

# Update nella malattia di Fabry: dalla diagnosi alla gestione clinica

Prof.ssa **Cristina Chimenti**  
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche,  
Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

**© 2025 Clinical Practice**

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO

Anno VII | n. 01 | 2025

**Editore**

Clinical Network Srl

Via Gallarate, 106

20151 Milano

Tel. +39 02 3669 2890

redazione@clinicalnetwork.it

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)

ISSN 2785-3047 (Printed)

# Update nella malattia di Fabry: dalla diagnosi alla gestione clinica

## 1. Introduzione ad una patologia complessa

### 1.1 Inquadramento della malattia di Fabry

La malattia di Anderson-Fabry, così denominata in onore dei due dermatologi che la descrissero indipendentemente nel 1898, è più comunemente nota come malattia di Fabry (FD, *Fabry Disease*). È una **patologia genetica ereditaria da accumulo lisosomiale**, caratterizzata dall'**accumulo progressivo di glicosfingolipidi**, in particolare della globotriaosilceramide (Gb3) e della sua forma deacilata, la globotriaosilfingosina (lyso-Gb3), all'interno delle cellule di numerosi tessuti e organi<sup>1,2</sup>. Le cellule maggiormente coinvolte nella patogenesi della malattia includono le cellule endoteliali vascolari, i podociti, i cardiomiociti e le cellule muscolari lisce arteriose, oltre ad altri tipi cellulari presenti nei reni, nel sistema nervoso e in altri organi<sup>3</sup>. L'accumulo di GL3 e lyso-GL3 induce la produzione di citochine, l'attivazione della coagulazione e lo stress ossidativo<sup>4</sup>. Questo processo è il risultato di un **deficit parziale o completo dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal A)**, causato da mutazioni del gene GLA, situato sul braccio corto del cromosoma

X (Xq22.1)<sup>5</sup>. La **carezza enzimatica** determina un danno progressivo agli organi coinvolti, con l'insorgenza di complicanze potenzialmente letali e una ridotta aspettativa di vita<sup>6</sup>.

### 1.2 Epidemiologia

L'incidenza globale di FD è generalmente stimata tra 1 su 40.000 e 1 su 117.000 maschi nati vivi<sup>8</sup>. Complessivamente, la prevalenza della FD a esordio tardivo è 7-10 volte superiore rispetto alla forma classica<sup>9</sup>.

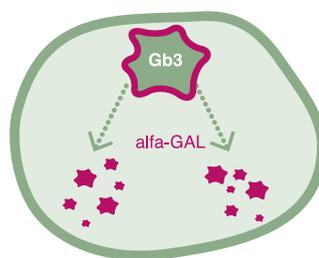
La stima accurata della prevalenza è complessa, data l'esistenza di numerose varianti classiche ed atipiche della malattia in tutto il mondo che rendono difficile stabilire quale sia la reale incidenza e frequenza della malattia<sup>1</sup>.

Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che **la stima potrebbe essere inferiore alla reale prevalenza della malattia** sulla popolazione. In Italia, uno studio condotto da Gragnaniello et al. (2021), ha analizzato un campione di 173.342 neonati, rilevando una variante del gene GLA in 22 maschi e una incidenza della FD di circa un caso ogni 7.879 neonati<sup>10</sup>. In assenza di una storia familiare dettagliata o in caso di varianti de novo, la diagnosi presintomatica di FD può essere ottenuta solo attraverso programmi di screening neonatale<sup>11</sup>.

#### BOX DI APPROFONDIMENTO

I lisosomi sono organelli delimitati da membrana che contengono da 50 a 60 idrolasi acide e svolgono una funzione assimilabile a un sistema digestivo cellulare. Quando uno di questi enzimi è assente o carente, il metabolismo lisosomiale viene compromesso, determinando l'accumulo di specifici metaboliti. (Vedi figura a lato). Le patologie causate da un deficit enzimatico lisosomiale sono definite malattie da accumulo lisosomiale (LSD, **Lysosomal Storage Diseases**). Poiché i lisosomi sono presenti nella maggior parte delle cellule dell'organismo, queste malattie si manifestano come patologie multisistemiche<sup>7</sup>

#### Normale degradazione di Gb3 da parte di alfa-GAL all'interno del lisoma



#### Accumulo dannoso di Gb3 all'interno del lisoma dovuto al deficit di alfa-GAL

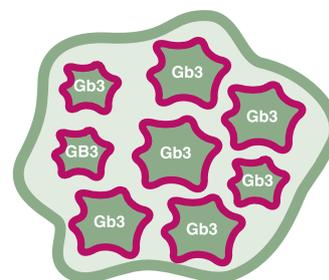


Figura 1. Accumulo lisosomiale di materiale non degradabile dovuto a un difetto nel catabolismo cellulare. L'alterata funzione lisosomiale determina la progressiva deposizione intracellulare di substrati, contribuendo alla patogenesi della malattia

### Trasmissione ereditaria della mutazione GLA (padre)



### Trasmissione ereditaria della mutazione GLA (madre)



Figura 2 Trasmissione ereditaria della mutazione GLA nel padre e nella madre

Il primo studio di **screening neonatale** è stato condotto proprio in Italia e ha documentato una elevata incidenza di 1 caso su 3.100 di neonati maschi, con un rapporto di 11:1 tra fenotipi ad insorgenza tardiva e fenotipi classici<sup>12</sup>. Altri studi hanno riportato incidenze variabili a seconda della popolazione analizzata. Lo studio thailandese di Chien, et al. (2012)<sup>13</sup> ha evidenziato un'incidenza ancora più elevata, pari a 1 su 875 neonati maschi (0,114%) e 1 su 399 neonati femmine (0,25%). Più recentemente, lo studio spagnolo di Colon, et al. (2017)<sup>14</sup> ha stimato una prevalenza di FD nei maschi di 1 su 7.575 (0,013%). Le differenze nei risultati tra i vari studi riflettono la diversità genetica delle popolazioni e sottolineano l'importanza di strategie di screening personalizzate in base al contesto geografico.

