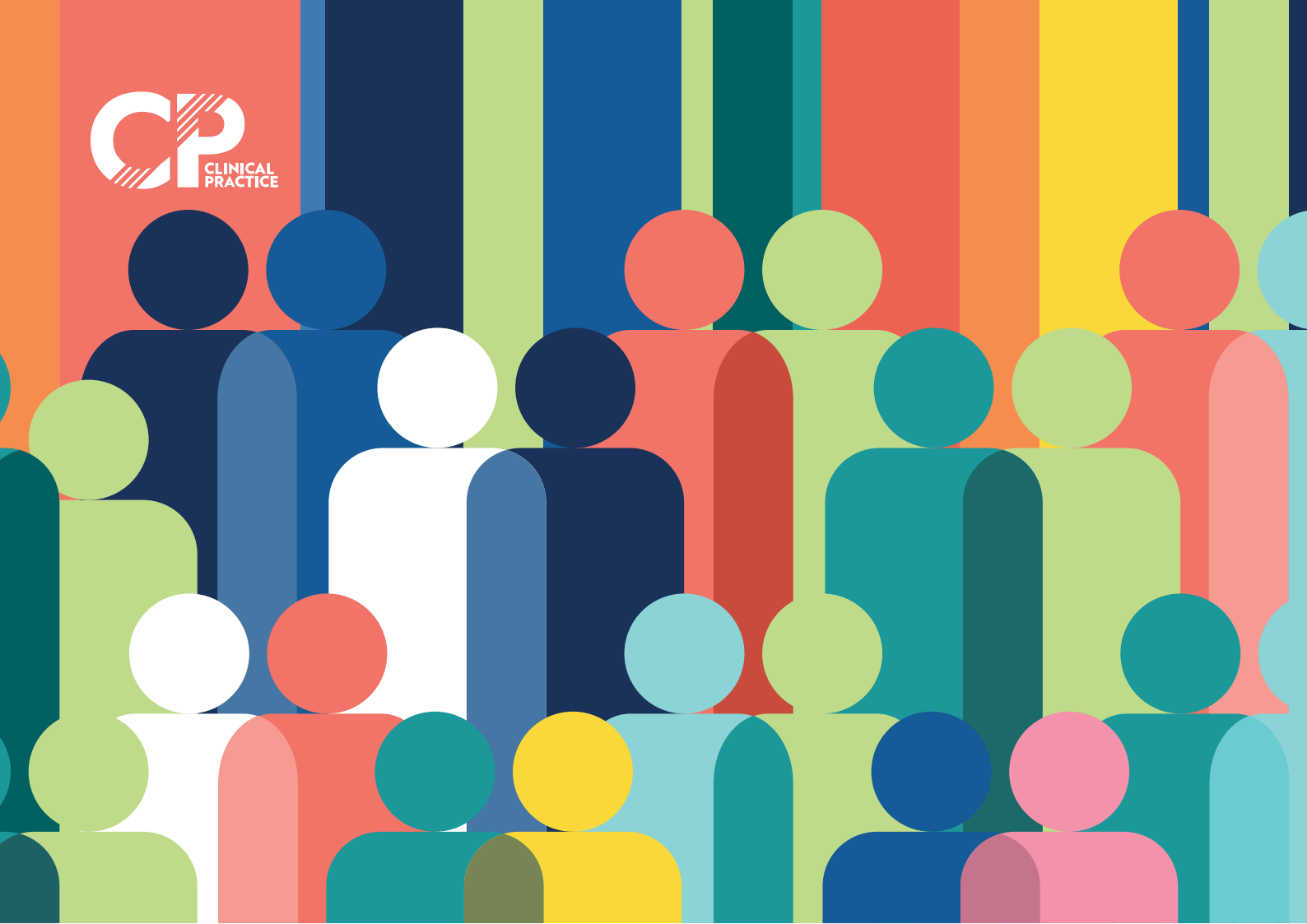




Malattia di Fabry: aspetti dalla patogenesi e della gestione terapeutica emersi dal Progetto FORWARD

Sandro Feriozzi¹, Andrea Matucci², Francesca Graziani³, Leonardo Caroti⁴ e il gruppo FORWARD*

1. Unità di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, 00128 Roma

2. Unità di Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, 50134 Firenze

3. Unità operativa di Diagnostica Cardiologica non Invasiva Dip. CUORE, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS Roma

4. SOD Nefrologia, dialisi e trapianto, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, 50134 Firenze

Corrispondenza:

Sandro Feriozzi, e-mail: sandro.feriozzi@gmail.com

** I membri del Gruppo FORWARD sono indicati al termine dell'articolo.*

Indice

1. Introduzione	3
2. Il ruolo dell'agialopatia e le altre vie patogenetiche nella progressione del danno d'organo nella malattia di Fabry	4
3. Gli ADA nella terapia della malattia di Fabry	5
4. La diagnosi precoce: campanelli d'allarme	6
5. Vantaggi della terapia domiciliare	7
6. Survey Fabry Care: dalla diagnosi alla presa in carico. Quali criticità superare?	8
Conclusioni	9
Bibliografia	10

© 2026 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO

Anno VIII | n. 02 | 2026

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)

Malattia di Fabry: aspetti dalla patogenesi e della gestione terapeutica emersi dal Progetto FORWARD

1. Introduzione

La malattia di Fabry (*Fabry Disease*, FD) è una rara patologia da accumulo lisosomiale, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, causata da mutazioni del gene della galattosidasi- α (GLA), che comportano un'assenza o una riduzione dell'attività dell'enzima α -galattosidasi A (α -AGAL). La carenza di tale enzima determina un progressivo accumulo all'interno dei lisosomi di glicosfingolipidi, quali il globotriaosilceramide (Gb_3) e la sua forma deacilata, la globotriaosilsfingosina (lyso-Gb_3), con conseguenti alterazioni funzionali cellulari.¹ Il progressivo accumulo intracellulare di Gb_3 è responsabile dell'attivazione di pathways pro-infiammatori, responsabili a loro volta di indurre processi pro-fibrotici, contribuendo allo sviluppo di una malattia multi-sistemica con danno a carico di organi vitali come cuore, rene e cervello.²

Infatti, pur configurandosi come una malattia sistemica, gli esiti clinici principali sono riconducibili soprattutto al progressivo interessamento dell'apparato renale, cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.¹

Il coinvolgimento cardiaco, caratterizzato principalmente dalla cardiomiopatia ipertrofica e dalla comparsa di aritmie cardiache, rappresenta uno dei principali determinanti prognostici negativi. Del resto, anche la progressione dell'insufficienza renale ed il verificarsi di eventi cerebrovascolari ricorrenti condizionano in modo significativo la qualità di vita (QoL) e l'aspettativa di vita dei pazienti.³

Oltre alle principali manifestazioni a carico di cuore, rene e sistema nervoso centrale, la FD si associa a un ampio spettro di altre manifestazioni multi-sistemiche, che contribuiscono in modo significativo al burden clinico complessivo della malattia.^{4,5} (**Figura 1**)

Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza della FD è stimata tra 1 caso ogni 40.000-170.000 nati vivi.⁶ Tali stime sono state messe in discussione da studi di screening neonatale e in gruppi ad alto rischio, che riportano frequenze decisamente più elevate e confermano come la patologia rimanga tuttora largamente sottodiagnosticata a causa della sua eterogeneità clinica.⁷ La malattia può essere suddivisa in un fenotipo classico severo in assenza di attività enzimatica residua e in un fenotipo non classico generalmente più lieve.

