

Anno XVII, N. 11, Dicembre 2014

**T**  
**Therapy Perspectives**  
For Rational Drug Use & Disease Management



# **Diagnosi, trattamento e gestione della malattia di Fabry: una consensus ottenuta con metodo Delphi**

*a cura di*  
**Daniela Concolino,  
Rossella Parini**

 **Springer** Healthcare

Communications



## **Indice**

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
<b>METODI</b>	<b>4</b>
<b>RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	<b>4</b>
Diagnosi	<b>4</b>
Trattamento	<b>7</b>
Gestione dell'infusione	<b>9</b>
Esami per valutare la risposta alla terapia e la progressione della malattia	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>16</b>

### Comitato Editoriale

Sara di Nunzio

Claudio Oliveri

### Redazione

Rosy Bajetti

### Produzione

Loredana Biscardi



Via P.C. Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2014 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2014 da Geca S.r.l. (San Giuliano Milanese - MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. 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. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it) nella sezione *Open Access Journals*.

*Si ringrazia Shire Italia S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.*

# Diagnosi, trattamento e gestione della malattia di Fabry: una consensus ottenuta con metodo Delphi

Daniela Concolino<sup>1</sup>, Rossella Parini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatria, Università Magna Grecia, Catanzaro

<sup>2</sup>UOS Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza

## INTRODUZIONE

La malattia di Fabry è una patologia multisistemica da accumulo lisosomiale, causata dall'alterazione della funzionalità dell'enzima alfa-galattosidasi A. In tale condizione, a trasmissione tipicamente ereditaria e legata al cromosoma X, il difetto enzimatico determina la progressiva deposizione di globotriaosilceramide (Gb-3) e relativi glicosfingolipidi in diverse popolazioni cellulari, generando un ampio spettro di segni e sintomi clinici a livello neurologico (acroparestesie), cutaneo (angiocheratoma), renale (proteinuria e insufficienza renale), cardiovascolare (cardiomiopatie e aritmie), cocleo-vestibolare e cerebrovascolare (attacchi ischemici transitori, ictus)<sup>[1]</sup>.

Le prime manifestazioni cliniche compaiono generalmente nell'infanzia e sono caratterizzate da dolore neuropatico, disturbi gastrointestinali e ipoidrosi; con l'avanzare dell'età, il progressivo accumulo lisosomiale di Gb-3, prevalentemente a carico dell'endotelio vascolare, determina deficit funzionali in organi vitali, con conseguente malattia renale allo stadio terminale e l'instaurarsi di complicanze cerebrovascolari o cardiovascolari potenzialmente letali<sup>[2-4]</sup>.

La malattia di Fabry è un disordine pan-etnico con incidenza stimata in 1 caso ogni 100.000, sebbene studi in letteratura riportino un'incidenza

superiore, sino a 1 caso ogni 3100 maschi nati vivi<sup>[4]</sup>. Colpisce tipicamente i maschi emizigoti, nei quali l'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi A è completamente assente. La malattia si manifesta spesso anche nelle femmine eterozigoti, con quadro clinico variabile, da lieve a grave. Non è chiaro perché la maggior parte delle femmine eterozigoti presenti la malattia, anche se la maggiore o minore gravità è verosimilmente riconducibile all'inattivazione casuale del cromosoma X. A causa della variabilità fenotipica e della ridotta incidenza, il ritardo diagnostico della malattia di Fabry è spesso superiore a 10 anni rispetto alle prime manifestazioni<sup>[5]</sup>.

La terapia enzimatica sostitutiva (*enzymatic replacement therapy*, ERT), basata sull'enzima ricombinante alfa-galattosidasi A e disponibile dal 2001, è una terapia specifica per la malattia di Fabry e ha rappresentato un enorme avanzamento nel trattamento dei pazienti, con effetti positivi sui segni e sintomi renali e cardiaci, riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita<sup>[6]</sup>.

I quesiti irrisolti legati alla malattia di Fabry sono molteplici e controversi: sono ancora oggetto di valutazione, per esempio, l'impatto della malattia di Fabry sui diversi organi e apparati e l'entità dell'effetto esercitato dal trattamento enzi-



matico a lungo termine sulla storia naturale della malattia. Diversi aspetti della gestione e del trattamento della malattia di Fabry, inoltre, non hanno ancora ricevuto un chiaro riscontro nella letteratura scientifica.

Alla luce delle lacune ancora ampie nell'approccio gestionale e terapeutico a tale condizione, abbiamo condotto un'indagine, effettuata secondo il metodo Delphi, volta a raccogliere il parere dei più autorevoli esperti italiani della malattia di Fabry, con l'obiettivo di fornire indicazioni su diagnosi, trattamento e gestione di questa patologia e di pervenire a un consenso e a scelte operative condivise. Riportiamo qui i risultati di questa indagine, già parzialmente pubblicati su *European Journal of Internal Medicine*<sup>[7]</sup>.

## METODI

Le opinioni degli esperti sono state raccolte somministrando a 15 clinici partecipanti un questionario redatto, revisionato e validato dalle Autrici - Daniela Concolino e Rossella Parini - e strutturato in 4 macroaree d'indagine:

- diagnosi;
- trattamento;
- gestione dell'infusione;
- esami per valutare la risposta alla terapia e la progressione della malattia.