### 1.3 Trasmissione

Il difetto genetico responsabile della malattia è associato a **mutazioni del gene GLA**, localizzato sul cromosoma X, e **può essere trasmesso sia dagli uomini che dalle donne**<sup>15</sup>. Ad oggi, sono state identificate circa 1.000 varianti genetiche nelle regioni codificanti di GLA (Human Gene Mutation Database, <https://www.hgmd.cf.ac.uk/>), non tutte patogene, cioè associate sicuramente alla malattia. Poiché le femmine possiedono due copie di questo cromosoma, mentre i maschi ne hanno una sola, **la trasmissione della malattia segue un modello distinto tra i due sessi**<sup>15</sup>.

- Gli uomini portatori della mutazione trasmettono il gene alterato a tutte le figlie, ma non ai figli maschi
- Le donne portatrici hanno una probabilità del 50% di trasmettere la mutazione a ciascun figlio, durante ogni gravidanza, indipendentemente dal sesso (**Figura 2**).

### 1.4 L'importanza di una diagnosi precoce

La diagnosi di FD può risultare difficile a causa delle sue caratteristiche: **l'eterogeneità del quadro clinico e la complessità delle sue manifestazioni cliniche, i segni e sintomi aspecifici** e il fatto che si tratta di una malattia poco considerata<sup>16</sup>. Spesso la diagnosi di FD viene effettuata in ritardo, quando il danno causato dalla malattia è già irreversibile<sup>17</sup>. La diagnosi definitiva nei maschi emizigoti si basa sulla dimostrazione di un marcato deficit enzimatico, sia nella variante classica che in quelle ad insorgenza tardiva, confermata dal test genetico per l'individuazione della mutazione patogenetica. Nelle femmine eterozigoti, il dosaggio di  $\alpha$ -Gal A non è conclusivo, rendendo necessario il test genetico<sup>16</sup>. Il Lyso-Gb3 ematico è un marcatore utile e attendibile, ma nelle donne lo studio genetico rimane indispensabile<sup>18</sup>. La diagnosi prenatale è facilmente ottenibile con test genetico in DNA da villi coriali o liquido amniotico (colture cellulari di amniociti possono essere utilizzate per il dosaggio dell'attività enzimatica)<sup>1</sup>. L'analisi dell'albero genealogico e la consulenza genetica sono essenziali per i pazienti con malattia di FD, poiché i familiari potrebbero necessitare di test genetici per una corretta identificazione del rischio.

La **Figura 3** illustra l'algoritmo attualmente utilizzato per la diagnosi della FD. Lo **screening neonatale** e gli studi di screening sui **pazienti ad alto rischio** possono consentire una diagnosi precoce e, di conseguenza, l'inizio di un'efficace terapia di sostituzione enzimatica<sup>11</sup>. In particolare, lo sviluppo e l'estensione degli screening negli individui a rischio (pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra senza causa, malattia renale, ictus giovanile, malattie del sistema nervoso centrale) ha permesso di scoprire nuovi casi di FD<sup>19</sup>.

#### Clinical Practice

Solo per uso personale. Non è consentito nessun altro uso senza autorizzazione. © 2025 Clinical Practice. Tutti i diritti sono riservati.

## Update nella malattia di Fabry: dalla diagnosi alla gestione clinica

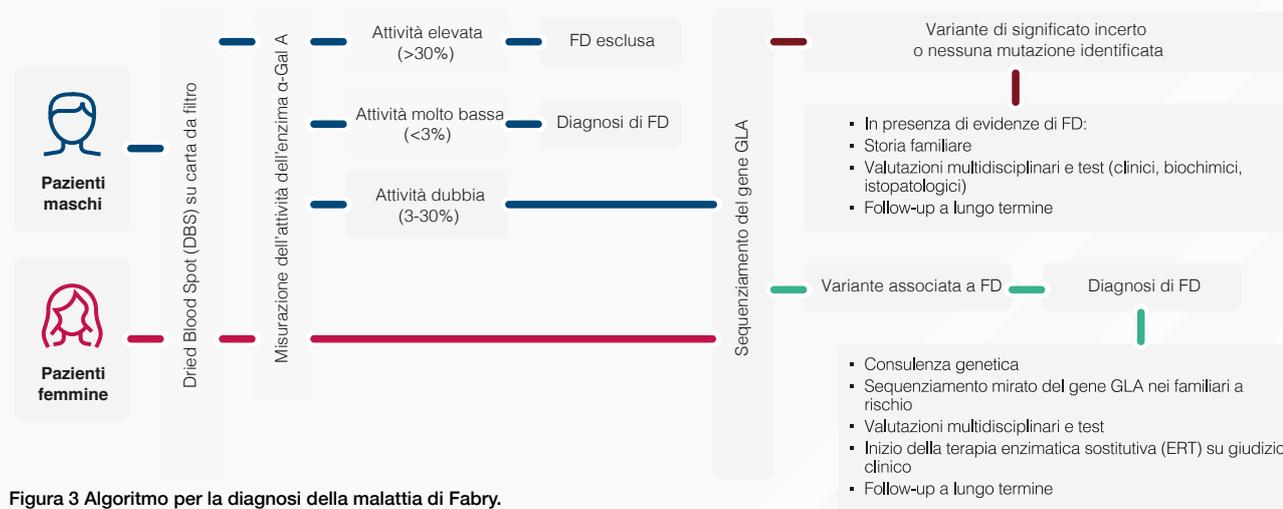


Figura 3 Algoritmo per la diagnosi della malattia di Fabry. Adattato da Amodio, 2022<sup>5</sup>

## 2. Manifestazioni cliniche e complicanze

Le manifestazioni cliniche della FD progrediscono lentamente, con esordio, gravità, età di insorgenza e decorso variabili, a seconda del sesso e del grado di deficit dell'enzima  $\alpha$ -Gal A<sup>5</sup>. La malattia colpisce sia le femmine che i maschi, ma, essendo una patologia X-linked, **i maschi presentano una manifestazione clinica più grave**<sup>20</sup>.