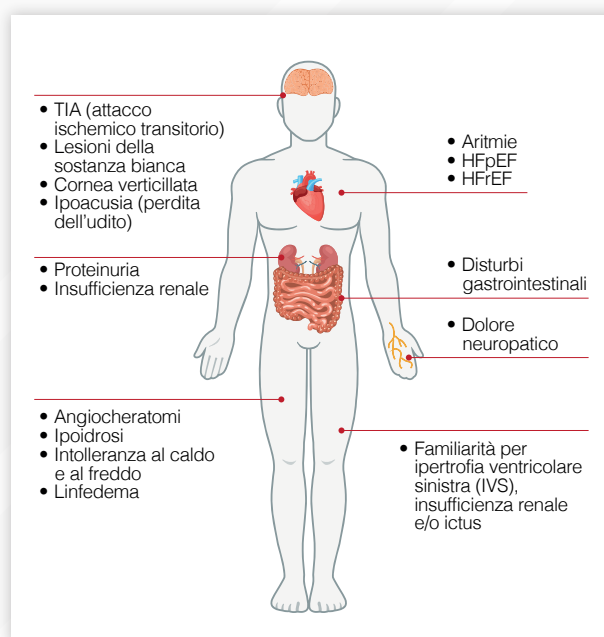


Figura 1. Principali manifestazioni cliniche della malattia di Fabry. Coinvolgimento multisistemico della FD con interessamento del sistema nervoso centrale e periferico, dell'apparato cardiovascolare, renale, gastrointestinale, cutaneo e sensoriale.

La FD non classica, definita anche a esordio tardivo o atipica, è caratterizzata da un decorso clinico variabile, nella quale i pazienti presentano generalmente un minore coinvolgimento sistemico, di minore severità con manifestazioni di malattia che possono essere limitate a un singolo organo.⁸

I pazienti di sesso maschile, spesso caratterizzati da un fenotipo classico a causa di un'attività dell'enzima GLA assente o minima, sviluppano tipicamente sintomi a esordio precoce, a differenza dei maschi con forma non classica, caratterizzata da un'attività residua di GLA con un quadro clinico più lieve ed a esordio tardivo.⁹ Al contrario, le pazienti di sesso femminile eterozigoti per mutazioni del gene GLA possono presentare un ampio spettro di manifestazioni cliniche o rimanere completamente asintomatiche.⁹

Questa diversità di quadri clinici dipende dal fatto che l'inattivazione del cromosoma X avviene con modalità asimmetriche (*skewed inactivation*), ovvero la percentuale del cromosoma con il gene mutato può essere diversa, nelle singole pazienti, rispetto al cromosoma sano, contribuendo a determinare il fenotipo.¹⁰

La terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT), disponibile da oltre vent'anni, ha rappresentato un punto di svolta nella gestione dei pazienti affetti da FD, contribuendo in modo sostanziale a migliorare l'evoluzione clinica e la prognosi dei pazienti. Attualmente sono disponibili formulazioni enzimatiche somministrate per infusione endovenosa a cadenza quindicinale. Si distinguono, infatti, l'agalsidasi alfa, prodotta in linee cellulari umane, e somministrata alla dose di 0,2 mg/kg di peso corporeo e l'agalsidasi beta, prodotta in colture cellulari di ovaio di criceto cinese e impiegata alla dose di 1 mg/kg di peso corporeo.¹¹

Più recentemente è disponibile una ulteriore formulazione enzimatica quale la pegunigalsidasi-alfa, costituita da due molecole alfa legate in maniera covalente associate polietilenglicole (PEG), e prodotta utilizzando cellule vegetali di tabacco.

Oltre alla ERT, per i pazienti con FD è disponibile la terapia orale "chaperonica" con Migalstat sebbene limitata ai pazienti portatori di mutazioni suscettibili, mentre studi clinici di terapia genica sono attualmente in corso.¹²⁻¹⁴

È opportuno ricordare che in assenza di trattamento, l'aspettativa di vita nelle donne e negli uomini risulta ridotta rispettivamente di circa 10 e 20 anni.¹⁵

Per analizzare le caratteristiche della FD, Axenso ECM, con il contributo non condizionante di Takeda, ha sviluppato nel 2025 il Progetto *FORWARD Fabry Outcomes, Research, Work & Advanced Real-world*, un percorso comunicazionale ECM strutturato, articolato in due eventi, uno residenziale e uno online.

L'iniziativa ha coinvolto un gruppo multidisciplinare di 22 esperti italiani afferenti alle aree della cardiologia, nefrologia, medicina interna e immunoallergologia, con l'obiettivo di fornire un inquadramento complessivo e integrato della gestione della malattia, in linea con la natura multi-sistemica della FD.

Nel corso degli eventi è stata condotta una survey finalizzata ad ottenere una fotografia aggiornata della gestione della FD in diversi Centri italiani; inoltre, è stato realizzato un lavoro a gruppi mediante la metodologia "metaplan" ed è stato richiesto ai partecipanti di condividere e descrivere casi clinici rappresentativi. Il confronto si è concentrato, in particolare, sugli aspetti fisiopatologici emergenti, sulle implicazioni immunologiche della ERT e su specifiche criticità organizzative del percorso diagnostico-terapeutico.

Il presente articolo si propone di delineare una sintesi ragio-

nata delle evidenze cliniche, fisiopatologiche e organizzative emerse dal confronto multidisciplinare, focalizzandosi sulle principali criticità e sulle aree a maggiore impatto per l'ottimizzazione della gestione della FD. Tali tematiche sono state integrate da un'analisi critica della letteratura scientifica di riferimento, al fine di contestualizzare le evidenze emerse e rafforzarne l'interpretazione alla luce dei dati più recenti disponibili.

