

## Il follow-up cardiologico nel paziente con malattia di Fabry

Federico Pieruzzi<sup>1</sup>, Maurizio Pieroni<sup>2</sup>, Cristina Chimenti<sup>3</sup>, Andrea Frustaci<sup>3</sup>, Cristiano Sarais<sup>4</sup>, Franco Cecchi<sup>5</sup> (Area Cardiologica - Advisory Board Plan Multidisciplinare "Diagnosi e Follow-up Malattia di Fabry")

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI),

<sup>2</sup>Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, <sup>3</sup>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma, <sup>4</sup>U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Padova, <sup>5</sup>Dipartimento Cuore e Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

### Key words:

Cardiomyopathy;  
Differential diagnosis;  
Fabry disease; Treatment.

Fabry disease is a rare tesaurosismosis due to a deficit of the lysosomal enzyme activity of  $\alpha$ -galactosidase, needed for the normal catabolism of globotriaosylceramides (GL3). Fabry cardiac involvement has several clinical manifestations: concentric left ventricular hypertrophy without left ventricular dilation and severe loss of left ventricular systolic function, mitral and aortic valvulopathy, disorders of the atrioventricular conduction or repolarization, and compromised diastolic function. Differentiating Fabry disease from similar conditions is often quite straightforward, e.g. cardiac amyloidosis is often associated with low electrocardiographic voltages, and systemic symptoms are usually associated with hemochromatosis and sarcoidosis. However, sometimes second-level (genetic analysis,  $\alpha$ -galactosidase levels) or invasive investigations are required, which can include endomyocardial biopsy. Diagnostic imaging techniques have been described, but they lack specificity. Echocardiographic imaging with tissue Doppler analysis and/or strain rate analysis can allow diagnosis of Fabry disease even before left ventricular hypertrophy becomes apparent.

This review illustrates the techniques for staging cardiac involvement and damage in Fabry disease and for the long-term follow-up of Fabry patients with or without cardiac involvement. Careful cardiac monitoring is especially important in elderly female carriers, who often develop renal disorders and/or left ventricular hypertrophy as the only manifestations of their late Fabry disease. In some clinical series, Fabry disease was diagnosed in 12% of women with adult-onset hypertrophic cardiomyopathy. Cardiologial problems and outcomes of enzyme replacement therapy, associated with or without other cardiologial treatments, are also discussed.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (7-8): 566-572)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 31 agosto 2009; nuova stesura l'1 dicembre 2009; accettato il 4 dicembre 2009.

### Per la corrispondenza:

Dr. Federico Pieruzzi

Dipartimento di Medicina  
Clinica e Prevenzione  
Università degli Studi  
di Milano-Bicocca  
Via Cadore, 48  
20052 Monza (MI)  
E-mail: federico.pieruzzi@  
unimib.it

### Introduzione

La malattia di Fabry (o Anderson-Fabry) è una rara tesaurosismosi dovuta a un deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A, necessario al catabolismo fisiologico dei globotriaosylceramidi (GL3). Si tratta di una malattia genetica recessiva legata al cromosoma X che porta all'accumulo dei glicosfingolipidi su strati dell'enzima deficitario in tutti i tessuti ed organi, incluso il cuore. La diagnosi si basa sulla comparsa di tipiche lesioni cutanee (angiocheratomi) sulla parte inferiore del tronco. I pazienti possono avere lesioni corneali (patognomonica la cornea verticillata), episodi febbrili e dolori urenti agli arti o acroparestesie dovute al coinvolgimento dei nervi periferici. Il decesso è dovuto ad insufficienza renale causata dalle lesioni glomerulari o alle complicanze cardiache o cerebrali dell'ipertensione o di altre patologie vascolari. La diagnosi prenatale è possibile tramite il dosaggio dell'attività della galattosidasi a livello delle cellule amniotiche o dei villi coriali.

Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry (Figura 1) è dovuto ad alterazioni strutturali e funzionali da accumulo di GL3 del miocardio, incluse lesioni a carico del microcircolo, del sistema di conduzione e delle valvole cardiache. Si manifesta clinicamente dalla terza-quarta decade di vita nei soggetti di sesso maschile e con insorgenza variabile nelle donne<sup>1-6</sup>.

### Clinica e storia naturale del coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry

Dal punto di vista clinico i pazienti con cardiopatia di Fabry presentano:

- ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro senza significativa dilatazione della cavità, di grado lieve moderato, solitamente progressiva, tale da simulare una cardiomiopatia ipertrofica (CMI) non ostruttiva, eccezionalmente anche ostruttiva;
- una funzione sistolica globalmente preser-

### Chiave di Lettura

**Ragionevoli certezze.** La malattia di Fabry (o Anderson-Fabry) è una rara tesaurismosi dovuta a un deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A, necessario al catabolismo fisiologico dei globotriasilceramidi (GL3). Le manifestazioni cardiache della malattia di Fabry sono molteplici: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro senza dilatazione ventricolare e grave perdita della funzione sistolica, valvulopatia mitralica e aortica, alterazioni della conduzione atrio-ventricolare o della ripolarizzazione ventricolare, e compromissione della funzione diastolica.

**Questioni aperte.** Il cardiologo è coinvolto per numerosi aspetti nella gestione del paziente con malattia di Fabry: diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie, diagnosi precoce del danno cardiaco nei soggetti portatori di mutazioni, stadiazione del grado di coinvolgimento cardiaco, decisioni relative all'inizio e al follow-up della terapia enzimatica sostitutiva e all'eventuale associazione con altre terapie cardiologiche. Un attento monitoraggio cardiaco è soprattutto importante nelle donne portatrici, che sviluppano spesso alterazioni renali e/o un'ipertrofia del ventricolo sinistro come uniche manifestazioni della malattia di Fabry.

**Le ipotesi.** Possono essere talora necessarie indagini di secondo livello o invasive, che possono arrivare alla biopsia endomiocardica. Taluni quadri ecocardiografici sono stati descritti come diagnostici (ad es. endocardio ventricolare sinistro "a binario", pattern di *delayed enhancement* alla risonanza magnetica), ma la loro specificità è insufficiente. La soluzione dei problemi, gli outcome cardiologici e il valore prognostico della terapia enzimatica sostitutiva, associata o non associata al trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina restano argomenti da definire.

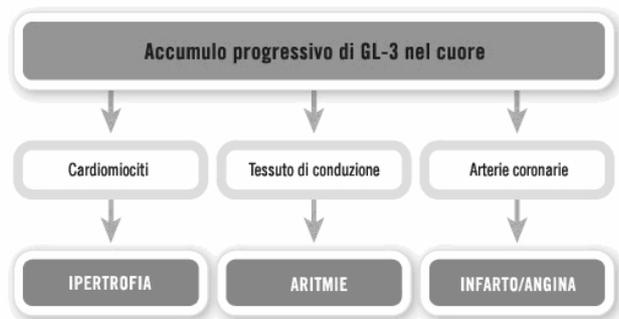


Figura 1. Effetti dell'accumulo delle globotriasilceramidi (GL3) nel miocardio.

vata, al contrario della funzione diastolica che può risultare alterata anche precocemente e la cui compromissione rappresenta la principale causa di dispnea;

- alterazioni valvolari mitraliche e aortiche;
- alterazioni elettrocardiografiche dovute a disturbi di conduzione atrioventricolare, disturbi della ripolarizzazione e ipertrofia del ventricolo sinistro;
- aritmie ventricolari e sopraventricolari;
- disfunzione microvascolare con segni e sintomi di cardiopatia ischemica.