La FD può essere classificata in due principali fenotipi: classico e non classico (anche detto a esordio tardivo). I pazienti con la forma classica presentano un'attività di  $\alpha$ -Gal A gravemente ridotta o assente, con sintomi aspecifici che esordiscono fin dall'infanzia. Tra questi si riscontrano dolore neuropatico con bruciore agli arti inferiori e superiori, disturbi gastrointestinali, febbre ricorrente, ipoidrosi, ipoacusia, cornea verticillata (opacità corneale identificabile con esame a lampada a fessura) e angiocheratomi<sup>16,21</sup>.

Le ultime due manifestazioni sono considerate patognomoniche della malattia. Con il progredire della malattia, il coinvolgimento sistemico porta a manifestazioni conclamate, tra cui **insufficienza renale, ictus giovanile e ipertrofia ventricolare sinistra**<sup>22,23</sup>. La **forma a esordio tardivo**, la cui diagnosi può risultare ancora più complessa, è caratterizzata da un'attività enzimatica residua e sintomi prevalentemente confinati al cuore. In questi pazienti, la malattia può manifestarsi con una cardiomiopatia ipertrofica, che si presenta in diverse varianti, tra cui la forma ostruttiva, non ostruttiva e apicale<sup>22,23</sup>. L'ampio spettro clinico dei sintomi e delle complicanze è illustrato nella **Figura 4**. Il danno progressivo, organico e tissutale, associato alla malattia di Fabry può esitare in una riduzione significativa

dell'aspettativa di vita<sup>24</sup>. La sopravvivenza mediana in epoca precedente all'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva era di 50 anni nei maschi e di 70 anni nelle femmine, con una **riduzione di 20 anni e 15 anni** (rispettivamente) della **durata della vita rispetto alla popolazione generale**<sup>25,26</sup> (**Figura 5**).

### 2.1 Coinvolgimento cardiovascolare

Il cuore rappresenta **uno dei principali organi bersaglio** nella FD e riveste un'importanza cruciale per la sua frequenza<sup>27</sup>. L'accumulo di Gb3 che può essere rilevato già nell'infanzia e nell'adolescenza, interessa tutti gli stipti cellulari, inclusi i cardiomiociti, le cellule endoteliali e le fibrocellule muscolari lisce, con conseguente interessamento dell'endocardio, del miocardio, dei vasi intramurali e del tessuto di conduzione<sup>23,27,28</sup>. Il coinvolgimento cardiaco si manifesta prevalentemente con **ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) progressiva**, cardiomiopatia ipertrofica (HCM), fibrosi miocardica, insufficienza cardiaca e aritmie<sup>29</sup>. La LVH imita le caratteristiche morfologiche e cliniche della cardiomiopatia ipertrofica ed è associata a disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e a una frazione di eiezione conservata, che può ridursi nelle fasi avanzate della malattia<sup>30</sup>. È riscontrabile nel 50% dei pazienti maschi e nel 33% delle pazienti femmine affetti da FD<sup>31</sup>. Il coinvolgimento dei vasi intramurali determina modificazioni strutturali e funzionali, causando ischemia miocardica<sup>30,32</sup>.

Di conseguenza, si sviluppano fibrosi progressiva e anomalie della conduzione, con un aumentato rischio di aritmie ventricolari<sup>33</sup>. Il coinvolgimento del sistema cardiovascolare aumenta progressivamente con l'età, spesso più precoce nel maschio e più tardivo nelle femmine. Nella cosiddetta **variante cardiaca**