La metodologia Delphi, qui adottata, prevede che i singoli partecipanti assegnino a ciascuna opzione di risposta correlata a ogni quesito o *statement* un punteggio da 1 a 5, che esprima il parere, favorevole o contrario, secondo il seguente criterio o gradiente:

- attribuzione del punteggio 1: massimo disaccordo;
- attribuzione del punteggio 2: disaccordo;
- attribuzione del punteggio 3: accordo;
- attribuzione del punteggio 4: più che accordo;
- attribuzione del punteggio 5: accordo assoluto.

Abbiamo analizzato, quindi, i risultati ottenuti, valutando il livello di accordo o disaccordo espresso dai partecipanti secondo la seguente scala:

- se la somma delle risposte 1, 2 corrisponde al 66% = consenso sul disaccordo;
- se la somma delle risposte 3, 4, 5 è > 66% = consenso sull'accordo;
- se la somma delle risposte 1, 2 o 3, 4, 5 è < 66% = nessun consenso.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

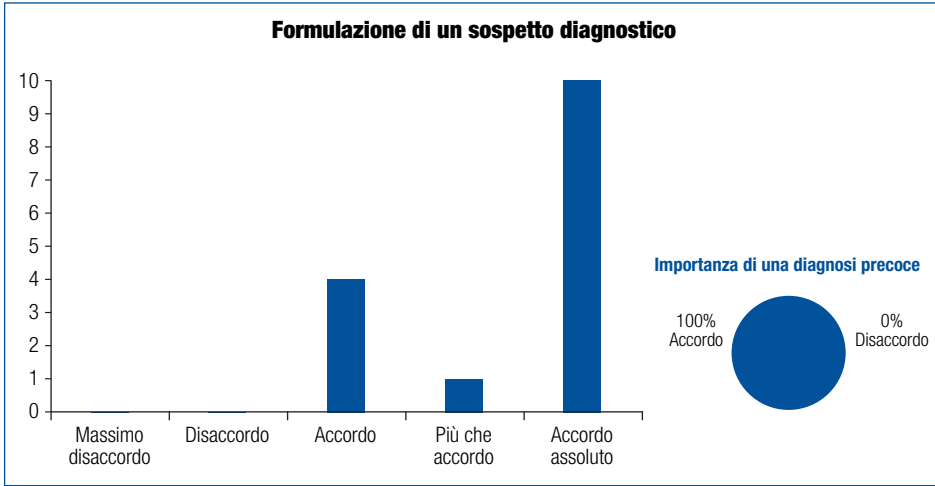
### Diagnosi

#### Consenso

**Diagnosi precoce.** I partecipanti hanno espresso accordo unanime sull'importanza di una diagnosi precoce (*Figura 1*) e, in caso di conferma diagnostica, sulla necessità di rivalutare il *pedigree* familiare, in accordo con quanto riportato in letteratura<sup>[8,9]</sup>. Il 93% dei partecipanti riconosce il valore di un'*accurata anamnesi familiare*.

**Biopsia renale non fondamentale.** Per il 73% dei partecipanti una biopsia renale non costituisce l'esame principale per la formulazione di un sospetto diagnostico di malattia di Fabry.

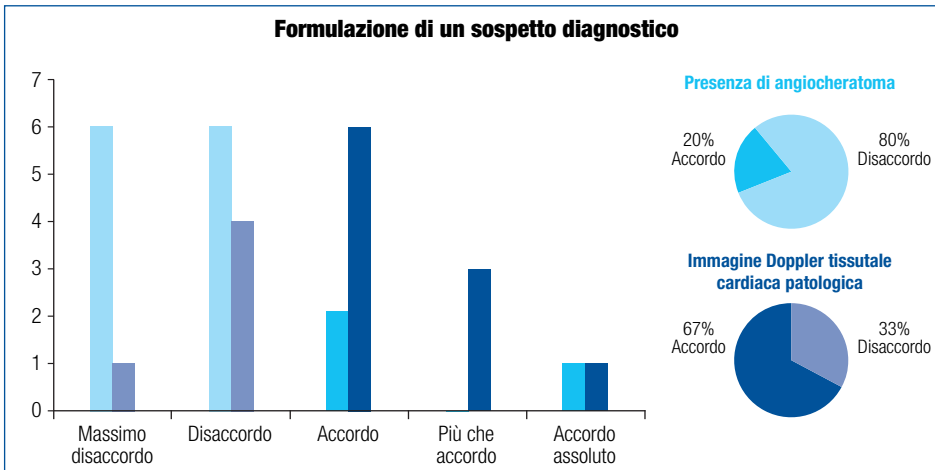
**Presenza di angiocheratoma non rilevante.** Solo il 20% dei partecipanti ritiene indispensabile la presenza di angiocheratoma per porre una diagnosi di malattia di Fabry (*Figura 2*), nonostante sia stato stimato che solo il 66% dei maschi e il 36% delle femmine presentino questo sintomo. Recentemente, è stato sviluppato un algoritmo per la classificazione degli angiocheratomi, proprio per rispondere alle difficoltà incontrate dai clinici nell'interpretazione di questo segno clinico, presente anche in altre patologie da accumulo lisosomiale e raramente in maniera isolata nella malattia di Fabry<sup>[10]</sup>.



**Figura 1.** Importanza di una diagnosi precoce.

**“Per formulare un sospetto diagnostico di malattia di Fabry, ritengo che:**

- una diagnosi precoce della patologia sia importante, poiché l’efficacia di alcune terapie è correlata al grado di severità dei danni indotti dalla patologia”.



