



LA NEFROPATIA IN CORSO DI MALATTIA DI FABRY: DIAGNOSI, FOLLOW-UP E TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

R. Mignani¹, S. Feriozzi², G. Carraro³, F. Martinelli⁴, B. Cianciaruso⁵

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi, Rimini

²U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

³U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera, Padova

⁴U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Università degli Studi, Policlinico "Careggi", Firenze

⁵U.O. di Nefrologia, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università "Federico II", Napoli

Renal involvement in Fabry's disease: diagnosis, follow-up and enzyme replacement therapy

Renal involvement in Fabry's disease in males starts at an early age with microalbuminuria and proteinuria and progresses rapidly towards end-stage renal disease requiring dialysis or renal transplantation. Renal involvement, together with cardiac and cerebral damage, is responsible for the severe morbidity and mortality in patients with Fabry's disease. In heterozygous female patients renal involvement has also been documented, but the onset of renal damage occurs later and the progression to end-stage renal disease is slower. Considering the relevance of renal damage in the prognosis of Fabry's disease, it is mandatory to point out the diagnostic criteria of Fabry's nephropathy and the modalities of follow-up of patients with renal involvement. The aim of this study is also to provide recommendations regarding the diagnosis, follow-up and indication for enzyme replacement therapy in patients with Fabry's disease. (G Ital Nefrol 2009; 26: 577-84)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Agalsidase,
Diagnosis,
Follow-up,
Fabry's disease,
Enzyme
replacement
therapy

PAROLE CHIAVE:

Agalsidasi,
Diagnosi,
Follow-up,
Malattia di
Fabry,
Terapia
enzimatica
sostitutiva

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Renzo Mignani
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale degli Infermi
Via Settembrini, 2
47900 Rimini
e-mail: rmignani@auslrn.net

INTRODUZIONE

Il coinvolgimento renale rappresenta un evento decisivo nella storia naturale del paziente con malattia di Fabry poiché ne condiziona la morbilità e la mortalità. Nella forma classica, che colpisce tipicamente il maschio emizigote, la nefropatia esordisce in genere in età giovanile con microalbuminuria e proteinuria, evolve verso l'insufficienza renale cronica (IRC) già nella terza-quarta decade, progredisce entro soli 3-4 anni verso lo stadio terminale dell'IRC portando il paziente alla dialisi e al trapianto. Sia nel paziente in dialisi che nel trapiantato le morbilità cardiovascolari e neurologica sono molto elevate e sono responsabili dell'elevata mortalità in tali pazienti (1, 2). Nella femmina eterozigote il quadro clinico può variare dalla completa assenza di segni e sintomi della malattia sino a quadri clinici del tutto sovrapponibili a quelli del maschio emizigote senza una correlazione con l'attività α -Gal A residua (3). Anche nella femmina è

di conseguenza possibile l'evoluzione del danno renale verso l'insufficienza renale cronica terminale e la dialisi; tuttavia i dati al momento disponibili sembrano indicare un esordio più tardivo e una progressione più lenta della nefropatia nella femmina (4). Per tutti questi motivi è ormai convinzione diffusa che la femmina sia da considerare alla stessa stregua del maschio per quanto riguarda il *follow-up* e la terapia enzimatica.

Con l'avvento della terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi anche l'evoluzione della nefropatia, così come di altre patologie associate come la cardiomiopatia, hanno manifestato un significativo miglioramento. Gli studi eseguiti fino ad oggi e quelli in corso hanno dimostrato e dimostrano non solo la capacità dell'enzima ricombinante di migliorare alcuni sintomi come i dolori, le parestesie, l'ipoidrosi, di eliminare i depositi di GL-3 dalle cellule renali, ma anche la capacità di rallentare la progressione della nefropatia (5). È ormai certa la necessità di avviare la terapia enzimatica

tica in tutti i pazienti affetti, anche in età pediatrica, all'insorgere dei primi sintomi (dolori, parestesie), in quanto oggi sappiamo che è possibile fare regredire la sintomatologia e prevenire l'insorgenza del danno agli organi solidi come il rene, il cuore e l'encefalo (6). È altresì unanime l'orientamento ad iniziare la terapia in tutti i maschi e femmine con segni e sintomi di interessamento renale anche iniziale ma non è ancora ben definito e stabilito quando iniziare la terapia enzimatica nella femmina eterozigote asintomatica. Un primo tentativo di risposta a tale quesito è stato di recente posto da Eng et al. (7) che, a proposito della femmina eterozigote, ipotizzano la possibilità d'iniziare il trattamento allorché compaia una proteinuria persistentemente superiore ai 300 mg/die, una *clearance* della creatininemia inferiore a 90 mg/dL, lesioni cerebrali infartuali o attacchi ischemici cerebrali oppure segni di cardiomiopatia ipertrofica.