2. Il ruolo dell'agialopatia e le altre vie patogenetiche nella progressione del danno d'organo nella malattia di Fabry

La patogenesi della FD è tradizionalmente attribuita al deficit di α -AGAL con conseguente accumulo lisosomiale di Gb₃ e compromissione delle funzioni lisosomiali stesse. Tuttavia, evidenze crescenti indicano che ulteriori fattori patogenetici possano contribuire allo sviluppo e alla progressione della malattia.¹⁶⁻²⁰

Sebbene l'accumulo lisosomiale di Gb₃ rappresenti un evento patogenetico centrale, non appare sufficiente, da solo, a spiegare la complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche osservate nei pazienti. L'accumulo intracellulare di Gb₃ attiva, infatti una rete di pathways interconnessi - tra cui infiammazione, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale ed endoteliale, alterazione dell'autofagia e del metabolismo energetico - che contribuiscono in modo autonomo e progressivo al danno d'organo.^{21,22} (**Figura 2**) Nel

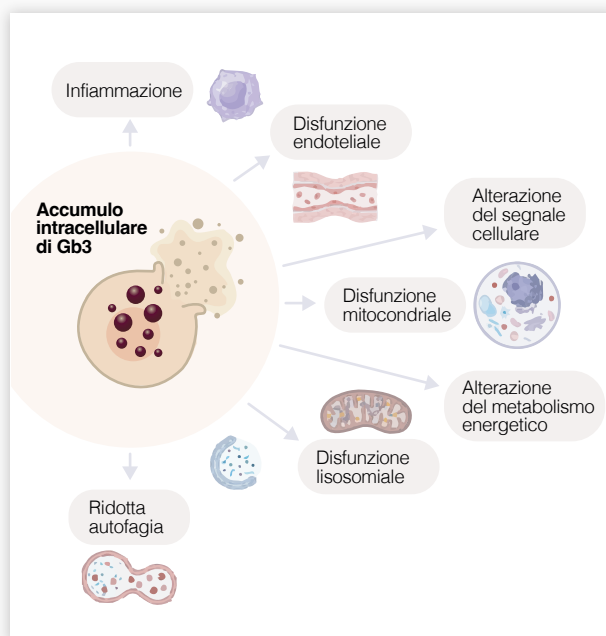


Figura 2. Rappresentazione schematica dei principali meccanismi cellulari coinvolti nella FD.

Figura rielaborata da Thomson SE, 2025²²

corso del Progetto FORWARD è stato discusso il concetto di agalopatia, inteso come modello interpretativo di disfunzione dell' α -AGAL associata ad alterazioni della proteostasi cellulare. In linea con quanto recentemente descritto in letteratura, alcune varianti missenso dell' α -AGAL possono determinare un "misfolding" proteico e ritenzione intracellulare nel reticolo endoplasmatico della proteina stessa, con conseguente attivazione dello stress del reticolo endoplasmatico e della *unfolded protein response* (UPR), fenomeni che possono contribuire a processi di infiammazione, apoptosi e disfunzione cellulare.²

Tali osservazioni hanno portato alla proposta del concetto di "AGALopathy", secondo cui il danno cellulare in corso di FD deriverebbe non solo dal deficit enzimatico e dall'accumulo lisosomiale di Gb₃, ma anche da un'alterazione primaria della proteostasi legata alla ritenzione e al "misprocessing" della proteina mutata.²³ Questo modello suggerisce l'esistenza di meccanismi patogenetici almeno in parte indipendenti dall'accumulo lisosomiale, e potenzialmente rilevanti soprattutto nelle forme non classiche della malattia. È da considerare anche che una parte della proteina mutata può sfuggire al sistema reticolo-endoteliale ed essere immessa in circolo seppur in quantità ridotta. Pertanto, i meccanismi patogenetici associati alla UPR possono, in alcune mutazioni, coesistere con le alterazioni dovute alla deposizione di lyso-Gb₃.²³

In ambito nefrologico, il podocita rappresenta un bersaglio cruciale del danno nella FD. Evidenze istopatologiche hanno dimostrato che la frazione del citoplasma podocitario occupata da Gb₃ aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo un plateau relativamente precoce; tuttavia, tale stabilizzazione del carico lisosomiale non si accompagna a un arresto del danno cellulare. Al contrario, i marcatori di stress podocitario e la perdita di podociti continuano a progredire nel tempo, con comparsa di podocituria e successiva evoluzione della nefropatia.²⁴

Un ulteriore meccanismo patogenetico è rappresentato dal danno tubulo-interstiziale. La deposizione di Gb₃ determina nelle cellule epiteliali la trasformazione in cellule mesenchimali, ovvero miofibroblasti. Queste cellule hanno la capacità di secernere citochine sia infiammatorie che fibrosanti e possono inoltre migrare sino ai vasi e ai glomeruli. Il risultato finale è la progressiva fibrosi del tessuto renale. Nello studio delle biopsie renali dei pazienti Fabry non è inusuale osservare quadri istologici caratterizzati prevalentemente da componenti infiammatorie e fibrotiche tubulo-interstiziali, non sempre accompagnate dai reperti glomerulari significativi.²⁵

Tali evidenze sui possibili meccanismi patogenetici di danno renale sono in accordo con l'ipotesi di meccanismi di danno non esclusivamente substrato-dipendenti e possono contribuire a spiegare alcune difficoltà diagnostiche.⁴

Questi dati suggeriscono che, nelle fasi più avanzate della malattia, meccanismi patogenetici diversi dal solo accumulo di Gb₃ possano contribuire in modo significativo alla progressione del danno d'organo. Ciò evidenzia l'importanza di una comprensione integrata dei pathways coinvolti, al fine di migliorare l'inquadramento clinico e la gestione complessiva della patologia.

L'importanza dei meccanismi di stress cellulare è stata ulteriormente rafforzata dalla discussione multidisciplinare emersa nel corso della sessione mattutina, nella quale è stata sottolineata la persistente difficoltà nel definire una correlazione genotipo-fenotipo univoca in una malattia clinicamente così eterogenea. È stato sottolineato come la fisiopatologia della FD non possa essere ricondotta esclusivamente all'accumulo lisosomiale di Gb₃ o alla semplice instabilità enzimatica, ma coinvolga l'attivazione di pathways patogenetici ulteriori, in parte condivisi con altre patologie microvascolari cerebrali. Tali meccanismi potrebbero contribuire a spiegare alcuni aspetti neurologici ancora non completamente chiariti. Nel complesso, è emersa la necessità di superare una visione esclusivamente "storage-centrica" della malattia, riconoscendone la natura fisiopatologica più complessa e multifattoriale.