**Figura 2.** Presenza di angioceratoma e metodica Doppler nella formulazione di un sospetto diagnostico.

**“Per formulare un sospetto diagnostico di malattia di Fabry, ritengo che:**

- sia indispensabile la presenza di angioceratoma”.
- sia utile un’immagine Doppler tissutale cardiaca patologica”.

**Anomalie cardiache e metodi diagnostici.** I partecipanti hanno espresso sostanziale consenso sull’utilità o necessità ai fini diagnostici della rilevazione di anomalie cardiache mediante



ECG (73%), ECG Holter (80%) e biopsia cardiaca (100%).

Secondo il parere complessivo dei partecipanti, non risulta indispensabile la rilevazione di un'anomalia evidenziata mediante ecocardiografia, né è considerata utile una RM.

Degno di nota è il parziale accordo (67%) raggiunto dai partecipanti sull'utilità della metodica Doppler come tecnica affidabile per l'identificazione precoce della cardiomiopatia associata a malattia di Fabry, grazie alla possibilità di individuare anomalie prima della comparsa delle manifestazioni cliniche a livello cardiaco (*Figura 2*)<sup>[11]</sup>.

**Diagnosi enzimatica.** Secondo l'opinione dei partecipanti, nei maschi la diagnosi enzimatica con un'evidenza di alterata attività dell'alfa-galattosidasi A è l'esame più importante ai fini diagnostici<sup>[12]</sup>. Al contrario, il dosaggio

enzimatico non è stato indicato come approccio diagnostico principale nelle femmine, in linea con il fatto che l'attività enzimatica misurata nelle donne risulta spesso nella norma o solo lievemente ridotta (*Tabella 1*)<sup>[13]</sup>.

**Analisi molecolare del gene *GLA*.** La necessità di effettuare un'analisi molecolare del gene *GLA* è stata condivisa da tutti i partecipanti (*Tabella 1*) ed è suffragata dai dati di letteratura<sup>[14]</sup>.

**In caso di conferma diagnostica, analisi di tutti i familiari potenzialmente affetti secondo i criteri della trasmissione *X-linked*.** Il 93% dei partecipanti riconosce la necessità di tale analisi, non limitandosi quindi ai soli soggetti familiari di sesso maschile (accordo espresso dal 13%) (*Figura 3*) o ai familiari con sintomatologia suggestiva della malattia (accordo espresso dal 13%).

**Tabella 1.** Importanza della diagnosi enzimatica in relazione al genere e dell'analisi molecolare del gene.

**“Per la diagnosi della malattia di Fabry nei soggetti di sesso maschile ritengo che:**

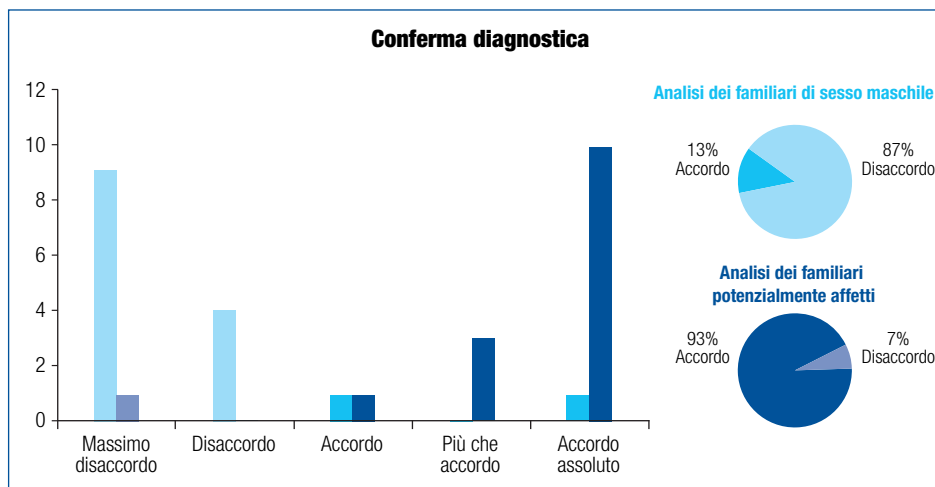
- il sospetto clinico di malattia di Fabry debba essere confermato con un dosaggio plasmatico dell'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A, qualora non sia disponibile il dosaggio nei leucociti periferici;
- sia utile effettuare, in seguito, un'analisi molecolare del gene”.

**“Per la diagnosi della malattia di Fabry nei soggetti di sesso femminile ritengo che:**

- nelle donne eterozigoti l'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A non sia discriminatoria;
- sia necessario effettuare un'analisi molecolare del gene”.

		Approccio diagnostico			
		Attività enzimatica (alfa-galattosidasi A)		Analisi molecolare del gene	
		Uomini	Donne	Uomini	Donne
Numero di risposte	Massimo disaccordo	0	0	0	0
	Disaccordo	1	1	3	4
	Accordo	4	4	3	1
	Più che accordo	2	2	3	4
	Accordo assoluto	8	8	6	6
<b>Esito</b>		<b>Discriminante (93%)</b>	<b>Non discriminante (100%)</b>	<b>Utile (100%)</b>	<b>Necessaria (100%)</b>





**Figura 3.** Analisi sui familiari in caso di conferma diagnostica di malattia di Fabry.

**“Quando ho la conferma diagnostica di malattia di Fabry, devo:**

- analizzare solo i soggetti di sesso maschile della famiglia;
- analizzare tutti i familiari che potrebbero essere affetti secondo i criteri della trasmissione X-linked”.