Per tutti questi motivi è indispensabile stabilire un *follow-up* clinico e biochimico della malattia, in particolare della nefropatia di Fabry, allo scopo di definire lo stato funzionale renale del paziente, quando iniziare la terapia enzimatica sostitutiva, la risposta alla terapia enzimatica, se associare altri farmaci in grado di rallentare la progressione della nefropatia e come e se modulare la terapia enzimatica in base alla risposta ottenuta.

Poiché la progressione del danno renale dalla comparsa della proteinuria sino all'IRC iniziale e alla fase terminale uremica è molto rapida, stimata in circa 4 ± 3 anni dall'esordio con una perdita di filtrato glomerulare (VFG) di circa 12 mL/min/anno (2), se ne evince che anche il controllo dello stato nefrologico deve essere strettissimo e ravvicinato, sia nella fase precedente la comparsa del danno renale, sia nella fase successiva dell'insufficienza renale.

LA DIAGNOSI

Segni, sintomi e test biochimici per il monitoraggio del danno renale

Al pari della nefropatia diabetica con la quale presenta alcuni tratti in comune, nella malattia di Fabry i primi segni d'interessamento renale sono rappresentati da una microalbuminuria (>30 mg/L) e soprattutto da una proteinuria superiore ai 300 mg/die. Rara invece è la presenza di una proteinuria nefrosica o addirittura di una sindrome nefrosica: i dati del "Fabry Registry" dimostrano anzi come una piccola percentuale di pazienti con IRC in stadio 3-4 della classificazione KDOQI non presenti proteinuria (8). Del resto la proteinuria rappresenta in tali pazienti un importante fattore prognostico per la progressione della nefropa-

tia e la risposta alla terapia enzimatica sostitutiva (5). All'esame delle urine sono presenti una isostenuria e le caratteristiche "croci di Malta", oppure gli stessi corpi elettrondensi all'esame al microscopio elettronico del sedimento centrifugato (9) sebbene quest'ultima indagine, richiedendo apparecchiature sofisticate, sia di difficile applicabilità pratica. Segni ulteriori di danno renale sono l'aminoaciduria, la glicosuria e l'acidosi tubulare renale come conseguenza di una disfunzione tubulare, oltre alle alterazioni degli indici di funzione renale (aumento dell'azotemia, della creatininemia e dell'uricemia).

TEST DI VERIFICA

1) La nefropatia di Fabry è caratterizzata nel maschio da:

- a. Esordio in età giovanile con modesta proteinuria
- b. Esordio in età adulta con ipertensione arteriosa
- c. Esordio in età giovanile con proteinuria nefrosica
- d. Esordio con insufficienza renale acuta
- e. Esordio con sindrome nefrosica.

2) Nella femmina eterozigote la nefropatia è:

- a. Sempre assente
- b. Correlata all'attività enzimatica residua
- c. Incidenza variabile non correlata al livello enzimatica
- d. Dipende dal fenomeno della lyonizzazione
- e. Correlata al tipo di mutazione.

3) Con l'avvento della terapia enzimatica sostitutiva il decorso della nefropatia sembra:

- a. Essere rallentato in gran parte dei pazienti
- b. Estremamente efficace, riesce sempre a bloccare l'evoluzione
- c. Non sembra avere nessuna efficacia nella progressione
- d. È rallentato solo nelle femmine in trattamento
- e. È rallentato solo nei maschi in trattamento.

Per quanto poi riguarda l'indicatore per misurare la funzione renale la creatinina sierica è ancora considerato l'indice più riproducibile, nonostante la scarsa sensibilità. Infatti, nonostante i noti limiti del dosaggio della creatininemia (masse muscolari, secrezione tubulare, ecc.) è il parametro che viene riportato in tutti gli studi e quindi permette un confronto, seppur indiretto, tra le varie esperienze. Altri metodi di misura del VFG - *clearance* della creatinina misurata o calcolata (MDRD, Cockcroft e Gault), *clearance* isotopiche o valutazione della cistatina C - possono essere impiegati