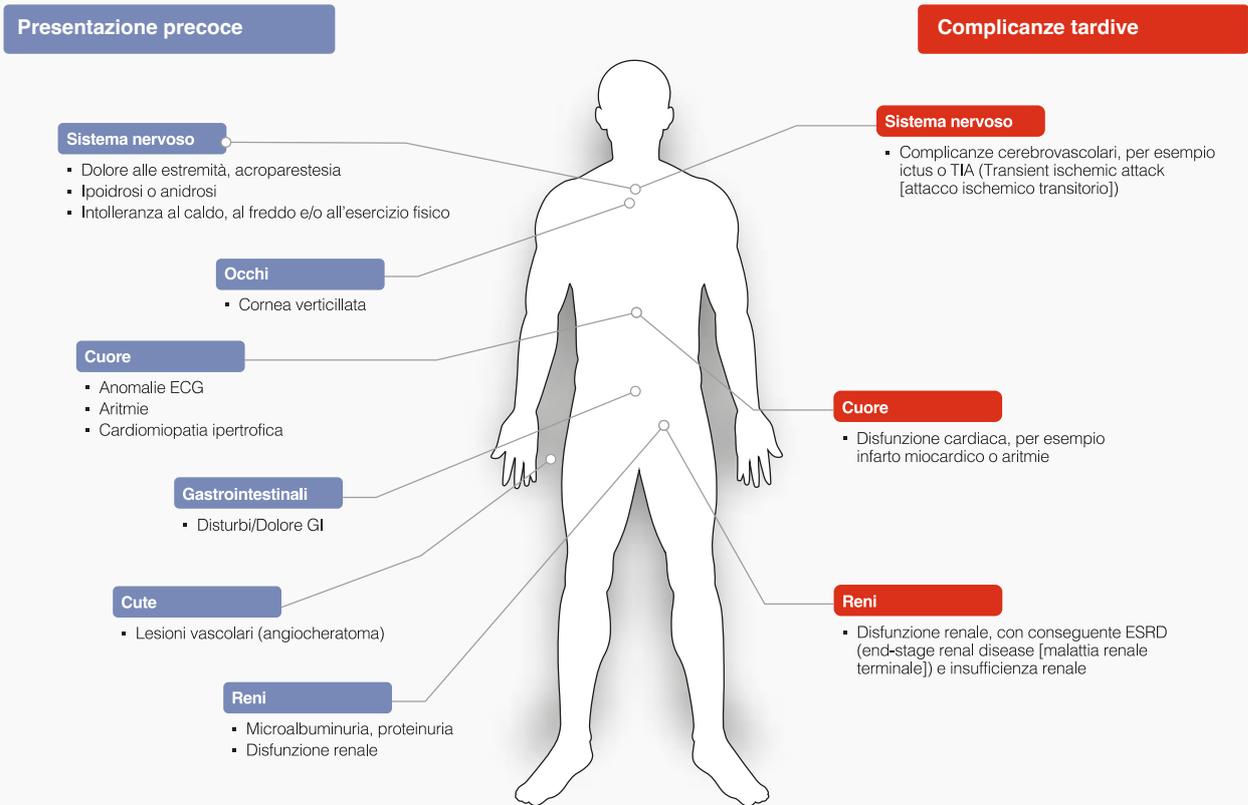


Figura 4 - Sintomatologia precoce e complicanze tardive della FD

della FD, il cuore può essere l'unico organo coinvolto, creando difficoltà diagnostiche, in particolare nella distinzione dalla cardiomiopatia ipertrofica<sup>30,34</sup>. Il coinvolgimento cardiaco nella malattia contribuisce a una riduzione dell'aspettativa di vita del paziente<sup>22,27,28,35</sup> rappresentando la principale causa di morte sia negli uomini emizigoti che nelle donne eterozigoti.

## 2.2 Coinvolgimento renale

Il danno renale è dovuto all'accumulo di glicosfingolipidi neutri, in gran parte Gb3, nelle cellule renali. Nei pazienti di sesso maschile con forma classica di FD, l'**albuminuria patologica**, definita da un rapporto albumina/creatinina urinaria > 30 mg/g (criterio diagnostico di malattia renale cronica - CKD - se persistente per oltre 3 mesi), tende a manifestarsi tra la seconda e la terza decade di vita.

Questo parametro rappresenta un fattore di rischio indipendente per la progressione della nefropatia, sia nei pazienti sottoposti a trattamento che in quelli non trattati<sup>1</sup>. L'albuminuria può aumentare progressivamente e associarsi a un quadro più ampio di proteinuria, fino a culminare, nelle fasi avanzate del-

la malattia, nell'**insufficienza renale terminale (ESRD)**<sup>36</sup>. La progressione della disfunzione renale rappresenta una delle cause di morbidità e mortalità prematura nella FD, soprattutto nei pazienti di sesso maschile, e può portare alla necessità di un trapianto renale<sup>37</sup>.

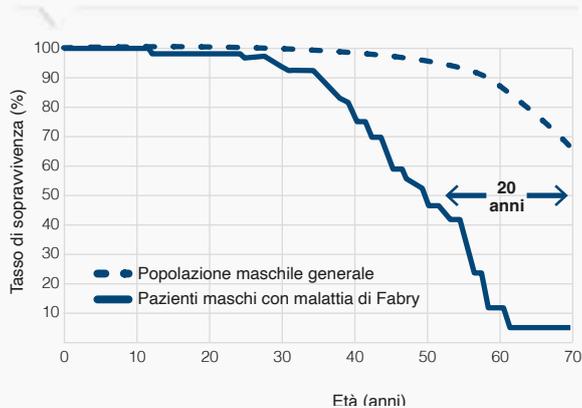
## 2.2 Coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico e Centrale

Le alterazioni del sistema nervoso periferico rappresentano una delle prime manifestazioni della FD con un'età media di insorgenza compresa tra i 9 e i 10 anni. La **neuropatia periferica** causa dolore all'estremità delle mani e dei piedi acroparestesie e disturbi gastrointestinali. Il dolore agli arti, spesso di tipo urente e persistente, tende a intensificarsi in seguito a sforzo fisico, stress o episodi febbrili. A causa della sua presentazione clinica, può essere erroneamente diagnosticato come malattia reumatica o artrite reumatoide giovanile. La vasculopatia del sistema nervoso centrale può portare a TIA o a veri e propri ictus. Questa complicanza, più tardiva rispetto alle precedenti, rappresenta una delle cause di ictus criptogenetico giovanile<sup>7</sup>.

