea verticillata**, visibile con lampada a fessura, è un segno patognomonico della malattia, asintomatico, di frequente riscontro occasionale, l'aspetto della cornea è simile a quello indotto da terapia cronica con amiodarone o cloroquina quindi di facile diagnosi differenziale. Altre alterazioni oftalmologiche sono la tortuosità dei vasi retinici e congiuntivali e, nell'adulto, opacità corneali e cataratta.

Sintomi nell'età adulta

Il coinvolgimento renale

- La nefropatia in corso di malattia di Fabry si manifesta clinicamente nei maschi emizigoti con la comparsa nella seconda e terza decade di vita di proteinuria ed ipertensione arteriosa associate ad una riduzione della funzione renale che progredisce verso la insufficienza renale terminale intorno alla quarta-quinta decade di vita. Nelle femmine la patologia renale si manifesta più tardivamente, ha un decorso più lento ma determina comunque la comparsa di insufficienza renale in un numero significativo di donne (1-4%).
- La proteinuria (presenza di proteine nelle urine) è in genere modesta (meno di 2gr/24h) e raramente raggiunge i valori di sindrome nefrosica (superiore a 3,5 g/24h). L'entità della proteinuria è correlata nei maschi all'aumentare dell'età anagrafica ed alla riduzione della funzione renale. La proteinuria inoltre, analogamente a quanto accade in altre nefropatia, è un fattore importante nella progressione del danno renale.

Il coinvolgimento cardiaco

Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry è un'evenienza molto frequente documentabile, seppur con diversa gravità, nella maggior parte dei pazienti di sesso maschile e femminile. La presenza e l'entità del danno cardiaco aumentano progressivamente con l'età e costituiscono una causa importante di mortalità e morbilità. Assieme al danno renale terminale, il coinvolgimento cardiaco rappresenta la prima causa di morte.

Le possibili manifestazioni cardiache sono:

- Scompenso Cardiaco
- Dolore toracico
- ischemia miocardica
- Aritmie
- Eventi tromboembolici
- Fibrillazioni
- Ipertrofia ventricolare sinistra

Il coinvolgimento neurologico

Il dolore neuropatico nella malattia di Fabry è caratterizzato da dolori accessuali, spesso come "bruciore", di intensità variabile, che interessano le estremità degli arti. Questa sintomatologia è stata chiamata impropriamente "acroparestesie dolorose". In effetti, l'associazione con le parestesie (intorpidimento, punture di spilli) è presente solo nel 10% dei casi. Tale dolore, definito dai pazienti come urente, lancinante e/o straziante, interessa le estremità superiori e inferiori, con maggiore coinvolgimento del palmo della mano e della pianta del piede, in maniera simmetrica.

Le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche della encefalopatia vascolare nella Malattia di Fabry sono ben note (in particolare il quadro di malattia dei piccoli vasi, anche con aspetti lacunari, in soggetti che hanno minor stroke recidivanti) :

- TIA/ICTUS ISCHEMICO ACUTO: l'evento è spesso ricorrente, con buon recupero, interessa un territorio arterioso profondo con conseguente infarto lacunare. E' espressione della "small vessel disease", ed esordisce in maschi giovani, di solito tra i 30 e i 40 anni, o in ambo i sessi tra i 40 e i 60 aa
- Encefalopatia lacunare/Vascolare MULTIFOCALE: questi quadri rivelata dalla RM encefalo possono restare asintomatici per molti anni, anche decenni, prima della comparsa di TIA/ICTUS ischemico acuto o di quadri diffusi di insufficienza del circolo cerebrale; anche le grosse arterie sono interessate (ectasia della basilare, più rari infarti di confine o nel territorio di una grossa arteria).
- Forme simil-sclerosi multipla, più aggressive e meno frequenti, compaiono in soggetti anche molto giovani (20-30 a.) di ambo i sessi, con deficit neurologici progressivi e disabilitanti, segni di tronco (del distretto vertebrobasilare), e leucoencefalopatia multifocale severa alla RM cerebrale
- Embolia cerebrale cardiogena in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica e/o fibrillazione atriale, specie se ad esordio <60aa

Il coinvolgimento gastrointestinale

Tra i sintomi maggiormente rappresentati vi è la diarrea, spesso associata a dolori addominali di tipo crampiforme con elevata produzione di gas. Solitamente, le feci sono riferite molli o semisolide, prive di muco e di sangue. Inoltre, tali sintomi assumono spesso un andamento alterno confondendosi con quelli tipici della sindrome dell'intestino irritabile (IBS). L'abbondante quantità di gas intestinale è, inoltre, responsabile sia del gonfiore addominale che del dolore addominale. A livello gastrico, invece, uno dei sintomi maggiormente rappresentati è il dolore epigastrico e la nausea, frequentemente associati ai sintomi caratteristici del reflusso gastroesofageo. Spesso coesiste l'infezione da H. pylori che può essere causa di gastrite ed ulcera gastrica e duodenale. Il problema principale da affrontare è l'aspecificità, almeno iniziale, di questi sintomi che tendono a confondersi con quelli dell'IBS; ciò può portare al ritardo della diagnosi della malattia di Fabry anche per diversi anni.

Aspetti audiologici e vestibolari

Negli studi in cui è stata effettuata una valutazione audiometrica prima dell'inizio di eventuali trattamenti è stata evidenziata un'ipoacusia bilaterale neurosensoriale in pazienti di entrambi i sessi, con una maggiore prevalenza tra i maschi (tra il 50 e l'80% circa) rispetto alle femmine (attorno al 50%).

Vertigini ed instabilità posturale sono sintomi piuttosto comuni osservati rispettivamente nel 20% e nel 15% dei pazienti. Nel 10% dei casi si sono osservate vertigini parossistiche posizionali da disfunzione otolitica. Gli esami strumentali hanno dimostrato alterazioni (ipoflessività bilaterale, prevalenza di lato) nel 15% dei casi.

Manifestazioni a livello oculare

La manifestazione clinica di malattia di Fabry evidenziabile a livello corneale è un tipo specifico di cheratopatia detta “cornea verticillata”, altrimenti nota come “cheratopatia a vortice”. Si tratta di un’insieme di opacità lineari di colore variabile, solitamente biancastro, giallastro o marroncino chiaro, aventi una disposizione spiraliforme, prendenti origine da un unico punto ed emanantesi radialmente a partire da esso .

Alterazioni vascolari nell’occhio:

I vasi a livello dei quali è possibile osservare manifestazioni cliniche, dovute all’accumulo di Gb3 all’interno delle cellule costituenti la parete vasale, sono principalmente:

- Vasi della congiuntiva
- Vasi retinici

Manifestazioni a livello del cristallino:

Esistono due tipi di opacizzazione del cristallino associati alla malattia:

- Cataratta sottocapsulare anteriore
- Cataratta sottocapsulare posteriore

Per ulteriori informazioni consulta il sito di [AIAF Associazione Italiana Anderson-Fabry Onlus](#)