3. Gli ADA nella terapia della malattia di Fabry

Un tema ampiamente dibattuto sia nel corso della sessione dedicata all'immunogenicità e nel successivo confronto multidisciplinare riguarda il ruolo degli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) nei confronti della ERT. È stato dimostrato che circa il 40-70% dei pazienti maschi affetti da FD nella forma classica sviluppa anticorpi IgG anti- α -galattosidasi A durante il trattamento con ERT; la formazione di ADA è stata tuttavia descritta anche nelle pazienti di sesso femminile e in soggetti con forme non classiche della malattia.²⁶ La presenza degli ADA è risultata associata a una ridotta efficacia della ERT con potenziale impatto negativo sugli outcome clinici nei pazienti che li sviluppano.^{27,28}

Gli ADA possono essere distinti in anticorpi neutralizzanti, in grado di interferire con il legame recettoriale e di inibire l'attività enzimatica, ed anticorpi "clearanti", cioè capaci di aumentare la clearance dell'enzima, con conseguente interferenza sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'enzima. È stato dimostrato che l'inibizione dell'ERT mediata dagli ADA si associa a livelli più elevati di lyso-Gb₃, maggiore severità clinica (*Mainz Severity Score Index*, MSSI) in particolare nei pazienti maschi con FD nei quali la produzione di ADA risulta essere maggiore.²⁷

Il ruolo degli ADA con attività neutralizzante è stato messo in luce anche nello studio di Lenders et al, (J Am Soc Ne-

phrol, 2018) nel quale si dimostrava che dopo otto anni di ERT la riduzione media del lyso-Gb₃ risultava strettamente correlata al grado di inibizione anticorpale dell'enzima, con una diminuzione del 25% nei pazienti con minore inibizione rispetto all'8% nei soggetti con maggiore attività neutralizzante degli ADA.²⁸

Del resto, gli ADA neutralizzanti determinano un'inibizione dell'enzima infuso già nel corso dell'infusione, compromettendo sia l'uptake endoteliale dell'enzima sia la sua attività enzimatica a livello intracellulare.²⁸⁻³⁰

Per quanto concerne il potenziale immunogenico delle ERT è da sottolineare come le modalità di sintesi, in particolare dalla linea cellulare impiegata per l'espressione dell'enzima ricombinante, sia uno dei fattori determinanti. Infatti, sebbene la sequenza primaria aminoacidica di tutte le ERT approvate riproduca fedelmente quella dell' α -galattosidasi A umana nativa, le differenze nei "pattern" di glicosilazione post-traduzionale rappresentano un determinante rilevante del profilo immunogenico delle diverse formulazioni.²⁶

L'agalsidasi alfa, prodotta in fibroblasti umani, presenta una glicosilazione analoga a quella dell'enzima endogeno; l'agalsidasi beta, ottenuta da cellule ovariche di criceto cinese, contiene residui di acido N-glicolilneuraminico (NGNA), una sialilazione diversa da ciò che è presente sulla proteina nativa umana condizionate un "folding" diverso e nel complesso un potenziale maggiore di immunogenicità.²⁶ Anche la pegunigalsidasi alfa può indurre la formazione di ADA, fenomeno in parte correlato sia al profilo di glicosilazione non umano sia alla componente PEG; in un'ampia coorte internazionale di pazienti con FD, la positività agli ADA è stata riportata in circa il 30% dei soggetti trattati.³²

Un aspetto clinicamente rilevante è rappresentato dalla cross-reattività degli ADA: anticorpi diretti contro agalsidasi alfa o beta possono riconoscere reciprocamente le due molecole ed anche pegunigalsidasi alfa, seppur con affinità variabile.³¹⁻³³

Per tale motivo lo switch terapeutico tra le due formulazioni di agalsidasi non garantisce necessariamente il superamento dell'immunogenicità mediata dagli ADA e può determinare risposte eterogenee, includendo in alcuni pazienti un incremento dei titoli anticorpali.³¹ Tali osservazioni suggeriscono che il cambio di molecola debba essere valutato con cautela e accompagnato da un attento monitoraggio clinico, immunologico e farmacocinetico.

È noto che la formazione di ADA si associa a lo sviluppo di reazioni infusionali (*infusion-related reactions*, IRRs) oltre alla riduzione dell'efficacia della ERT, sebbene in una parte dei pazienti che sviluppano ADA non si osservino outcome clinicamente negativi almeno a breve termine.²⁶

Alla luce di queste evidenze, la valutazione immunologica del paziente assume un ruolo sempre più centrale nella gestione della FD, in particolare nei casi di risposta terapeutica subottimale, di peggioramento clinico non chiaro o in previsione di modifiche del trattamento. Risulta essenziale sviluppare strategie volte a limitare la formazione di ADA ed a promuovere quindi una tolleranza immunologica duratura nei confronti dell'enzima, in particolare nei pazienti naïve.²⁶ L'identificazione dei soggetti ad alto rischio di sviluppo di ADA prima dell'inizio della ERT rappresenta un passaggio cruciale per il raggiungimento di questo obiettivo.²⁶

4. La diagnosi precoce: campanelli d'allarme

Alla luce della complessità fisiopatologica descritta e dell'eterogeneità clinica che ne deriva, la diagnosi precoce della FD rappresenta tuttora una sfida clinica rilevante, in considerazione della natura multi-sistemica della patologia e della scarsa specificità dei sintomi nelle fasi iniziali. Manifestazioni precoci quali acroparestesie, crisi dolorose, ipo- o anidrosi, intolleranza al calore e febbre di origine sconosciuta risultano spesso aspecifiche e possono determinare un prolungato iter, con ricorso a molteplici consulenze specialistiche e frequenti diagnosi errate, configurando una vera e propria "odissea diagnostica".³⁴⁻³⁷ (Figura 3)

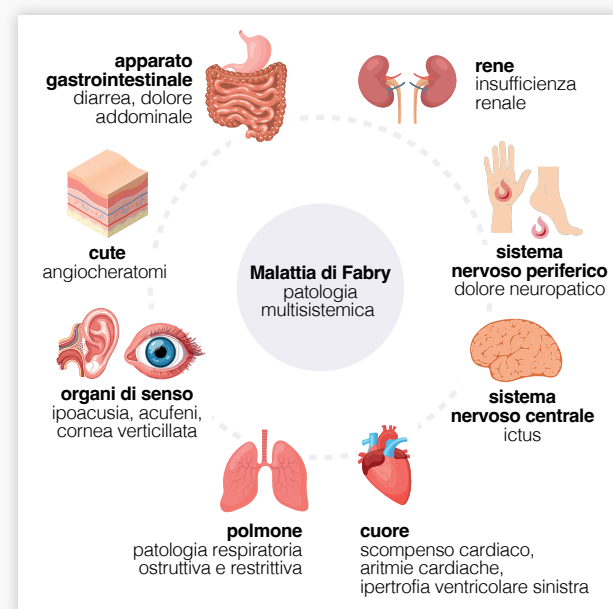


Figura 3. Manifestazioni cliniche multisistemiche della FD. Rappresentazione schematica dei principali organi e apparati coinvolti nella FD e delle relative manifestazioni cliniche associate. Figura rielaborata da Lenders M, Brand E, 2022³⁸

Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato dal coinvolgimento differenziale dello stesso organo nelle diverse fasi di malattia, rendendo difficile l'identificazione precoce della FD.³⁹

In ambito cardiologico, le manifestazioni precoci possono includere alterazioni elettrocardiografiche che precedono lo sviluppo di anomalie strutturali evidenti, quali intervallo PR corto, anomalie della ripolarizzazione e segni iniziali di ipertrofia ventricolare sinistra. Dal punto di vista strumentale, l'ecocardiografia con studio della meccanica cardiaca tramite strain può evidenziare segni precoci, prima della comparsa dell'anomalia cardiaca strutturale più comune che è l'ipertrofia ventricolare sinistra mentre la risonanza magnetica cardiaca consente la caratterizzazione tissutale che può rivelare bassi valori di T1 mapping come primo fenomeno.^{40,41}

Con la progressione della malattia compaiono reperti più avanzati, quali elevati voltaggi del QRS, "pattern di strain", inversione profonda dell'onda T e disturbi della conduzione, IVS e fibrosi.^{39,42}

L'eterogeneità clinica della FD richiede pertanto un approccio personalizzato nella gestione del paziente, che tenga conto del genotipo, del sesso, della storia familiare, del fenotipo e della specifica severità delle manifestazioni cliniche di ciascun individuo.³⁹ Un numero crescente di evidenze indica che l'avvio precoce della ERT è associato ad una migliore risposta clinica. Nei pazienti adulti di sesso maschile con mutazione classica, l'inizio tempestivo del trattamento, anche in assenza di sintomi evidenti, può contribuire a prevenire la progressione verso danni tissutali irreversibili e insufficienza d'organo.

Alla luce di queste considerazioni, risulta fondamentale un maggiore coinvolgimento dei pediatri e dei medici di medicina generale nel sospetto diagnostico della malattia, nonché una formazione mirata degli specialisti finalizzata al riconoscimento delle manifestazioni cliniche specifiche della FD nei diversi ambiti di competenza.

5. Vantaggi della terapia domiciliare

La complessità clinica della FD e la necessità di un trattamento enzimatico sostitutivo continuativo nel tempo rendono fondamentale considerare non solo l'efficacia biologica della terapia, ma anche la sua sostenibilità organizzativa e il suo impatto sulla qualità di vita.

La ERT ha dimostrato di determinare benefici clinici rilevanti nella FD; tuttavia, la necessità di somministrazioni endovenose "long-life", con cadenza quindicinale, può interferire con le attività della vita quotidiana e determinare un impatto negativo sulla QoL dei pazienti. La disponibilità di programmi di terapia domiciliare rappresenta una mo-

dalità sicura e praticabile almeno in una parte dei pazienti, associata ad un miglioramento dell'esperienza terapeutica e a una riduzione del carico assistenziale complessivo.

(Figura 4)

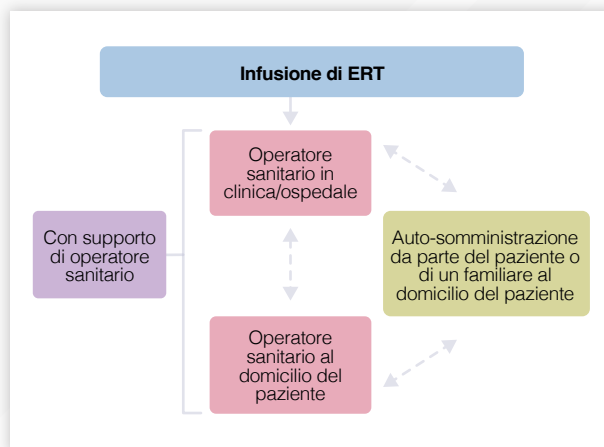


Figura 4. Transizione tra modalità di ERT.

I pazienti possono passare in modo flessibile dall'ERT somministrata da operatori sanitari all'auto-somministrazione domiciliare, con possibilità di ritorno temporaneo al setting clinico in caso di eventi avversi.

Dati recenti indicano che la transizione dall'infusione domiciliare assistita all'auto-somministrazione non comporta un aumento degli eventi avversi severi rispetto alla somministrazione da parte di operatori sanitari.⁴³ Nella coorte europea proveniente dai registri FOS/GOS, sebbene di non facile spiegazione, l'incidenza di eventi avversi e di IRR è risultata inferiore nel gruppo in self-administration rispetto a quello trattato con supporto sanitario, mentre gli eventi severi sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi. 38 Inoltre, la terapia domiciliare risulta associata a un miglioramento dell'aderenza terapeutica e a un effetto significativo e favorevole sulla QoL.^{44,45}

Lo studio di Concolino et al. (2017) descrive l'esperienza di un ampio gruppo collaborativo italiano sull'impiego della ERT a domicilio nei pazienti affetti da FD e rappresenta una delle più ampie evidenze disponibili su questo modello terapeutico.⁴⁶ L'analisi, osservazionale e longitudinale, ha coinvolto 85 pazienti (45 maschi e 40 femmine) provenienti da 11 Regioni italiane, per un totale di 4.269 infusioni domiciliari di agalsidase-alfa nell'ambito del programma Fabry@Home. I risultati hanno mostrato un'elevata applicabilità del modello domiciliare, con un'aderenza terapeutica pari al 100%, un miglioramento o una stabilità degli indicatori di QoL nella maggior parte dei pazienti e una stabilità del punteggio MSSS, indice validato di seve-

rità clinica della FD, che integra manifestazioni generali, neurologiche, cardiovascolari e renali). Tale andamento si è distinto rispetto al lieve peggioramento osservato nel precedente periodo di gestione ospedaliera. Gli eventi avversi sono risultati rari, di lieve entità e gestibili a domicilio, a conferma della sicurezza del modello nei pazienti adeguatamente selezionati.⁴⁶

Nel complesso, la terapia domiciliare con ERT si configura come un modello assistenziale strutturato, associato a benefici clinici e organizzativi documentati, con potenziali implicazioni favorevoli anche in termini di sostenibilità sanitaria. In Italia, tali programmi possono essere attivati attraverso l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) o mediante programmi domiciliari gestiti da agenzie esterne, spesso con il supporto delle aziende produttrici. Il percorso prevede un'accurata selezione del paziente, un'adeguata informazione e acquisizione del consenso da parte dello stesso, un periodo iniziale di addestramento in ambiente ospedaliero in assenza di reazioni infusionali o eventi avversi clinicamente rilevanti, seguiti dall'avvio del trattamento a domicilio. (Figura 5)



Figura 5. Vantaggi della terapia domiciliare.