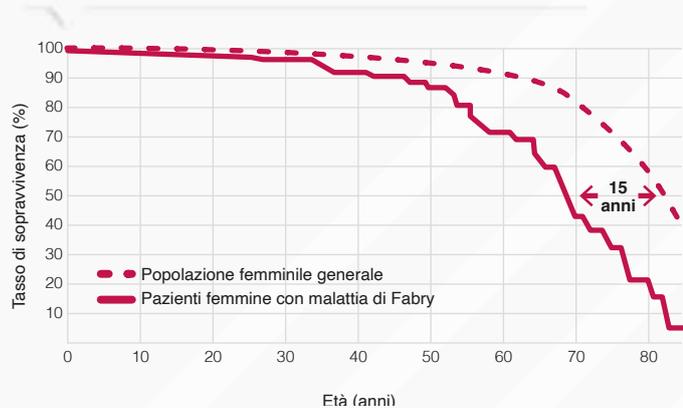
## Update nella malattia di Fabry: dalla diagnosi alla gestione clinica



**Sopravvivenza: pazienti maschi con malattia di Fabry**  
La sopravvivenza mediana nei maschi con malattia di Fabry è 50 anni, a rappresentare una riduzione di 20 anni nella durata della vita rispetto alla popolazione generale



**Sopravvivenza: pazienti femmine con malattia di Fabry**  
La sopravvivenza mediana nelle femmine con malattia di Fabry è 70 anni, a rappresentare una riduzione di 15 anni nella durata della vita rispetto alla popolazione generale



**Figura 5 - Impatto della Malattia di Fabry sulla durata media della vita utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per l'analisi della sopravvivenza**  
Adattato da: MacDermot KD et al. 2001<sup>25</sup>; MacDermot KD et al. 2001<sup>26</sup>;

## 3. Strategie Terapeutiche

Gli obiettivi terapeutici primari per la FD sono la riduzione dei sintomi per migliorare la qualità della vita, la prevenzione del coinvolgimento multiorgano e il rallentamento della progressione della malattia per aumentare l'aspettativa di vita<sup>38</sup>.

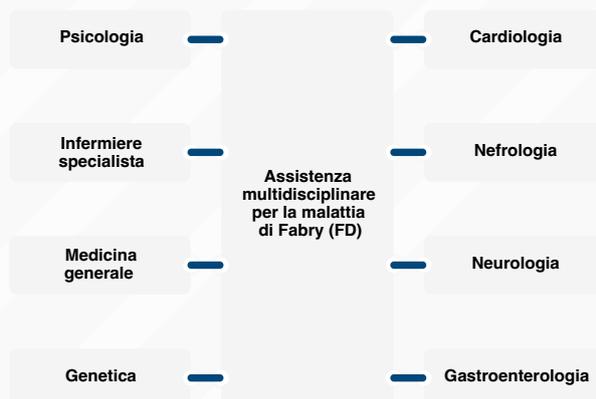
Fino alla fine degli anni '90, il trattamento della FD era essenzialmente palliativo e non agiva sulle cause della malattia<sup>5</sup>.

L'introduzione nel 2001 della terapia enzimatica sostitutiva (ERT, Enzyme Replacement Therapy) ha significativamente modificato il decorso della FD<sup>23</sup>. Negli ultimi anni sono state sviluppate ulteriori opzioni terapeutiche, tra cui le molecole chaperone e gli enzimi modificati (pegilati), mentre attualmente sono in corso studi clinici sulla terapia genica<sup>38</sup>.

### 3.1 Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

Il trattamento principale per la FD è la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), il cui obiettivo è sostituire l'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A carente nei pazienti<sup>39,40</sup>. Lo sviluppo della ERT è stato reso possibile grazie alla clonazione del gene GLA e all'analisi strutturale dell'enzima, che hanno consentito la produzione della  $\alpha$ -galattosidasi A umana ricombinante<sup>41</sup>. Dal 2001 sono disponibili commercialmente due formulazioni distinte di  $\alpha$ -Gal A ricombinante: l'agalsidasi  $\alpha$  (Replagal) e l'agalsidasi  $\beta$  (Fabrazyme)<sup>42,43</sup>. Entrambe contengono  $\alpha$ -galattosidasi A ricombinante, ma vengono prodotte con metodologie differenti e sono approvate per la somministrazione a dosaggi diversi.

Attualmente, sia gli studi basati sui dati dei registri internazionali sia le ricerche multicentriche hanno confermato che la ERT



**Figura 6 - Gestione Multidisciplinare nei pazienti con FD**  
Adattato da (Paim-Marques L, et al., 2022)<sup>57</sup>

può contribuire alla prevenzione, stabilizzazione o rallentamento della progressione del danno istologico e funzionale negli organi coinvolti<sup>23,28,44,45</sup>.

Gli studi clinici hanno dimostrato che il trattamento con agalsidasi  $\alpha$ , la prima molecola approvata in Europa, è sicuro ed efficace nel contrastare la patogenesi dei principali sintomi clinici della malattia<sup>46</sup>. Inoltre, i dati a lungo termine derivati dal *Fabry Outcome Survey* (FOS), un registro internazionale avviato nel 2001, indicano che il trattamento con agalsidasi  $\alpha$ , è in grado di rallentare il declino della funzione renale e la progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>47-50</sup>. La ERT può essere associata allo sviluppo di anticorpi anti-agalsidasi (ADA) e a reazioni correlate all'infusione (IRRs)<sup>51-52</sup>.

Studi clinici hanno riportato la presenza di ADA **nell'83%** dei

pazienti adulti trattati con **agalsidasi β** e nel **9,4%** dei pazienti maschi trattati con **agalsidasi α**. Inoltre, le IRRs si sono verificate nel **59%** dei pazienti trattati con **agalsidasi β** e nel **13,7%** di quelli trattati con **agalsidasi α**<sup>53</sup>. Sebbene non siano ancora state definite vere e proprie Linee Guida riguardo al momento ottimale per l'inizio della ERT nei pazienti con FD, vi è un consenso unanime nell'avviare il trattamento il più presto possibile in tutti i pazienti di sesso maschile e nelle femmine che presentano segni e sintomi di coinvolgimento d'organo<sup>54</sup>.