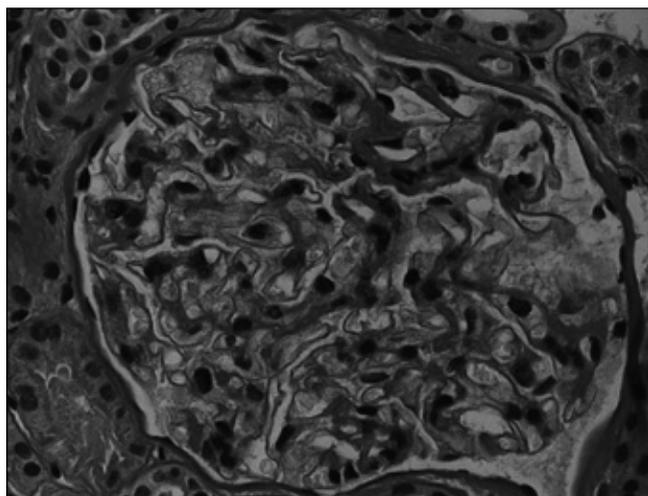


Fig. 1 - Microscopia ottica: un glomerulo di un paziente con malattia di Fabry. Le cellule epiteliali mostrano una fine vacuolizzazione del citoplasma che appare non ben definito in questa sezione fissata in paraformaldeide ed inclusa in paraffina (PAS 400X).

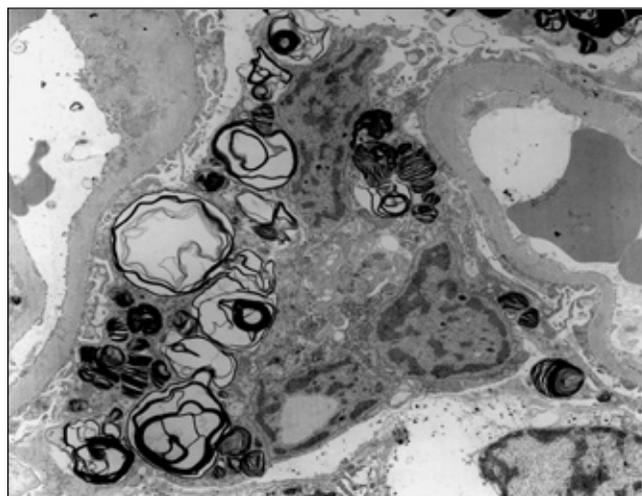


Fig. 2 - Microscopia Elettronica (stesso paziente della Fig. 1): presenza di numerose inclusioni lamellari simil-mieliniche (zebra-bodies) di grandezza variabile nel citoplasma di un podocita (7500X UrPb) (per gentile concessione del Dr. Kostas Giannakakis, Università degli Studi "La Sapienza", Roma).

in casi particolari per ottenere una determinazione più precisa e affidabile della funzione renale. Le formule di stima del filtrato glomerulare possono essere facilmente impiegate seppur non assolutamente precise nella valutazione del valore della funzione renale e sono molto utili nel *follow-up* clinico perché possono descrivere bene l'evoluzione della funzione renale nel tempo. Le metodiche isotopiche del filtrato glomerulare sono più complesse da realizzare e quantunque se ne auspichi un uso diffuso, restano confinate a studi clinici e non sono applicate in modo routinario. La cistatina C ha il limite che il metodo di dosaggio è costoso e non viene riconosciuta da molte ASL e quindi comporta una spesa per i pazienti (13 Euro nel Lazio) e comunque si tratta spesso di metodiche complesse e difficilmente applicabili su larga scala nella pratica clinica. Ciò che conta è che la funzione renale sia misurata regolarmente con metodi validati. Nei pazienti in trattamento dialitico o portatori di trapianto renale senza una diagnosi di nefropatia accertata si suggerisce di condurre uno *screening* mediante l'esecuzione del dosaggio enzimatico e/o del test genetico.

IL DECORSO

Follow-up del paziente con malattia di Fabry senza danno renale

Nei pazienti con malattia di Fabry diagnosticata per via genetica o biochimica, il *follow-up* nefrologico ha lo scopo di valutare la comparsa del coinvolgimento renale. In tali pazienti il *follow-up* deve essere basato

principalmente sull'esecuzione dell'esame delle urine, sulla microalbuminuria, sulla proteinuria e sugli indici di funzione renale. La raccomandazione in questi casi è il semplice monitoraggio dei suddetti parametri: preferibilmente con cadenza semestrale essendo, come detto, molto rapida l'evoluzione della nefropatia.