Dal punto di vista del paziente, la terapia domiciliare consente una maggiore adattabilità del trattamento alla vita quotidiana senza la necessità di recarsi in ospedale con un conseguente miglioramento della QoL, peraltro, in condizioni di sicurezza e con un incremento dell'aderenza terapeutica. L'esperienza maturata durante la pandemia da Covid-19 ha permesso di confermare l'utilità della ERT domiciliare nel garantire continuità terapeutica, con un miglioramento della percezione di sicurezza da parte dei pazienti.

Sotto il profilo economico, l'analisi condotta da Heinrich et al. ha evidenziato che i costi della ERT domiciliare sono come atteso prevalentemente determinati dal costo del

farmaco, ma vi è un risparmio della quota relativa al mancato utilizzo delle risorse sanitarie per il personale medico ed infermieristico ed all'uso delle strutture ospedaliere. Pertanto, il trasferimento del trattamento al domicilio non risulta associato a un incremento dei costi rispetto alla somministrazione in ambiente ospedaliero.⁴⁷

6. Survey Fabry Care: dalla diagnosi alla presa in carico. Quali criticità superare?

I partecipanti al Progetto FORWARD, afferenti a diversi centri distribuiti sul territorio nazionale, hanno preso parte alla survey dal titolo "Fabry Care: dalla diagnosi alla presa in carico. Quali criticità superare?". Il campione era costituito da 21 specialisti provenienti da differenti ambiti disciplinari, a testimonianza della natura multi-sistemica della FD e della conseguente necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione clinica. (Figura 6)

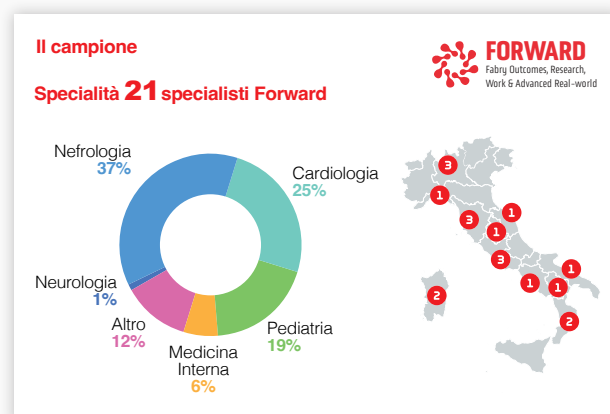


Figura 6. Distribuzione per specialità e area geografica dei partecipanti alla survey del Progetto FORWARD.

L'indagine mirava a raccogliere l'esperienza diretta degli esperti coinvolti nella gestione dei pazienti con FD, al fine di confrontare le pratiche adottate nei diversi centri italiani e identificare criticità e punti di forza nel percorso di diagnosi, presa in carico e follow-up.

La survey ha evidenziato una gestione multidisciplinare non uniformemente strutturata, con percorsi formalizzati solo in circa la metà dei Centri e un coordinamento tra specialisti percepito come pienamente efficace in una quota minoritaria di casi. La comunicazione tra specialisti e medico di medicina generale risulta poco strutturata, essendo giudicata pienamente efficace solo nel 7% dei casi. Nel follow-up, il 50% dei clinici segnala difficoltà di accesso ai controlli periodici e discontinuità assistenziale, mentre nel 30% dei casi emergono problematiche di comunicazione tra specialisti. Gli aspetti psicologici e mo-

tivazionali sono indicati come il principale fattore che incide sull'aderenza terapeutica (26%), seguiti da elementi organizzativi quali la durata delle infusioni e la distanza dal centro di somministrazione.

Analizzando i fattori che condizionano complessivamente il percorso diagnostico-terapeutico nella FD, la diagnosi precoce emerge come priorità principale (78,6%), seguita dal coordinamento tra specialisti (57,1%) e dal supporto psicologico (50,0%). Aderenza terapeutica ed educazione del paziente sono considerate rilevanti nel 35,7% dei casi, mentre l'accesso alle terapie è indicato con minore frequenza (14,3%).

Nel complesso, i risultati dell'indagine rafforzano la necessità di modelli di presa in carico maggiormente strutturati, fondati su un coordinamento multidisciplinare efficace, sull'educazione del paziente e sull'adozione di strumenti organizzativi condivisi (quali PDTA e figure di Case Manager), al fine di migliorare la continuità assistenziale e l'aderenza nel lungo periodo. (Figura 7)

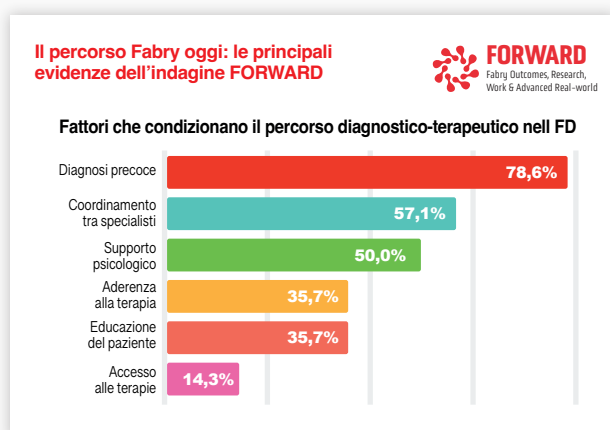


Figura 7. Fattori prioritari nel percorso diagnostico-terapeutico della FD secondo la survey FORWARD.

Conclusioni

Il Progetto FORWARD (*Fabry Outcomes, Research, Work & Advanced Real-world*) si è configurato come un percorso strutturato di confronto multidisciplinare, finalizzato a integrare evidenze scientifiche aggiornate, esperienza clinica reale e analisi dei modelli organizzativi adottati nei diversi Centri italiani. Attraverso sessioni tematiche dedicate agli aspetti fisiopatologici, terapeutici e gestionali della malattia, l'iniziativa ha consentito di mettere in relazione la crescente complessità biologica della FD con le criti-

cità operative della presa in carico, favorendo un'analisi integrata dei determinanti clinici e organizzativi degli esiti a lungo termine.