**Utilizzo del dosaggio urinario di Gb-3 non rilevante.** Solo il 53% (nel caso di pazienti di sesso maschile) e il 47% (per pazienti di sesso femminile) hanno espresso parere favorevole all’impiego di tale metodo di analisi, in linea con i dati di letteratura, secondo cui sarebbe non affidabile soprattutto nei casi di insorgenza tardiva della malattia o in presenza di particolari varianti della patologia<sup>[15-17]</sup>.

**Utilizzo della biopsia mirata per misurare l’accumulo tissutale di Gb-3.** Secondo i risultati raccolti, il metodo è consigliato dal 67% dei clinici per i pazienti maschi e dal 73% in caso di femmine.

### Non consenso

**Ecografia addominale.** Non sembra esserci consenso sull’utilità di un’ecografia addominale per porre una diagnosi differenziale rispetto ad altre patologie renali.

## Trattamento

### Consenso

**Avvio della terapia enzimatica sostitutiva.** I partecipanti all’indagine hanno espresso consenso assoluto sull’avvio del trattamento nei pazienti di sesso femminile con sintomatologia e consenso elevato (87%) nei pazienti di sesso maschile, indipendentemente dalla presenza dei sintomi (*Tabella 2*). Questo risultato concorda con quanto riportato in letteratura. Desideriamo puntualizzare che tale approccio non è, tuttavia, standardizzabile: questo tema necessita, quindi, di ulteriore approfondimento.

### Non consenso

**Altri aspetti riguardanti il trattamento della malattia.** Il 40% dei clinici tratta tutti i pazienti al momento della diagnosi indipendentemente dal sesso, mentre il 40% interviene solo in caso



**Tabella 2.** Quando avviare la terapia enzimatica sostitutiva.

**“Inizio la terapia enzimatica sostitutiva:**

- sempre, in entrambi i sessi al momento della diagnosi;
- sempre, in pazienti di sesso maschile, anche se asintomatici;
- in tutte le pazienti di sesso femminile con sintomatologia;
- solo quando i parametri di funzionalità d’organo sono alterati;
- solo quando c’è danno d’organo.”

	Numero di risposte					Esito
	Massimo disaccordo	Disaccordo	Accordo	Più che accordo	Accordo assoluto	
Sempre, in entrambi i sessi al momento della diagnosi	3	6	2	2	2	Non consenso (40%)
Sempre, in pazienti di sesso maschile, anche se asintomatici	0	2	4	5	4	Consenso sull'accordo (87%)
In tutte le pazienti di sesso femminile con sintomatologia	0	0	2	7	6	Consenso sull'accordo (100%)
Solo quando i parametri di funzionalità d’organo sono alterati	4	5	1	3	2	Non consenso (40%)
Solo quando c’è danno d’organo	3	4	2	2	4	Non consenso (53%)

**Tabella 3.** Importanza della misurazione dei parametri vitali e della temperatura prima e dopo le singole infusioni.

**“PRIMA di ogni somministrazione di algasidasi alfa ritengo che si debbano effettuare le seguenti valutazioni:**

- controllo di PA, FC, FR, SatO<sub>2</sub>;
- controllo della temperatura corporea”.

**“DOPO ogni somministrazione di algasidasi alfa ritengo che si debbano effettuare le seguenti valutazioni:**

- controllo di PA, FC, FR, SatO<sub>2</sub>;
- controllo della temperatura corporea”.

Numero di risposte	Parametri vitali (PA, FC, FR, SatO <sub>2</sub> )		Temperatura corporea	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo
	Massimo disaccordo	0	0	0
Disaccordo	1	1	3	4
Accordo	4	4	3	1
Più che accordo	2	2	3	4
Accordo assoluto	8	8	6	6
<b>Consenso</b>	<b>93%</b>	<b>93%</b>	<b>73%</b>	<b>73%</b>

FC, frequenza cardiaca; FR, frequenza respiratoria; PA, pressione arteriosa; SatO<sub>2</sub>, saturazione ossiemoglobinica.

di alterazione dei parametri di funzionalità d'organo e il 53% solo quando il danno d'organo è manifesto (Tabella 2). Questi risultati non si allineano con le principali indicazioni derivanti dalla letteratura<sup>[6,18,19]</sup>.

## Gestione dell'infusione

### Consenso

**Misurazioni dei parametri vitali e della temperatura prima e dopo l'infusione.** La Tabella 3 riporta le valutazioni ritenute necessarie dai partecipanti. Il controllo della temperatura è particolarmente rilevante per garantire una migliore gestione di eventuali episodi febbrili concomitanti all'infusione.

**Esame obiettivo e misurazioni del peso corporeo.** Per il 73% dei clinici partecipanti, tali valutazioni sono essenziali prima di ogni infusione di agalsidasi alfa, ma non dopo la somministrazione.