Al momento attuale, sono due i principali parametri considerati segno di evidente danno renale nella malattia di Fabry: una proteinuria superiore a 300 mg/24 ore e la riduzione del VFG al di sotto di 90 mL/min/1.73 m². Allorché compaiono i suddetti segni o sintomi indicatori di coinvolgimento renale è raccomandata l'esecuzione della biopsia renale che, pur non rappresentando il "gold standard" in assoluto per la diagnosi di malattia di Fabry (tuttora rappresentata dall'analisi molecolare del genotipo), rappresenta comunque un importantissimo approfondimento diagnostico per l'identificazione o la conferma dell'interessamento renale della malattia. In particolare, la biopsia renale ha lo scopo di confermare il sospetto clinico di danno renale; verificare l'eventuale coesistenza di altre alterazioni (sono descritti in letteratura casi di "sovrapposizione" di quadri tipici di malattia di Fabry con altri quadri di glomerulonefrite come il lupus, la glomerulonefrite da IgA e la glomerulonefrite di Goodpasture); verificare l'entità e l'estensione dell'accumulo di GL-3 nei vari elementi cellulari del nefrone e, di conseguenza, valutare la severità della nefropatia; disporre di un quadro nefropatologico di base con il quale confrontare eventualmente i controlli istopatologici successivi all'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva per verificarne l'efficacia. Inoltre l'estensione della glomerulosclerosi e della fibrosi in-

terstiziale riscontrate in microscopia ottica, sembrano rappresentare i maggiori predittori della proteinuria e dello stadio di IRC (10). Le lesioni istologiche riscontrate nelle femmine eterozigoti sono del tutto sovrapponibili a quelle dei maschi con malattia di Fabry e quindi anche nelle femmine la biopsia renale rappresenta una fondamentale indagine diagnostica.

Pertanto la biopsia renale è soprattutto indicata: nei maschi con segni renali nei casi di presentazione atipica della malattia e, di conseguenza, con maggiore difficoltà di diagnosi; nelle femmine quando i segni renali rappresentano la prima manifestazione sistemica e si debba decidere sulla terapia. Il rilievo istopatologico diremerebbe inoltre i dubbi terapeutici che potrebbero insorgere nelle donne con proteinuria o microalbuminuria, nelle quali la storia clinica faccia nascere il sospetto di una nefropatia sovrapposta o concomitante (per esempio, diabete mellito, nefroangiosclerosi, lupus o altra patologia). Inoltre lo studio con la microscopia elettronica rappresenta l'indagine più appropriata per porre la diagnosi di malattia di Fabry. Si sottolinea che la diagnosi di malattia di Fabry non possa essere esclusa senza l'esecuzione dell'indagine ultrastrutturale (Figg. 1 e 2).

La pressione arteriosa è l'altro parametro che va periodicamente controllato nel paziente con malattia di Fabry. Al contrario della nefropatia diabetica, nella malattia di Fabry l'incidenza di ipertensione arteriosa è ridotta e non supera il 30-40% dei casi (2). Nei pazienti che sviluppano ipertensione, anche in assenza di segni o sintomi d'interessamento renale, è indicata fin dall'inizio la terapia antipertensiva con ACE-inibitori (ACE-i) o bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB): i farmaci di queste due classi sono da preferirsi ad altri farmaci antipertensivi per l'azione antiproteinurica e per l'efficacia dimostrata sia nella nefropatia diabetica, sia nella malattia di Fabry in associazione alla terapia enzimatica sostitutiva (vedi in seguito). Tuttavia il riscontro di un'ipertensione in un paziente con malattia di Fabry, ma senza ancora segni di danno renale, deve far pensare ad un coinvolgimento cardiaco della malattia per cui, oltre alla visita cardiologica, è raccomandato il controllo elettro- ed ecocardiografico.

TEST DI VERIFICA

4) Per la diagnosi di danno renale sono indicativi alcuni difetti della funzione tubulare:

- Esatto
- Solo nei maschi
- Non vi sono mai alterazioni della funzione tubulare

- Solo se associati ad alterazioni della funzione renale
- Solo nelle femmine.

5) I criteri di probabile danno renale sono:

- Una proteinuria superiore a 300 mg/24 ore e la riduzione del VFG al di sotto di 90 mL/min/1.73 m²
- Un aumento della creatinemia oltre 2 mg/dL
- Un valore di PAD >110 con qualsiasi valore di creatinemia
- Una proteinuria inferiore a 300 mg/24 ore
- Una proteinuria inferiore a 300 mg/24 ore associata a microematuria.

6) Lo studio alla microscopia elettronica della biopsia renale è:

- Decisiva per la diagnosi
- Ininfluenza per la diagnosi
- Non vi è alcuna indicazione alla microscopia elettronica
- Può contribuire alla diagnosi
- È meglio non eseguirla.