La malattia di Fabry è una patologia complessa la cui gestione richiede un approccio integrato che superi una visione esclusivamente "storage-centrica" e tenga conto dei molteplici meccanismi patogenetici coinvolti, inclusi quelli legati alla disfunzione della proteostasi e all'immunogenicità della terapia enzimatica sostitutiva. L'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche, unitamente alla disponibilità di diverse opzioni terapeutiche, impone una valutazione personalizzata del paziente, fondata sull'integrazione di dati clinici, biochimici, genetici e strumentali. L'immunogenicità della ERT, con particolare riferimento allo sviluppo di ADA, rappresenta un determinante rilevante della risposta terapeutica e sottolinea la necessità di un monitoraggio strutturato e di strategie orientate alla prevenzione e alla gestione degli ADA, soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

Accanto agli aspetti strettamente clinici, rivestono un ruolo determinante l'assetto organizzativo dei percorsi assistenziali e la qualità del coordinamento multidisciplinare. La tempestività della diagnosi, l'integrazione strutturata tra specialisti e medico di medicina generale, l'attenzione ai determinanti psicologici dell'aderenza terapeutica e l'implementazione di percorsi formalizzati di presa in carico costituiscono elementi essenziali per garantire continuità assistenziale e ottimizzare l'efficacia complessiva del percorso di cura.

La terapia domiciliare, nei pazienti selezionati, si configura come un'opzione sicura e sostenibile, in grado di migliorare l'esperienza terapeutica e favorire la continuità assistenziale, senza incremento dei costi complessivi. L'esperienza del Progetto FORWARD ha offerto un'opportunità di confronto strutturato tra specialisti provenienti da diversi Centri italiani, consentendo di integrare evidenze scientifiche, pratica clinica reale e analisi organizzativa. I risultati emersi confermano l'esigenza di rafforzare i modelli multidisciplinari e di promuovere strumenti condivisi di presa in carico, in un'ottica di miglioramento continuo della qualità assistenziale.

Nel complesso, emerge la necessità di un modello di presa in carico dinamico e realmente multidisciplinare, capace di adattarsi nel tempo all'evoluzione clinica del singolo paziente e di integrare innovazioni terapeutiche, monitoraggio immunologico e strumenti organizzativi condivisi, con l'obiettivo di preservare la funzione d'organo e migliorare gli outcomes a lungo termine.

Bibliografia

1. 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; 18:1083-101. doi: 10.2147/DDDT.S365885. PMID: 38585254; PMCID: PMC10999212.
2. Lenders M, Rudolph E, Brand E. Impact of ER stress and the unfolded protein response on Fabry disease. *EBioMedicine.* 2025 May; 115:105733. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105733. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40300326; PMCID: PMC12242609.
3. Lenders M, Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36 (Suppl 2):14-23. doi: 10.1093/ndt/gfab038. PMID: 34153986.
4. Feriozzi S, Rozenfeld P. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Sep;25(9):925-934. doi: 10.1007/s10157-021-02058-z. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33768330.
5. Kurdi H, Lavalle L, Moon JCC, Hughes D. Inflammation in Fabry disease: stages, molecular pathways, and therapeutic implications. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Jun 12; 11:1420067. doi: 10.3389/fcvm.2024.1420067. PMID: 38932991; PMCID: PMC11199868.
6. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10, 36.
7. Monda E, Diana G, Graziani F, et al. Impact of GLA Variant Classification on the Estimated Prevalence of Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Screening Studies. *Circ Genom Precis Med.* 2023 Dec;16(6):e004252. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004252. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38047356.
8. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: a Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-41. doi: 10.1681/ASN.2016090964
9. 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. doi: 10.3390/ijms22010206. PMID: 33379210; PMCID: PMC7794923.
10. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016 Jan;89(1):44-54. doi: 10.1111/cge.12613. Epub 2015 Jun 22. PMID: 25974833.
11. Feriozzi S, Rozenfeld P. The Inflammatory Pathogenetic Pathways of Fabry Nephropathy and Agalopathy: GLA Variant Induction of Endoplasmic Reticulum Stress. *Nephron.* 2025;149(10):591-596. doi: 10.1159/000544760. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39978321.
12. Chiesi Global Rare Diseases; Protalix BioTherapeutics. FDA Approval of ELFABRIO® (pegunigalsidase alfa-iwxi) for the Treatment of Fabry Disease. Press Release, 2023. Available online: <https://chiesirarediseases.com/media/fda-approval-of-elfabrio> (accesso 9 febbraio 2026).
13. Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, et al. Long-term multi-systemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet.* 2023 Jul;60(7):722-731. doi: 10.1136/jmg-2022-108669. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36543533; PMCID: PMC10359570.
14. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: established and Emerging Therapies. *Pharmaceuticals.* 2023;16(2):320. doi: 10.3390/ph16020320
15. Lenders M, Menke ER, Brand E. Progress and Challenges in the Treatment of Fabry Disease. *BioDrugs.* 2025 Jul;39(4):517-35. doi: 10.1007/s40259-025-00723-3. Epub 2025 May 1. PMID: 40310476; PMCID: PMC12185606.
16. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, et al. Fabry disease: molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. *Biomolecules.* 2021;11(2): 271. doi: 10.3390/biom11020271
17. Elsaid HOA, Furriol J, Blomqvist M, et al. Reduced a-galactosidase A activity in zebrafish (Danio rerio) mirrors distinct features of Fabry nephropathy phenotype. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31:100851. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022. 100851
18. Braun F, Blomberg L, Brodesser S, et al. Enzyme replacement therapy clears Gb3 deposits from a podocyte cell culture model of Fabry disease but fails to restore altered cellular signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(5):1139-50. doi:10.33594/ 000000077
19. Eikrem O, Skrunes R, Tøndel C, et al. Pathomechanisms of renal Fabry disease. *Cell Tissue Res.* 2017;369(1):53-62. doi: 10.1007/s00441-017-2609-9.
20. Lillo R, Graziani F, Franceschi F, Inflammation across the spectrum of hypertrophic cardiac phenotypes. *Heart Fail Rev.* 2023 Sep;28(5):1065-1075. doi: 10.1007/s10741-023-10307-4. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37115472; PMCID: PMC10403403.
21. Elsaid HOA, Rivedal M, Skandalou E, et al. Proteomic analysis unveils Gb3-independent alterations and mitochondrial dysfunction in a gla-/- zebrafish model of Fabry disease. *J Transl Med.* 2023 Sep 5;21(1):591. doi: 10.1186/s12967-023-04475-y. PMID: 37670295; PMCID: PMC10478213.
22. Thompson SE, Roy A, Geberhiwot T, et al. Fabry Disease: Insights into Pathophysiology and Novel Therapeutic Strategies. *Biomedicine.* 2025 Mar 4;13(3):624. doi: 10.3390/biomedicine13030624. PMID: 40149601; PMCID: PMC11940501.
23. Zivná M et al. Misprocessing of α -galactosidase A, endoplasmic reticulum stress, and the unfolded protein response. *J Am Soc Nephrol.* 2025; 36:628-44. doi: 10.1681/ASN.0000000535. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39704415; PMCID: PMC11975233.