### 3.2 Altre Opzioni Terapeutiche

La **terapia chaperonica** (migalastat) è stata approvata per il trattamento della FD nell'Unione Europea nel 2016 e negli Stati Uniti nel 2018. Sebbene questa terapia offra una via di somministrazione orale più pratica e non sia soggetta allo sviluppo di ADA, il suo utilizzo è limitato a un sottogruppo di pazienti con mutazioni specifiche suscettibili al trattamento, presenti in circa il 35-50% dei pazienti affetti da FD<sup>45,53,55</sup>. Il trattamento con ERT dovrebbe essere associato, se indicato, a terapie di supporto per una gestione clinica ottimale delle complicanze renali, cardiache, neurologiche e di altri organi derivanti dal danno tissutale cronico indotto dalla FD<sup>22</sup>.

Tra gli interventi sullo stile di vita, la **terapia dietetica** rappresenta un supporto essenziale nella gestione di questi pazienti, soprattutto per il controllo dei disturbi gastrointestinali. Le evidenze cliniche suggeriscono che una **dieta Low-FODMAP**, a basso contenuto di Oligosaccaridi, Disaccaridi, Monosaccaridi e Polioli Fermentabili sia particolarmente efficace nel migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti con FD<sup>56</sup>. Data la complessità della FD, è essenziale la **collaborazione tra specialisti di diverse discipline** per una gestione integrata e personalizzata mirata all'inizio tempestivo di efficaci terapie specifiche<sup>57</sup> (Figura 6).

## 4. Importanza dell'aderenza nella Malattia di Fabry

L'esperienza del paziente con un farmaco dipende dall'equilibrio tra benefici percepiti, tollerabilità, praticità d'uso e accesso alla terapia. Un approccio che riduca gli effetti avversi e migliori la qualità della vita è essenziale per garantire un'adeguata aderenza e di conseguenza per ottimizzare gli esiti terapeutici. **L'aderenza è particolarmente complessa nelle malattie croniche**, dove la terapia richiede un impegno prolungato anche in assenza di sintomi acuti, con regimi spesso onerosi dal punto di vista logistico ed economico. **L'aderenza regolare alla terapia è cruciale per mantenere i benefici clinici delle ERT**. Le principali cause di interruzione includono la **percezione di scarsi benefici dall'ERT**, gli effetti collaterali, come vampate, brividi, senso di costrizione alla gola e alterazione del gusto oltre

a una **percezione di squilibrio tra il carico della terapia e i benefici attesi**. Nei pazienti con malattia di Fabry, interruzioni o somministrazioni irregolari possono ridurre l'efficacia del trattamento e compromettere i risultati a lungo termine determinando una riduzione della qualità della vita e una più rapida progressione della malattia<sup>58,59</sup>.

### 4.1 Percezione di efficacia

Diversi fattori possono influenzare la capacità e la motivazione dei pazienti a seguire il trattamento, soprattutto nel caso dei pazienti naïve. La percezione dell'efficacia della terapia ha un impatto significativo sull'aderenza. I pazienti che non percepiscono miglioramenti evidenti, o che ritengono i benefici limitati rispetto agli effetti collaterali, sono più inclini a interrompere il trattamento<sup>59</sup>.

La soddisfazione del paziente nei confronti del trattamento (oltre al più ampio concetto di soddisfazione per l'assistenza ricevuta) è stata associata ad una migliore aderenza e una compliance terapeutica. Studi condotti su diverse popolazioni di pazienti, tra cui quelli in trattamento per il dolore cronico, il diabete di tipo 2, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, la fibrosi cistica, la depressione e l'ipertensione, hanno evidenziato questa correlazione<sup>59</sup>.

Dato il legame tra la percezione dell'efficacia del trattamento e l'aderenza terapeutica, comprendere i fattori che i pazienti considerano per valutare l'efficacia di una terapia può aiutare i clinici a personalizzare meglio le interazioni con i pazienti, affrontando specificamente questi aspetti.

### 4.2 Tollerabilità e immunogenicità

La comparsa di effetti avversi o la preoccupazione per possibili reazioni indesiderate rappresentano una delle principali barriere all'aderenza al trattamento<sup>60</sup>.

Durante il trattamento con ERT è possibile l'insorgenza di reazioni avverse come malessere, brividi, febbre, tachicardia, ipertensione o ipotensione. Queste reazioni sono più frequenti nelle prime infusioni, ma tendono a ridursi nel tempo. L'uso di farmaci antipiretici e la riduzione della velocità di infusione si sono dimostrati efficaci nell'attenuare tali effetti, permettendo la prosecuzione della terapia. Con agalsidasi alfa, queste reazioni sono meno comuni, verificandosi in meno del 20% delle infusioni. Inoltre, risultano generalmente lievi e non compromettono la continuità del trattamento<sup>23</sup>.

Sebbene generalmente ben tollerata, la ERT può essere associata a eventi avversi, come le reazioni da infusione (*Infusion Associated Reactions*, IARs), che possono causare ritardi o interruzioni del trattamento o lo sviluppo di anticorpi antifarmaco (*Anti-Drug Antibodies*, ADAs), in grado di interferire con l'effi-

cacia della terapia e aggravare le IARs<sup>61</sup>. Lo sviluppo di ADA è un evento che può verificarsi in una percentuale compresa tra il 50% e l'88% dei pazienti, principalmente nei soggetti di sesso maschile con fenotipo classico. Gli ADA sono in grado di reagire sia con l'agalsidasi alfa che con l'agalsidasi beta, sebbene la loro prevalenza sia inferiore nei pazienti trattati con agalsidasi alfa<sup>23,44</sup>. Negli studi clinici, gli ADA sono stati rilevati nell'83% dei pazienti adulti trattati con agalsidasi beta e nel 9,4% dei pazienti di sesso maschile trattati con agalsidasi alfa<sup>53</sup>. Le IARs sono state segnalate nel 59% dei pazienti trattati con agalsidasi beta e nel 13,7% di quelli trattati con agalsidasi alfa<sup>53</sup>. La presenza di ADA e IARs può rendere necessaria una premedicazione e tempi di infusione più lunghi, aumentando il burden terapeutico dei pazienti con FD<sup>53</sup>. La presenza di anticorpi neutralizzanti è correlata a una ridotta efficacia della ERT, a livelli più elevati di liso-Gb3 sierico e a sintomi clinici più severi.