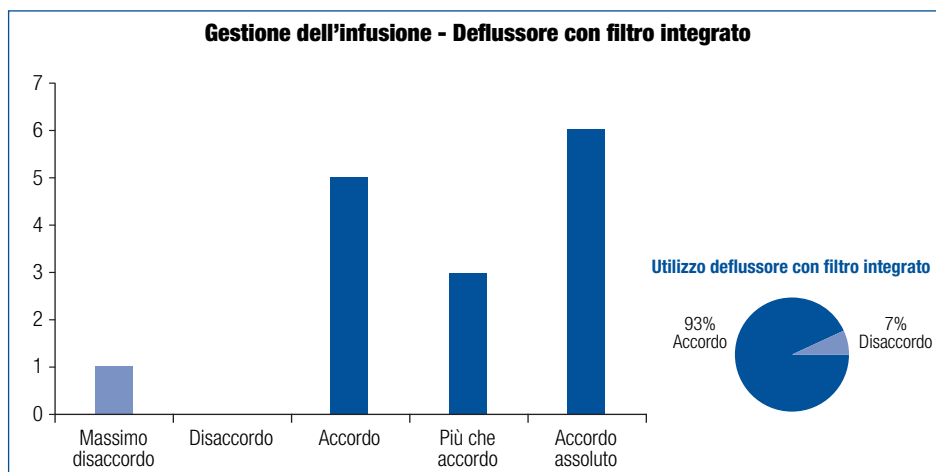
**Utilizzo dei filtri.** Il 40% dei partecipanti non ritiene utile impiegare filtri per la sommi-

nistrazione di agalsidasi alfa, nonostante le indicazioni della scheda tecnica, o utilizza filtri con porosità variabile (in funzione della disponibilità). Dopo discussione plenaria, si è riscontrato un generale accordo (93%) sull'utilizzo di un filtro da 0,2  $\mu$ m (Figura 4).

**Premedicazione prima dell'infusione di agalsidasi alfa nei pazienti con precedenti reazioni avverse.** L'87% dei partecipanti concorda sulla necessità della premedicazione solo in questa categoria di pazienti (Figura 5).

**Interruzione della somministrazione del farmaco in caso di reazione d'intensità lieve-moderata all'infusione.** L'insorgenza di tali reazioni è un evento con frequenza stimata intorno al 13,7%. L'80% dei partecipanti ritiene di dover interrompere l'infusione fino a regressione dei sintomi, per riprenderla successivamente a velocità ridotta (Figura 6), in accordo con quanto riportato in letteratura<sup>[2]</sup>. Solo il 20% dei partecipanti suggerisce di interrompere l'infusione senza poi riprenderla.

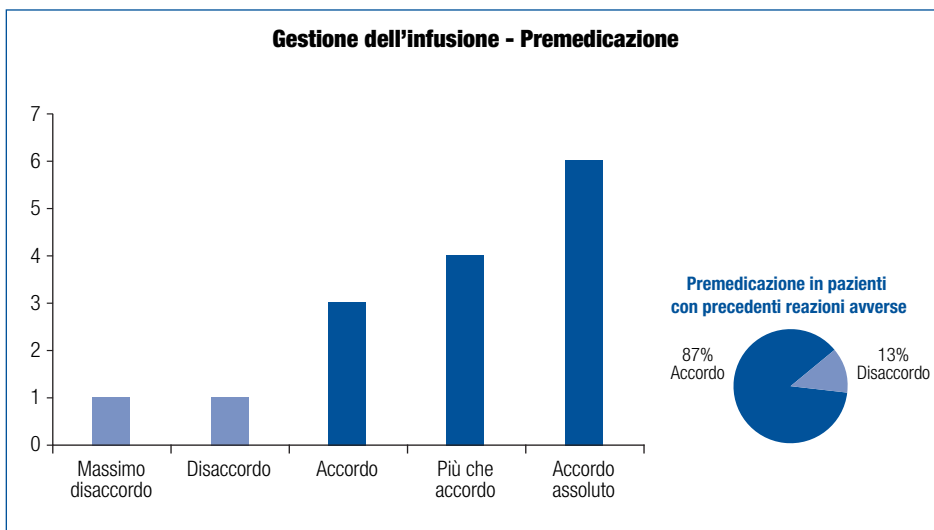
Il 40% ha espresso consenso all'interruzione



**Figura 4.** Accordo sull'utilizzo di deflussori con filtro integrato da 0,2  $\mu$ m.

**“Per somministrare agalsidasi alfa devo:**

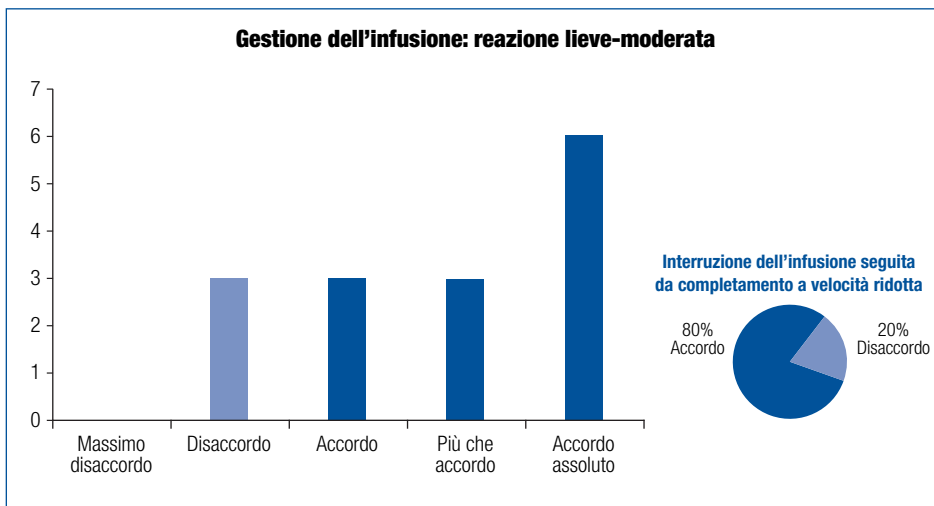
- utilizzare un deflussore con filtro integrato (per infusione parenterale da 0,2  $\mu$ m)”.