LA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

Timing di inizio della terapia enzimatica sostitutiva

Attualmente sono disponibili due formulazioni di agalsidasi: l'agalsidasi alfa, derivata da colture di fibroblasti di origine umana e impiegata alla dose standard di 0.2 mg/kg e.v. ogni 2 settimane e l'agalsidasi beta, ottenuta da colture di ovociti di criceto cinese e impiegata alla dose *standard* di 1.0 mg/kg e.v. ogni 2 settimane. Entrambe le formulazioni hanno ottenuto in Europa l'approvazione all'impiego clinico e sono state oggetto di numerosi studi clinici. Pur non essendo ancora state delineate vere e proprie Linee Guida su quando iniziare la terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con malattia di Fabry, è unanime l'orientamento ad iniziare la terapia enzimatica in tutti i maschi e femmine con segni e sintomi di interessamento renale anche iniziale ma non è ancora ben definito e stabilito se e quando iniziare la terapia enzimatica nella femmina eterozigote totalmente asintomatica e senza segni di danno renale in particolare e quindi con una finalità prettamente preventiva sulla comparsa del danno renale e della malattia sistemica.

Un primo tentativo di risposta a tale quesito è stato di recente posto da Eng et al. (7) che, a proposito della femmina eterozigote asintomatica, oltre a consigliare uno stretto monitoraggio clinico semestrale, ipotizzano la possibilità d'iniziare il trattamento allorché compaia una microalbuminuria persistentemente

patologica, una proteinuria persistentemente superiore ai 300 mg/die, un VFG secondo Cockcroft e Gault inferiore a 90 mg/dL, oltre ad altri eventuali parametri clinici extrarenali come la presenza di lesioni cerebrali infartuali o attacchi ischemici cerebrali oppure segni anche iniziali di cardiomiopatia ipertrofica (7). Del resto, una precoce comparsa di microalbuminuria patologica associata al riscontro bioptico di un accumulo di substrato nei podociti e nelle cellule tubulari è stata di recente descritta anche in bambini e adolescenti maschi e femmine, già sintomatici per la malattia di Fabry (11).

Più di recente si è costituito un gruppo di lavoro di esperti Nefrologi in campo internazionale sulla malattia di Fabry che a seguito della revisione della più recente letteratura scientifica e di un'ampia discussione ha proposto alcune raccomandazioni sulla diagnosi e sull'inizio della terapia enzimatica sostitutiva nel paziente con nefropatia in corso di malattia di Fabry. In particolare in tale review si sottolinea l'importanza di iniziare il trattamento con agalsidasi alla prima insorgenza di segni di danno renale e di associare alla terapia enzimatica il trattamento con ACE-i o ARB in caso di insorgenza di ipertensione o di persistenza di una proteinuria superiore a 500 mg/die (12).

GLI EFFETTI DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NEL PAZIENTE CON DANNO RENALE INIZIALE

Nel paziente con malattia di Fabry nel quale siano comparsi segni e sintomi di interessamento renale s'impone l'inizio della terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi. Attualmente sono disponibili due formulazioni di agalsidasi: l'agalsidasi alfa, somministrata alla dose di 0.2 mg/kg e.v. ogni 2 settimane, e l'agalsidasi beta, impiegata alla dose di 1.0 mg/kg e.v. ogni 2 settimane.

Per quanto riguarda l'agalsidasi beta, sia studi di coorte che più recenti studi controllati e randomizzati hanno dimostrato la capacità del farmaco di rimuovere i depositi di GL-3 dai diversi tipi di cellule renali (podociti, cellule epiteliali, tubulari, mesangiali, endoteliali) nei pazienti con funzione renale normale (9). I depositi di GL-3 nei podociti non sono del tutto rimossi entro il primo anno di terapia: l'eliminazione si osserva invece dopo 54 mesi di trattamento (13). In letteratura non sono descritti risultati analoghi nei pazienti trattati con l'agalsidasi alfa (14). Nei pazienti in stadio 1-2 KDOQI di malattia renale cronica, l'agalsidasi beta ha dimostrato di stabilizzare la creatininemia e la proteinuria: in particolare i pazienti con VFG basale superiore a 55 mL/min/1.73 m² hanno presentato un risultato migliore, in termini di funzione renale, rispetto ai pazienti con VFG basale inferiore a questa