È fondamentale ricordare che il danno cellulare a carico dei cardiomiociti e delle cellule endoteliali avviene già nel-

le fasi pre-cliniche della malattia<sup>7,8</sup>. La storia naturale della malattia può essere schematizzata nel modo seguente:

1. processi primari di malattia (a livello cellulare), in cui l'accumulo lisosomiale porta a:
  - disfunzione e danno del lisosoma;
  - disfunzione, danno e/o morte cellulare;
2. processi secondari di malattia (a livello tissutale):
  - il tessuto risponde ai segnali cellulari con disfunzione o necrosi;
  - tali risposte possono essere reversibili o irreversibili;
3. processi terziari di malattia (indipendenti dal lisosoma):
  - processi patologici determinati dall'insufficienza d'organo o da eventi irreversibili (sia acuti, sia ripetuti nel tempo).

## Cardiologo e malattia di Fabry

Il ruolo del cardiologo verte sui seguenti aspetti:

1. diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie a presentazione clinico-strumentale simile;
2. diagnosi precoce del danno cardiaco nei soggetti portatori di mutazioni;
3. stadiazione del grado di coinvolgimento cardiaco;
4. decidere se e quando iniziare terapia enzimatica sostitutiva (TES);
5. follow-up e valutazione della risposta al trattamento con TES;
6. decidere se e quando associare altri farmaci in grado di rallentare la progressione della cardiopatia.

### Diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie a presentazione clinico-strumentale simile

La diagnosi differenziale con altre cause di ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata dalle pareti cardiache rappresenta un punto cruciale e può essere non banale, soprattutto a livello ecocardiografico, ossia dell'esame di prima scelta nella valutazione di questi pazienti. Il riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata deve essere posto in diagnosi differenziale non solo con la CMI da mutazioni sarcomeriche, ma anche con altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra o CMI quali amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi e altre malattie da accumulo lisosomiale (glicogenosi, mucopolisaccaridosi)<sup>5,6</sup>.

L'esame obiettivo, la storia clinica ed anamnestica e lo stesso ECG possono facilmente contribuire a risolvere la diagnosi differenziale a favore di una patologia nei casi più tipici: è ben noto ad esempio che l'amiloidosi cardiaca è spesso, anche se non sempre, caratterizzata da bassi voltaggi all'ECG, mentre un danno cardiaco grave presuppone quasi sempre sintomi sistemici in corso di emocromatosi e sarcoidosi; a questo va aggiunto che l'utilizzo della risonanza magnetica può essere di aiuto nel far sospettare la patologia anche prima dei riscontri biopistici sia nella sarcoidosi che nell'amiloidosi cardiaca. Ciononostante, in molti casi, soprattutto nella pratica clinica ed ecocardiografica quotidiana, può non essere così semplice distinguere le diverse forme, al punto da rendere necessario il ricorso ad esami di secondo livello come l'analisi genetica e la misurazione dei livelli di  $\alpha$ -galattosidasi, o addirittura ad esami invasivi, come la biopsia endomiocardica. Un recente studio ecocardiografico<sup>9</sup> ha evidenziato, nei pazienti

con cardiomiopatia di Fabry e significativa ipertrofia ventricolare sinistra, un aspetto "a binario" del contorno endocardico del ventricolo sinistro, che però è osservabile anche nei pazienti con CMI o cardiopatia ipertensiva. Tale aspetto ecocardiografico sembra essere espressione della compartimentalizzazione più marcata degli accumuli di glicosfingolipidi negli strati subendocardici rispetto agli strati miocardici più interni. La sensibilità e la specificità di tale marker diagnostico sono ancora dibattute<sup>10</sup>, ma sicuramente può rappresentare un elemento di sospetto coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry. Una *flow-chart* diagnostica che può essere adottata in presenza di soggetti con ipertrofia idiopatica del ventricolo sinistro nel sospetto di malattia di Fabry è riportata nella Figura 2<sup>11</sup>.

**Diagnosi precoce di coinvolgimento cardiaco nel paziente con mutazione genetica accertata**

**Il contributo dell'ECG a riposo**

Alla valutazione dell'ECG a riposo, l'accumulo di glicosfingolipidi avviene a tutti i livelli in maniera progressiva determinando una graduale disfunzione delle cellule specializzate dell'apparato di conduzione del cuore. Nel maschio giovane è frequente il riscontro di un intervallo PR accorciato (Figura 2). Più tardivamente si possono manifestare blocchi atrioventricolari anche di grado avanzato<sup>6</sup>.