**Figura 5.** Accordo sulla premedicazione solo in pazienti che hanno avuto una reazione a infusioni precedenti.

**“Prima di infondere agalsidasi alfa devo:**

- effettuare una premedicazione solo in pazienti che hanno avuto una reazione a infusioni precedenti”.



**Figura 6.** Accordo sull'interruzione della somministrazione del farmaco in caso di reazione d'intensità lieve-moderata all'infusione e successiva ripresa a velocità ridotta.

**“In caso di reazione lieve-moderata all'infusione con agalsidasi alfa:**

- interrompo l'infusione fino a regressione dei sintomi e poi la riprendo a velocità ridotta fino al completamento dell'infusione”.

dell'infusione fino alla regressione dei sintomi per poi riprenderla mantenendo la stessa velocità, mentre il 47% concorda nel ridurre la velocità dell'infusione senza interromperla. Si ricordi che, per le reazioni di grado lieve, è fondamentale attenersi alle norme di buona pratica clinica per le infusioni proteiche. Inoltre, al fine di prevenire eventuali reazioni avverse, può essere utile la somministrazione di farmaci come antistaminici o cortisonici<sup>[20]</sup>.

**Riduzione della velocità d'infusione come misura preventiva contro l'insorgenza di reazioni di grado lieve-moderato all'infusione con agalsidasi alfa.** Il 93% dei clinici si è dichiarato d'accordo sulla sua utilità.

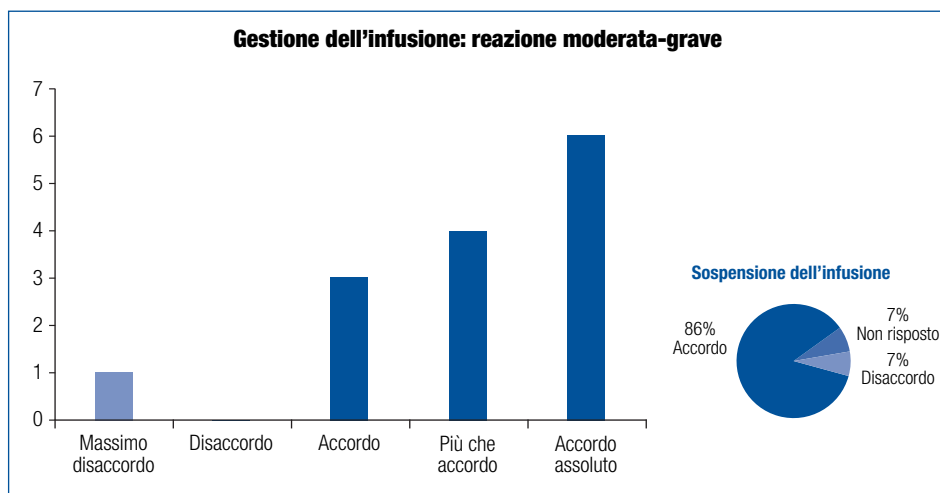
**In caso di reazioni di gravità moderata-severa, somministrazione di cortisonici, antistaminici, eventualmente adrenalina per via endovenosa, secondo il tipo di evento, o sospensione dell'infusione.** Per il 94% dei partecipanti, la somministrazione di questi farmaci è l'intervento più

indicato qualora insorgano eventi di tale entità, benché stimati come poco frequenti; l'87% concorda sulla sospensione dell'infusione (Figura 7). Una volta risolto l'evento, l'opzione di proseguire l'infusione a velocità dimezzata ha ottenuto il favore del 54% dei partecipanti.

**Aumento del dosaggio di agalsidasi alfa.** Il 74% dei clinici partecipanti ha dichiarato di attenersi al dosaggio standard o di non aumentarlo in caso di un marcato aumento degli anticorpi.

### Non consenso

**Somministrazione di particolari farmaci come misura preventiva di reazioni lievi-moderate all'infusione.** Il 67% dei partecipanti concorda con la somministrazione di clorfenamina per via endovenosa 20 minuti prima dell'infusione o di clorfenamina per soluzione orale un'ora prima dell'infusione. La somministrazione di paracetamolo per soluzione orale, di clorfenamina per via intramuscolare un'ora prima dell'infusione e



**Figura 7.** Accordo sulla sospensione dell'infusione in caso di reazione d'intensità moderata-grave. **"In caso di reazione moderata-grave all'infusione con agalsidasi alfa, ritengo opportuno:**

- sospendere l'infusione di agalsidasi alfa".



clorfenamina per soluzione orale 2 volte al giorno nelle 24 ore precedenti l'infusione e un'ora prima dell'infusione ha riscontrato, rispettivamente, il favore del 47%, del 53% e del 60% dei partecipanti. Il 93% dei clinici, comunque, si è dichiarato d'accordo sull'utilità della riduzione della velocità d'infusione come misura preventiva.