soglia. Al contrario nei pazienti con IRC basale in stadio 3-4 KDOQI, la terapia enzimatica con agalsidasi beta, alla dose *standard* di 1 mg/kg, non è riuscita ad arrestare la progressione della nefropatia verso il trattamento sostitutivo della funzione renale (13). Studi recenti hanno dimostrato una minore efficacia della terapia enzimatica nei pazienti con insufficienza renale e proteinuria (15). In questi pazienti è stato proposto di associare l'agalsidasi con farmaci anti-proteinurici come gli ACE-i o ARB. Dopo oltre due anni di trattamento con agalsidasi beta e ACE-i o ARB, si osservava una significativa riduzione della proteinuria con stabilizzazione della funzione renale. In 4 pazienti con GFR >60 mL/min/1.73 m² al *baseline* si verificava al termine del periodo di studio un miglioramento della funzione renale con uno *slope* del GFR +1.18 mL/min/1.73 m²/anno mentre in sei pazienti con IRC stadio 3-4 CKD e GFR basale <60 mL/min/1.73 m² la perdita media di filtrato glomerulare era di -0.23 ± 1.12 mL/min/1.73 m²/anno (16).

Per quanto riguarda invece gli effetti dell'agalsidasi alfa sul danno renale, in uno studio controllato verso placebo di 24 settimane oltre a un aumento significativo dei glomeruli chiarificati dal GL3 si è verificato un miglioramento della *clearance* della creatinina nei pazienti trattati con la terapia sostitutiva, che tuttavia, in realtà, era dovuto a un peggioramento della *clearance* della creatinina nel gruppo placebo (17). Più di recente sempre Shiffmann et al. (18) hanno descritto una stabilizzazione della funzione renale nei pazienti in stadio 1 e 2 KDOQI in terapia con agalsidasi alfa dopo circa 24 settimane di trattamento. In un altro studio in pazienti sempre trattati con agalsidasi alfa si è osservato che il valore di "*slope*" della funzione renale si riduce sensibilmente se paragonato allo "*slope*" dell'anno di osservazione clinica precedente l'inizio della terapia enzimatica; l'effetto della terapia appare inoltre maggiore se la terapia sostitutiva è iniziata precocemente (19). In un altro studio Shiffmann et al. (20) hanno affrontato il problema di un sottogruppo di pazienti che, nonostante la terapia enzimatica con agalsidasi alfa, hanno avuto un progressivo peggioramento della funzione renale. Solo modificando lo schema terapeutico con l'aumento della dose di agalsidasi alfa fino alla dose di 0.2 mg/kg per settimana anziché ogni due settimane come nel trattamento *standard* l'Autore ha riportato, dopo 24 mesi di terapia, un significativo rallentamento dello "*slope*" con stabilizzazione della funzione renale e sensibile miglioramento della proteinuria. Più di recente in uno studio basato sull'analisi del registro internazionale FOS (*Fabry Outcome Survey*) è stato analizzato l'effetto sulla funzione renale e sulla proteinuria del trattamento con agalsidasi alfa in un gruppo di 165 pazienti affetti da malattia di Fabry con vari stadi CKD al *baseline*. Dopo 36 mesi

di trattamento si osservava una stabilizzazione della funzione renale nei pazienti in stadio 1, 2 e 3 CKD con uno *slope* del GFR medio di $-2.66 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{anno}$ (21).

Tutti i suddetti risultati sono stati ottenuti impiegando separatamente le due formulazioni di agalsidasi: al momento, non esistono infatti studi che confrontino l'efficacia delle due formulazioni alla dose consigliata. Di recente tuttavia, è stato condotto uno studio controllato di confronto dell'efficacia delle due formulazioni di agalsidasi ambedue somministrate allo stesso dosaggio di 0.2 mg/kg ogni due settimane. Al termine dello studio, si è osservato in entrambi i gruppi, un elevato numero di pazienti con grave peggioramento della funzione renale e un elevato e sovrapponibile numero di eventi cardiaci e cerebrovascolari (22).