### 4.3 Premedicazione e impatto sul carico terapeutico

In una survey condotta su 280 pazienti con FD con l'obiettivo di valutare la loro esperienza con la ERT, uno degli aspetti esaminati è stato l'uso della premedicazione per prevenire o gestire le reazioni da infusione<sup>53</sup>.

I risultati mostrano che il 53% dei pazienti in trattamento attivo con ERT e il 66% di quelli che avevano ricevuto ERT in passato utilizzavano la premedicazione. Tuttavia, il 42% di questi pazienti ha riferito che l'uso di farmaci pretrattanti, come antistaminici e corticosteroidi, poteva prolungare la durata delle infusioni e rendere più complessa la gestione terapeutica, complicando il burden della malattia, con un potenziale impatto negativo sull'aderenza a lungo termine<sup>53</sup>.

### 4.4 Tempi di infusione e necessità di pretrattamenti

Anche la durata dell'infusione può influenzare significativamente l'aderenza al trattamento nei pazienti con FD. Agalsidasi alfa prevede un tempo di infusione di circa 40 minuti, mentre agalsidasi beta ha un'infusione iniziale significativamente più lunga, di almeno 4 ore (240 minuti), con una possibile riduzione progressiva fino a 90 minuti in base alla tolleranza del paziente. Lo studio di Mignani et al. (2024) ha dimostrato che una riduzione dei tempi di infusione migliora l'esperienza del paziente, la compliance terapeutica e la qualità della vita, senza compromettere la sicurezza o l'efficacia del trattamento<sup>62</sup>.

Questi risultati suggeriscono che infusioni più rapide, come quelle previste per agalsidasi alfa, potrebbero rappresentare un vantaggio per i pazienti, riducendo il carico terapeutico e facilitando la continuità della terapia<sup>53</sup>.

## 4.5 Vantaggi della terapia domiciliare

La disponibilità di un modello di assistenza domiciliare, costruito attorno alle esigenze del paziente e alle sue abitudini quotidiane, può favorire un miglioramento dell'aderenza al trattamento, riducendo il numero di interruzioni terapeutiche e garantendo una maggiore conformità alle dosi e al programma di somministrazione della terapia della FD<sup>63</sup>. Questo è quello che è stato dimostrato in uno studio multicentrico, osservazionale e longitudinale condotto su 85 pazienti italiani con FD che ha analizzato 4.269 infusioni, dimostrando che la somministrazione domiciliare della ERT migliora l'aderenza, riducendo le interruzioni terapeutiche e aumenta la conformità alle dosi e al calendario terapeutico<sup>63</sup>.

Dal 2008, in Italia, è stato implementato un programma di infusione domiciliare per i soggetti affetti da FD trattati con agalsidasi  $\alpha$ . Questo servizio è stato sviluppato per ridurre la necessità di frequenti spostamenti e ricoveri ospedalieri legati alla somministrazione periodica per via endovenosa della ERT. Simili programmi domiciliari sono stati sviluppati anche per la terapia con agalsidasi  $\beta$  e per pegunigalsidasi  $\alpha$ . Nel 2022, l'EMA ha approvato la somministrazione domiciliare di agalsidasi alfa, consentendo l'autoinfusione da parte del paziente, in presenza di un adulto responsabile, o la somministrazione da parte di un caregiver. Questa opzione, previa valutazione e raccomandazione del medico curante, rappresenta un ulteriore passo per facilitare l'accesso alla terapia e migliorare l'aderenza alla ERT.

### Messaggi chiave

- La malattia di Fabry è un grave disturbo multisistemico che esordisce nell'infanzia e segue un decorso cronico progressivo.
- Studi recenti hanno suggerito un'incidenza molto più elevata di quanto precedentemente stimato
- Il coinvolgimento cardiaco, l'insufficienza renale progressiva, e gli eventi cerebrovascolari sono le maggiori complicanze che riducono significativamente l'aspettativa di vita sia negli uomini che nelle donne
- La terapia enzimatica sostitutiva rimane il trattamento principale per modificare il decorso della malattia, con tre formulazioni attualmente approvate
- La terapia con  $\alpha$ -galattosidasi A umana prodotta mediante tecnologia genetica è sicura ed efficace