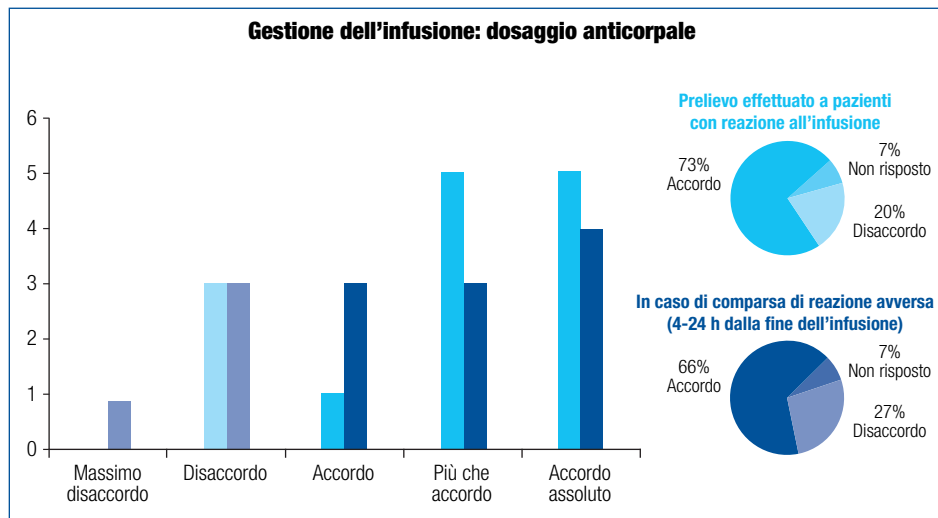
**Strategie per la prevenzione di reazioni avverse gravi all'infusione.** Solo il 54% dei clinici ritiene utile adottare misure preventive, ricorrendo a un antistaminico per soluzione orale un'ora prima dell'inizio dell'infusione (associato o meno ad antipiretici per soluzione orale) + cortisonici per via endovenosa in infusione lenta (20-30 minuti) oppure a un antistaminico per via endovenosa + cortisonici per via endovenosa 20-30 minuti prima della somministrazione, contro il 39% che si dichiara favorevole all'utilizzo di un antipiretico per via orale un'ora prima

dell'inizio dell'infusione + cortisonici per via endovenosa in infusione lenta (20-30 minuti). In caso di reazioni ripetute, l'impiego di una premedicazione orale a base di cortisonici da somministrare 3-5 giorni prima dell'infusione ha incontrato il favore del 79% dei partecipanti.

**Quando eseguire il dosaggio anticorpale.**

Mentre il 14% dei clinici ritiene inutile eseguire il dosaggio anticorpale, il 67% lo ritiene necessario in caso di comparsa di reazione avversa all'infusione, fra 4 e 24 ore dalla fine dell'infusione (Figura 8), contro il 61% a favore di un dosaggio prima dell'infusione.

Il 54% effettua il dosaggio anticorpale a cadenza semestrale/annuale, mentre il 46% non lo esegue, nonostante le indicazioni della letteratura, secondo cui un continuo monitoraggio durante il trattamento sia necessario per determinare l'impatto di anticorpi anti-ERT in te-



**Figura 8.** Variabilità di opinioni su quando effettuare il dosaggio degli anticorpi e su quali pazienti eseguire il relativo prelievo.

**“Per il dosaggio degli anticorpi, ritengo che si debba effettuare il prelievo a:**

- pazienti con reazione all'infusione”.

**“Ritengo che si debba effettuare il dosaggio degli anticorpi:**

- in caso di comparsa di reazione avversa all'infusione, fra 4 e 24 ore dalla fine dell'infusione”.

rapie a lungo termine<sup>[21]</sup>. In questo contesto, è importante sottolineare la necessità dello stoccaggio dei campioni al basale per la misurazione di un'eventuale risposta anticorpale a seguito del trattamento.

**Categorie di pazienti su cui effettuare un prelievo per il dosaggio anticorpale.** Il 74% e il 67% dei partecipanti, rispettivamente, esprimono il proprio consenso a favore del prelievo in pazienti che manifestano reazione all'infusione o che passano ad agalsidasi alfa da altra ERT (*Fi-*

*gura 8*). Il 54% dei partecipanti ritiene che si debba effettuare un prelievo sui pazienti mai trattati con agalsidasi alfa, né altra ERT al basale.

## Esami per valutare la risposta alla terapia e la progressione della malattia

### Consenso

Dall'analisi dei risultati, riportati nella *Tabella 4*, emerge un generale accordo sulla necessità di

**Tabella 4.** Risultati del questionario relativi agli esami per valutare la risposta alla terapia e la progressione della malattia di Fabry

		Basale	Follow-up
	Anamnesi patologica e farmacologica	94	80
	Peso-altezza	94	80
	Pressione arteriosa	94	87
Cardiaci	Elettrocardiogramma	87	87
	Ecocardiogramma	94	87
	Ecocardiogramma TDI	87	74
	Holter per HRV	80	48
	Risonanza magnetica	67	41
	Biopsia cardiaca	14	0
Renali	GFR (inulina, EDTA)	67	74
	GFR ( <i>clearance</i> della creatinina)	87	87
	eGFR (metodo indiretto)	80	74
	Cistatina C	74	67
	Biopsia renale	27	14
	Microalbuminuria, proteinuria	94	94
	Urea plasmatica	94	94
	Ecografia addominale	87	67
Sistema nervoso	TC	44	27
	Risonanza magnetica	87	74
	Doppler transcranico	61	67
	Questionari su qualità di vita e dolore	100	94
Altro	Esame oculistico	94	67
	Audiometria	87	61
	Prove di funzionalità respiratoria	67	47



effettuare svariati esami sia al basale sia al follow-up, con percentuali di consenso leggermente più elevate al basale.