GLI EFFETTI DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NEL PAZIENTE IN TERAPIA RENALE SOSTITUTIVA

Nel paziente con malattia di Fabry che ha raggiunto la fase terminale dell'uremia e nel quale s'impone l'inizio del trattamento dialitico, la terapia con agalsidasi deve essere continuata al fine di controllare le altre patologie d'organo, in particolare la cardiomiopatia ipertrofica. Gli studi condotti sugli effetti della terapia enzimatica in tale categoria di pazienti sono pochi ed esclusivamente di tipo osservazionale. La terapia enzimatica sostitutiva ha dimostrato d'essere sicura ed efficace anche nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico migliorando la qualità di vita di questi pazienti e contrastando nel breve termine la progressione della cardiomiopatia (23). Di recente uno studio multicentrico Italiano ha dimostrato in 17 pazienti in dialisi trattati per 36 mesi con agalsidasi un incremento, sia pure non significativo, della massa ventricolare sinistra; al contrario la massa ventricolare rimaneva stabile per tutto il periodo d'osservazione in 17 pazienti con trapianto renale, così come si stabilizzava la funzione del rene trapiantato in termini di *clearance* della creatinina. Inoltre nel gruppo dei pazienti dializzati sia la mortalità sia l'incidenza di eventi acuti cardiaci e cerebrovascolari sono risultate significativamente più elevate rispetto al gruppo dei pazienti trapiantati (24). I risultati preliminari di questi studi di *coorte* sembrano mostrare che il paziente in dialisi con malattia di Fabry e in terapia enzimatica sostitutiva, mantenga una prognosi severa, verosimilmente anche in considerazione dei fattori che, in tutti i pazienti sottoposti a dialisi, condizionano la morbilità e la mortalità cardiovascolare (24, 25). La migliore prognosi documentata nel paziente con trapianto renale, con sopravvivenza del paziente e dell'organo sovrapponibili o superiori a quella dei pazienti trapiantati per

altre patologie (26, 27), deve stimolare e incentivare ad eseguire tale trattamento sostitutivo il più precocemente possibile: non solo quando il paziente è già in dialisi, ma già nella fase di IRC avanzata. Solo così sarà possibile prevenire la severa morbilità e mortalità del paziente con malattia di Fabry in dialisi già in terapia enzimatica sostitutiva.

TEST DI VERIFICA

7) La terapia enzimatica sostitutiva si somministra:

- Dipende dal tipo di enzima alfa o beta
- Con qualunque enzima ogni 15 giorni
- I tempi dipendono dalla funzione renale
- Una volta alla settimana
- La dose si stabilisce in base all'età del paziente.

8) I dati in letteratura consigliano di iniziare la terapia enzimatica (nel maschio):

- Solo quando si osservano danni d'organo
- Precocemente per prevenire il danno
- Solo se compare ipertensione arteriosa
- Prima di aver definito la diagnosi
- Solo in presenza del dolore neuropatico.

9) Nei pazienti con trapianto renale:

- La terapia è controindicata ed inutile
- Occorre sempre continuare la terapia
- Vi sono gravi interferenze dell'enzima somministrato con i farmaci immunosoppressivi
- È necessario modificare lo schema immunosoppressivo
- La tolleranza alla terapia con enzima ricombinante è peggiore.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DOMICILIARE

Essendo la malattia di Fabry una malattia sistemica è frequente che il paziente con una nefropatia conclamata e in trattamento periodico ospedaliero con la terapia enzimatica sostitutiva, presenti diversi segni e sintomi legati all'interessamento di un altro organo. Conseguentemente la terapia ospedaliera con agalsidasi dovrà essere integrata da una terapia medica domiciliare conseguente alla presenza o no di segni e sintomi riferibili all'interessamento extrarenale della malattia di Fabry. Pertanto, in presenza di ipertensione sarà necessario introdurre una terapia antipertensiva preferibilmente con ACE-i o ARB; in presenza di una aritmia sarà raccomandata una terapia con farmaci antiaritmici; in presenza di alterazioni coagulative o di una trombofilia è indicata la terapia con antiaggre-

ganti piastrinici o con anticoagulanti, e così via per le altre eventuali patologie associate al danno renale da malattia di Fabry.

Ciò fa sì che il paziente affetto da malattia di Fabry e in Terapia Enzimatica Sostitutiva dovrà essere monitorato e controllato anche riguardo l'appropriatezza della terapia medica domiciliare.

APPENDICE:

Raccomandazioni e indicazioni per la diagnosi, il follow-up e il trattamento della nefropatia in corso di malattia di Fabry

Raccomandazione n. 1: indicatori di danno renale

- Controllo semestrale dell'esame delle urine e del sedimento urinario.
- Controllo semestrale di microalbuminuria e proteinuria delle 24 ore, azotemia, creatininemia, valutazione (stimata o misurata) del filtrato glomerulare, uricemia.
- Valutazione periodica dello stato clinico del paziente.

Raccomandazione n. 2: diagnosi di danno renale

- Biopsia renale in tutti i casi di comparsa di segni e sintomi di danno renale.
- Esame del frustolo sia alla microscopia ottica che elettronica.