## Bibliografia

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22; 5:30.
2. Germain DP, Poenaru L. Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Apr 21;257(3):708-13.
3. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med.* 1973; 81:157-71.
4. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac Microvascular Pathology in Fabry Disease. *Circulation* 2009, 119, 2561-7.
5. Amodio F, Caiazza M, Monda E, et al. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules.* 2022 Oct 12;12(10):1460.
6. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61.
7. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Oct 11; 4:21.
8. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3733-74.
9. Yoo Fabry disease: current treatment and future perspective. *J Genet Med* 2023;20(1):6-14.
10. Gragnaniello V, Burlina AP, Polo G, et al. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. *Biomolecules.* 2021 Jun 27;11(7):951.
11. Gragnaniello V, Burlina AP, Commone A, et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. *Int J Neonatal Screen.* 2023 Jun 5;9(2):31.
12. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.*2006;79:31-40.
13. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, et al. Fabry disease: incidence of the common later-onset alpha-galactosidase A IVS4+919G-A mutation in Taiwanese newborns-superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med* 2012; 18:780-4.
14. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr.* 2017;176: 1075-81.
15. Viggiano E, Politano L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 17;22(14):7663.
16. Duro G, Anania M, Zizzo C, et al. Diagnosis of Fabry Disease Using Alpha-Galactosidase A Activity or LysoGb3 in Blood Fails to Identify Up to Two Thirds of Female Patients. *Int J Mol Sci.* 2024 May 9;25(10):5158.
17. Grünfeld, JP. How to improve the early diagnosis of Fabry's disease? *Kidney Int.* 2003, 64, 1136-7.
18. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2017 Jan-Feb;120(1-2):57-61.
19. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Jun 22; 16:551-8.
20. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2020 Sep;43 (5):908-21.
21. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009 Nov;11(11):790-6
22. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-27.
23. Feriozzi S, Chimenti C, Reisin RC. Updated Evaluation of Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients with Fabry Disease: Insights from Real-World Data. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Apr 3; 18:1083-1101.
24. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010 Sep;103(9):641-59.
25. MacDermot, KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J. Med. Genet.* 2001, 38:750-60.
26. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769-807.
27. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jul;12(7 Pt 1):1230-42.
28. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: Data from the Fabry Registry. *J. Med. Genet.*2016, 53, 495-502.
29. Frustaci A, Verardo R, Magnocavallo M, Frustaci E, Russo MA, Chimenti C. Fabry Cardiomyopathy: Myocardial Fibrosis, Inflammation, and Down-Regulation of Mannose-6-Phosphate Receptors Cause Low Accessibility to Enzyme Replacement Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2025 Feb 8: e036815.
30. Chimenti C, Hamdani N, Boontje NM, et al. Myofilament degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. *Am J Pathol.* 2008 Jun;172(6):1482-90.
31. Yousef Z, Elliott P, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. *Eur. Hear. J.* 2012, 34, 802-8.
32. Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative Myocardial Perfusion in Fabry Disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2019, 12, e008872.
33. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. *Cryp-*

### Clinical Practice

Solo per uso personale. Non è consentito nessun altro uso senza autorizzazione.  
© 2025 Clinical Practice. Tutti i diritti sono riservati.

## Update nella malattia di Fabry: dalla diagnosi alla gestione clinica

togenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007 Sep 18;116(12): e350.

34. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Aug;8(4):799-805.

35. Doherty D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *Journal of Medical Genetics* 2018; 55:261-8.

36. Najafian B, Savarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury a globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; 79:663-70.

37. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):713-20.

38. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: Established and Emerging Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Feb 20;16(2):320.

39. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 18;138(4):338-46.

40. Germain DP, Fouilloux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):107-17.

41. Desnick R, Schuchman E. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nat Rev Genet*. 2002 Dec; 3 (12): 954-66.

42. Replagal. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.

43. Fabrazyme. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.

44. Arakawa MS, Yoshinori I, Hiromichi O, et al. Safety and Tolerability of a Shorter Agalsidase Beta Infusion Time in Fabry Disease Patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2024; vol. 40:101122.

45. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;22(1):206.

46. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):9-16.

47. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry outcome survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015; 3: 21-7.

48. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015;10:125.

49. Ramaswami U, Beck M, D. Hughes D, C. et al. Cardio-renal outcomes with long-term Agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a 10-year Fabry outcome survey (FOS) analysis. *Drug Des. Devel. Ther*. 2019; 13: 3705-15.

50. Cybulla M, Nicholls K, Feriozzi, S, et al., Renoprotective Effect of Agalsidase Alfa: A Long-Term Follow-Up of Patients with Fabry Disease. *J. Clin. Med*. 2022: 11.

51. Inci A., Ezgü F.S., Tümer L. Advances in Immune Tolerance Induction in Enzyme Replacement Therapy. *Paediatric Drugs*, 2024; 26: 287-308.

52. Mignani R, Americo C, Aucella F, et al. Reducing agalsidase beta infusion time in Fabry patients: low incidence of antibody formation and infusion-associated reactions in an Italian multicenter study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19: 38.

53. Berry L, Walter J, Johnson J, et al. Patient-reported experience with Fabry disease and its management in the real-world setting: results from a double-blind, cross-sectional survey of 280 respondents. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Apr 11;19(1):153.

54. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, et al; FOS Study Group. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 3; 14:2149-58.

55. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288-96.

56. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, de Bortoli N, Mosca M, Marchi S, Rossi A. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020 Jan 4;12(1):148.

57. Paim-Marques L, de Oliveira RJ, Appenzeller S. Multidisciplinary Management of Fabry Disease: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2022 Mar 10; 15:485-95.

58. Karaca C, Dincer MT, Ozcan SG, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on Fabry Disease Patients: an examination of Mood Status, Therapy Adherence, and COVID-19 infection. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Sep 5;17(1):338.

59. Volpicelli Leonard K, Robertson C, et al. Perceived Treatment Satisfaction and Effectiveness Facilitators Among Patients With Chronic Health Conditions: A Self-Reported Survey. *Interact J Med Res*. 2020 Mar 6;9(1):e13029.

60. Baryakova TH, Pogostin BH, Lange R, et al. Patient Adherence in Enzyme Replacement Therapy: Challenges and Strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 22, n. 5, 2023, pp. 387-409.

61. Bashorum L, McCaughey G, Evans O, et al. Burden associated with Fabry disease and its treatment in 12-15 year olds: results from a European survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 15;17(1):266.

62. Mignani R, Americo C, Aucella F, et al. Reducing agalsidase beta infusion time in Fabry patients: low incidence of antibody formation and infusion-associated reactions in an Italian multicenter study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Feb 2;19(1):38.

63. Concolino D, Amico L, Cappellini MD, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jun 22; 12:85-91.

Si ringrazia Takeda Italia S.p.A.  
per il contributo incondizionato

