

## LE MALATTIE RENALI RARE: LA DIAGNOSTICA E IL MANAGEMENT NEFROLOGICO DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY



### Prof.ssa Elena Ranieri

Cattedra di Patologia Clinica  
 Centro di Medicina Molecolare per lo Studio delle Malattie Rare  
 Università degli Studi di Foggia  
 Ospedali Riuniti di Foggia  
 Foggia  
 ✉ e-mail: e.ranieri@unifg.it

Le malattie rare costituiscono un importante problema sociale che riguarda circa 25 milioni di soggetti affetti in Europa e tuttavia per molti anni sono state trascurate dalla ricerca per motivi sia economici, sia di prevalenza. La malattia di Anderson-Fabry (MF) è una grave malattia multisistemica del metabolismo degli sfingolipidi, determinata dal deficit dell'enzima lisosomiale alfa galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal A) codificato dal gene GLA e trasmessa come carattere legato al cro-

mosoma X (Xq22). La sua incidenza stimata è di 1:40000-1:117000 nei maschi nati vivi. La mancanza dell'attività dell'enzima determina un accumulo progressivo di glicosfingolipidi neutri (GL3) nei lisosomi delle cellule di diversi apparati e sistemi, determinandone le manifestazioni cliniche. Gli organi più colpiti sono il cuore (ipertrofia ventricolare sinistra, aritmie), il cervello (trombosi, emorragie) ed il rene (patologie renali croniche che possono progredire fino all'insufficienza renale terminale).

La terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) basata sulla somministrazione esogena dell'enzima, non solo ha migliorato la sintomatologia clinica, ma ha anche consentito la riduzione della mortalità ed innalzato la qualità della vita dei pazienti affetti da MF.

Ad oggi la criticità più rilevante nel *management* della MF è la diagnosi di malattia data la grande variabilità del quadro clinico. La diagnosi è inoltre complicata dall'elevato numero di organi potenzialmente coinvolti e dalla natura non specifica di molti segni e sintomi ad essi correlati. Quando i segni classici sono assenti, risulta indispensabile la collaborazione fra i nefrologi e gli altri specialisti. Un corretto approccio diagnostico si basa su più livelli. Oltre ad una accurata indagine anamnestica personale e familiare, il test biochimico di primo livello da effettuare è la valutazione dell'attività dell'enzima  $\alpha$ -Gal A nei leucociti isolati da sangue periferico o, più raramente, in colture primarie di fibroblasti isolati da biopsia cutanea. A volte nelle femmine portatrici lo studio biochimico non è dirimente, data l'estrema variabilità dell'attività dell' $\alpha$ -Gal A in questi soggetti. In tal caso è necessario effettuare lo studio genetico (II livello) per confermare la diagnosi di malattia. L'analisi molecolare del gene GLA consiste nel suo sequenziamento e nell'identificazione di mutazioni puntiformi. Se la diagnosi risulta ancora negativa bisogna infine effettuare un test molecolare di III livello che consenta di identificare le delezioni del gene GLA con un nuovo metodo, denominato *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification* (MLPA), ad oggi utilizzato unicamente presso il nostro laboratorio in Italia (1).

La nefropatia nella MF può esordire già durante l'adolescenza e l'insufficienza renale terminale (ESRD) tra la terza e la quinta decade di vita ne rappresenta la complicità più frequente. Sclerosi segmentale focale, depositi di GL3 e danno vascolare (descritti anche in età pediatrica), proteinuria basale, microalbuminuria e riduzione del GFR sono gli indicatori prognostici più importanti. La riduzione del GFR e la proteinuria maggiore di 1 g/die sono predittivi di una rapida progressione della nefropatia di Fabry, ma una minoranza di questi pazienti può sviluppare una nefropatia cronica (CKD) anche in assenza di proteinuria franca. Il *management* della nefropatia di Fabry. Data l'importanza prognostica della proteinuria, un *target* terapeutico specifico è rappresentato dalla riduzione dell'escrezione urinaria di proteine al di sotto di 500 mg/die. In questo contesto l'uso degli ACE-inibitori e dei bloccanti/antagonisti dei recettori dell'angiotensina nel trattamento di questi pazienti non solo è opportuno ma anche raccomandato in quanto i dati sinora disponibili indicano che la ERT, alle dosi indicate, di per sé, non migliora la proteinuria franca (2). La biopsia renale rimane un fondamentale ausilio diagnostico e rappresenta un indicatore prognostico di evoluzione della nefropatia e di risposta alla terapia, tanto che è attualmente in corso di validazione un sistema di *scoring* per standardizzarne la lettura nella MF (3, 4).

Una diagnosi tempestiva ed appropriata e una comprensione dei fattori di rischio e dei meccanismi patogenetici alla base della progressione della nefropatia di Fabry faciliteranno in futuro lo sviluppo di un metodo sistematico per la valutazione del rischio di coinvolgimento renale della malattia di Fabry e consentiranno una migliore gestione terapeutica di questi pazienti ed un netto miglioramento della qualità della vita.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Schirizzi A, Centra M, Praticchio C, et al. Identification of GLA gene deletions in Fabry patients by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Mol Genet Metab* 2008; 94: 382-5. Epub 2008 May 9.
2. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 327-36. Epub 2008 Apr 22.
3. Stratta P, Quaglia M, Messina M, et al. The challenges of diagnosing Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 860-4. Epub 2008 Apr 2.
4. Breunig F, Wanner C. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol* 2008; 21: 32-7.