Raccomandazione n. 3: indicazioni alla biopsia renale nella malattia di Fabry

- Nei maschi: è suggerita in presenza di segni renali in caso di presentazione atipica, mentre nei maschi con presentazione classica non è indispensabile.
- Nelle femmine: quando i segni renali siano la prima manifestazione della malattia.
- In tutti i casi: quando vi sia il sospetto di una doppia patologia.

Raccomandazione n. 4: controllo dell'ipertensione arteriosa

- Controllo mensile della pressione arteriosa.
- Iniziare con ACE-i o ARB in caso di persistenza di elevati valori pressori (in accordo con le Linee Guida OMS).
- Ripetere controllo cardiologico clinico e strumentale.

Raccomandazione n. 5: terapia enzimatica sostitutiva

- Iniziare agalsidase α alla dose di 0.2 mg/kg/2 settimane o agalsidase β alla dose di 1 mg/kg/2 settimane appena fatta diagnosi di nefropatia da malattia di Fabry.

- Monitorare indici di funzione renale e proteinuria.

Raccomandazione n. 6: terapia antiproteinurica

- In caso di persistenza di proteinuria superiore a 500 mg/24 ore dopo sei mesi di terapia enzimatica sostitutiva, introdurre ACE-i o ARB, anche se la pressione arteriosa rientra nei valori normali.
- Non modificare dose o formulazione di agalsidasi.

Raccomandazione n. 7: trapianto renale

- Favorire e incentivare il trapianto "preventivo" da vivente (non affetto) o da cadavere.
- Iscrivere il paziente in lista d'attesa per il trapianto già nella fase d'IRC.

RIASSUNTO

La nefropatia in corso di malattia di Fabry esordisce nei maschi in genere in età giovanile con la comparsa di microalbuminuria o proteinuria ed evolve rapidamente verso l'insufficienza renale terminale intorno alla 4a decade di vita. Il coinvolgimento renale rappresenta un evento decisivo nella storia naturale del paziente con malattia di Fabry poiché ne condiziona la morbilità e la mortalità. Anche nella femmina è possibile l'evoluzione del danno renale verso l'insufficienza renale cronica terminale e la dialisi; tuttavia, i dati al momento disponibili sembrano indicare un esordio più tardivo e una progressione più lenta della nefropatia nella femmina. Considerata quindi l'importanza del coinvolgimento renale nella malattia di Fabry è indispensabile stabilire anzitutto i criteri diagnostici del danno renale e quindi instaurare il follow-up clinico e biochimico della nefropatia di Fabry, allo scopo di definire lo stato funzionale renale del paziente, quando iniziare la terapia enzimatica sostitutiva, la risposta alla terapia enzimatica stessa, se associare altri farmaci in grado di rallentare la progressione della nefropatia e come e se modulare la terapia enzimatica in base alla risposta ottenuta. Scopo di questo lavoro è quello di definire alcune indicazioni relative alla diagnosi, al follow-up ed alla terapia maturate negli ultimi anni dopo l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng ME. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Ed., "The Metabolic Bases of Inherited Disease", 8th edition, vol. 3, New York, McGraw-Hill, 2001; 3733-74.
2. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 2): S139-43.
3. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 (3): 236-42.
4. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007; 9 (1): 34-45.
5. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146 (2): 77-86. Epub 2006 Dec 18.
6. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115 (3): e344-55. Epub 2005 Feb 15.
7. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8 (9): 539-48.
8. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1600-7. Epub 2008 Jan 5.
9. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62 (6): 1933-46.
10. Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008; 453: 329-38. Epub 2008 Sep 4.
11. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 767-76. Epub 2008 Mar 20.
12. 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.
13. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1547-57. Epub 2007 Apr 4.
14. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4 (7): 1167-76.
15. Warnock DG. Enzyme replacement therapy and Fabry kidney disease: *quo vadis?* *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1368-70. Epub 2007 Apr 11.
16. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2609-17. Epub 2007 Jul 26.
17. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2743-9.
18. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (2): 345-54. Epub 2005 Oct 4.
19. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G; European FOS Investigators. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006; 66 (2): 77-84.
20. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1576-83. Epub 2007 Apr 4.
21. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M.; International Fabry Outcome Survey Investigators. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 353-61. Epub 2008 Oct 31.
22. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2 (7): e598.
23. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kid Dis* 2005; 46 (1): 120-7.
24. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1628-35. Epub 2007 Dec 5.
25. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 7): 4-20.
26. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 69 (11): 2337-9.
27. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-5.