**Holter per HRV e RM cardiaca.** Considerati come accertamenti utili al basale, ma non al follow-up (80% *vs* 48% e 67% *vs* 41% di consenso, rispettivamente).

**Biopsia cardiaca.** Inutile per la quasi totalità dei partecipanti.

**GFR.** Considerata più utile al follow-up (74%) rispetto al basale (67%), al contrario dell'esame della cistatina C oppure di un'ecografia addominale.

**Biopsia renale.** Scarsa utilità in generale evidenziata da tutti i partecipanti.

**Questionari sulla qualità della vita e sul dolore.** Giudicati importanti dalla quasi totalità dei clinici, sia al basale sia al follow-up.

**RM cerebrale e TC.** Sono state ritenute utili

al basale per pazienti giovani colpiti dalla malattia di Fabry (67%) o nel follow-up di tutti i pazienti, con esclusione dei bambini con necessità di sedazione (67%).

**Esami oculistici, audiometrici o misurazioni della funzionalità respiratoria.** Giudicati più utili al basale (94%, 87% e 67%, rispettivamente) che in fase di follow-up (67%, 61% e 47%); tali esami non appaiono comunque prioritari per una corretta gestione della malattia di Fabry.

### Non consenso

**RM cerebrale e TC.** Non è emersa un'opinione condivisa sull'utilità di tali esami in pazienti giovani con attacchi ischemici transitori e/o con sintomi neurologici.

**Doppler transcranico.** Non riceve consenso al basale (61%) o riceve un consenso minimo in fase di follow-up (67%).

**Tabella 5.** Focus su alcuni punti emersi dal panel

#### Alla diagnosi

- Fondamentale la diagnosi precoce per aumentare l'efficacia terapeutica
- Effettuare un'accurata anamnesi familiare e la rivalutazione del pedigree familiare a seguito di conferma della diagnosi

#### Gestione dell'infusione

- Controllare i parametri vitali e la temperatura corporea sia prima sia dopo l'infusione
- In caso di reazione lieve-moderata interrompere l'infusione fino a regressione dei sintomi e riprenderla successivamente a velocità ridotta
- In caso di reazione medio-grave sospendere l'infusione, somministrare cortisonici o antistaminici o adrenalina per via endovenosa
- Non aumentare il dosaggio di agalsidasi alfa, attenersi al dosaggio standard

#### Valutazione della risposta alla terapia e progressione della malattia

- Al basale e con follow-up di 6-12 mesi effettuare i seguenti esami:
- Anamnesi patologica e farmacologica, esame obiettivo e misurazione della pressione arteriosa
  - Elettrocardiogramma, ecocardiogramma
  - Microalbuminuria, proteinuria e urea plasmatica
  - RM
  - Questionari sulla qualità della vita e del dolore



## CONCLUSIONI

La malattia di Fabry è ancora oggetto di discussione in ambito medico. L'iter diagnostico e la gestione pratica del trattamento sono stati affrontati con la metodica Delphi, che ha permesso di verificare le linee di comportamento seguite

dai clinici nella gestione della diagnosi, trattamento, pratica dell'infusione e valutazione della risposta alla terapia nella malattia di Fabry. I punti principali emersi, che hanno ricevuto il consenso e delineano la condotta della maggioranza dei clinici interpellati, sono riassunti nella *Tabella 5*.



## Bibliografia

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372: 1427-35
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30
3. Kantola I, Penttinen M, Nuutila P, Viikari J. Fabry disease. *Duodecim* 2012; 128: 729-39
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by new-born screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40
5. Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (Eds). *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006
6. Lidove O, Joly D, Barbey F, et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 293-302
7. Concolino D, Degennaro E, Parini R; on behalf of the Fabry Delphi working group. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. *Eur J Intern Med*. 2014 Aug 11. pii: S0953-6205(14)00209-X. doi: 10.1016/j.ejim.2014.07.009. [Epub ahead of print]
8. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 21
9. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008; 17: 79-83
10. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, et al.; Interdisciplinary Study Group on Fabry Disease (ISGF). Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol* 2012; 166: 712-20
11. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107: 1978-84
12. Desnick R, Ioannou YA, Eng C. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>a</sup> edizione. McGraw-Hill, 2001, pp. 3733-74
13. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 201-3
14. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *Rev Med Intern* 2010; 31 (Suppl. 2): S209-13
15. Mills K, Morris P, Lee P et al. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 35-48
16. Young E, Mills K, Morris P et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 51-4
17. Piraud M, de Goiffon F, Froissart R et al. Globotriaosylceramide measurement in urine. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 (Suppl. 11): 45-7
18. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48
19. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neuro Sci* 2010; 31:299-306
20. Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1467-76
21. Bénichou B, Goyal S, Sung C, et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 4-12





Servizio offerto da