Clinical Practice

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

24. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. Accumulation of Globotriaosylceramide in Podocytes in Fabry Nephropathy Is Associated with Progressive Podocyte Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr;31(4):865-75. doi: 10.1681/ASN.2019050497. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127409; PMCID: PMC7191924.
25. Rozenfeld P, Feriozzi S, Braun F. The role of tubular cells in the pathogenesis of Fabry nephropathy. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Apr 5;11:1386042. doi: 10.3389/fcvm.2024.1386042. PMID: 38646152; PMCID: PMC11027898.
26. Matucci, A.; Feriozzi, S.; Biagini, E.; Mangeri, M.; Accinno, M.; Diomaiuti, M.; Ditaranto, R.; Chimenti, C.; Cirami, C.; Graziani, F.; et al. Immunogenicity in Fabry Disease: Current Issues, Coping Strategies, and Future Directions. *Biomedicines* 2026, 14, 343. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14020343>
27. Lenders M, Stypmann J, Duning T, et al. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jan;27(1): 256-64. doi: 10.1681/ASN.2014121226. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25933799; PMCID: PMC4696578.
28. Lenders M, Schmitz B, Brand SM, Foell D, Brand E. Characterization of drug-neutralizing antibodies in patients with Fabry disease during infusion. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141:2289-92. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1001. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421273.
29. Stappers F, Scharnetzki D, Schmitz B, et al. Neutralising anti-drug antibodies in Fabry disease can inhibit endothelial enzyme uptake and activity. *J Inher Metab Dis.* 2020; 43:334-47.
30. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose-dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:2879-89.
31. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Front Immunol.* 2022; 13:1024963.
32. Lenders M, Feidicker LM, Brand SM, Brand E. Characterization of pre-existing anti-PEG and anti-AGAL antibodies towards PRX-102 in patients with Fabry disease. *Front Immunol.* 2023 Sep 22; 14:1266082. doi: 10.3389/fimmu.2023.1266082. PMID: 37818380; PMCID: PMC10561604.
33. Holida M, Linhart A, Pisani A, et al. A phase III, open-label clinical trial evaluating pegunigalsidase alfa administered every 4 weeks in adults with Fabry disease previously treated with other enzyme replacement therapies. *J Inher Metab Dis.* 2025 Jan;48(1): e12795. doi: 10.1002/jimd.12795. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39381863; PMCID: PMC11667655.
34. Graziani F, Ruggio A, Iaconelli A, et al. Anderson-Fabry's Disease: A Rare but Treatable Case of Fever of Unknown Origin. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017 Jul 3;4(7):000645. doi: 10.12890/2017_000645. PMID: 30755957; PMCID: PMC6346910.
35. Verrecchia E, Zampetti A, Antuzzi D, Ricci R, Ferri L, Morone A, Feliciani C, Dagna L, Manna R. The impact of fever/hyperthermia in the diagnosis of Fabry: A retrospective analysis. *Eur J Intern Med.* 2016 Jul; 32:26-30. doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.015. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083555.
36. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, et al; FIMeD investigators. Fabry disease 'The New Great Imposter': results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet.* 2012 Jun;81(6):571-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21623772.
37. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Cáceres G, Martínez P, Kisinovsky I, Bianchi S, Tarabuso AL, Reisin RC et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr.* 2010 May;156(5):828-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.012. PMID: 20385321.
38. Lenders M, Brand E. Fabry disease - a multisystemic disease with gastrointestinal manifestations. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2027852. doi: 10.1080/19490976.2022.2027852. PMID: 35090382; PMCID: PMC8803088.
39. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29530533.
40. Lillo R, Graziani F, Panaioli E, et al. Right ventricular strain in Anderson-Fabry disease. *International Journal of Cardiology* 330 (2021): 84-90. 10.1016/j.ijcard.2021.02.038
41. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, et al. Predictors of clinical evolution in prehypertrophic Fabry disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2019, 12.4: e008424. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008424. PMID: 30943767.
42. Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, et al. Prognostic implications of the extent of cardiac damage in patients with Fabry disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023, 82.15: 1524-1534. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.026.
43. Revel-Vilk S, Ramaswami U, Pintos-Morell G, et al. Safety analysis of self-administered enzyme replacement therapy using data from the Fabry Outcome and Gaucher Outcome Surveys. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Mar 28;20(1):145. doi: 10.1186/s13023-024-03416-2. PMID: 40155993; PMCID: PMC11954274.
44. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs.* 2006 Mar 23-Apr 12;15(6):330-3. doi: 10.12968/bjon.2006.15.6.20681. PMID: 16628169.
45. Hughes DA, Milligan A, Mehta A. Home therapy for lysosomal storage disorders. *Br J Nurs.* 2007 Dec 13-2008 Jan 9;16(22):1384, 1386-9. doi: 10.12968/bjon.2007.16.22.27768. PMID: 18361386.

46. 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. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.005. PMID: 28702361; PMCID: PMC5484973.
47. Heinrich R, Claus F, Schoenfelder T. Health care costs of home care enzyme replacement therapy for patients with lysosomal storage diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Dec 16;19(1):462. doi: 10.1186/s13023-024-03492-4. PMID: 39681851; PMCID: PMC11648283.

Elenco componenti Gruppo FORWARD

- Egrina Dervishi, Firenze
- Teresa Faga, Catanzaro
- Maurizio Gallieni, Milano
- Alessia Gennarini, Bergamo
- Rosita Greco, Cosenza
- Andrea Guido, Genova
- Maria Angela Losi, Napoli
- Stefania Marazia, Lecce
- Giacomo Mascia, Cagliari
- Davide Noto, Palermo
- Claudia Sgattoni, Ancona
- Ludovico Luca Sicignano, Roma
- Irene Sitzia, Cagliari
- Costantino Smaldone, Potenza
- Martina Tedesco, Brescia
- Antonino Tuttolomondo, Palermo
- Cinzia Zuchi, Perugia

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