**Il contributo dell'ecocardiografia**

La diagnosi di coinvolgimento cardiaco può essere ottenuta mediante ecocardiogramma tramite analisi con Doppler tissutale (TDI) e/o analisi dello *strain rate* ancora prima del-

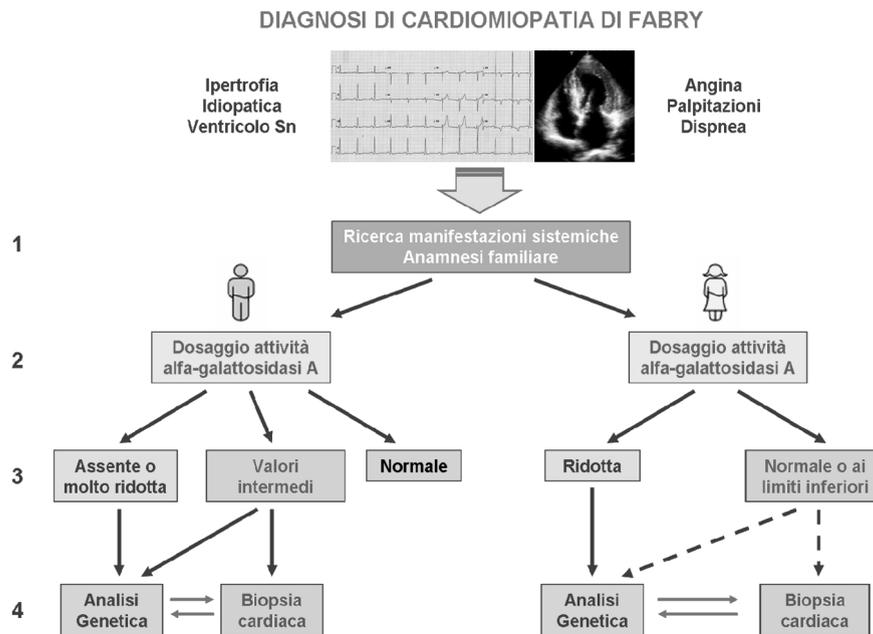
la presenza di ipertrofia ventricolare misurabile all'eco con le tecniche convenzionali (M-mode). La disfunzione diastolica con analisi TDI nei pazienti con cardiomiopatia di Fabry è sovrapponibile a quella dei pazienti con CMI. In entrambe le malattie, pazienti senza ipertrofia ventricolare sinistra manifesta possono presentare precocemente una riduzione delle velocità di contrazione e rilasciamento del setto e della parete laterale all'analisi TDI. Pertanto lo studio con TDI dei pazienti portatori/portatrici di mutazioni responsabili della malattia di Fabry può far sospettare precocemente il coinvolgimento cardiaco<sup>7</sup>. La comparsa di segni e sintomi quali angina, dispnea o il riscontro di aritmie deve far sospettare un iniziale coinvolgimento cardiaco anche in presenza di normali spessori delle pareti cardiache.

**Stadiazione del grado di coinvolgimento cardiaco** (Tabella 1, Raccomandazione 1)

La diagnosi di malattia di Fabry deve essere immediatamente seguita da una valutazione clinico-strumentale basale che definisca l'entità del coinvolgimento cardiaco e rappresenti il punto di partenza dei successivi controlli nel follow-up.

Tale valutazione basale deve necessariamente comprendere:

- monitoraggio della pressione arteriosa,
- ECG a riposo,
- ecocardiogramma,
- ECG dinamico con analisi della variabilità della frequenza cardiaca,
- test ergometrico massimale,
- risonanza magnetica nucleare (RMN) cardiaca.



**Figura 2.** Algoritmo diagnostico per la diagnosi di cardiomiopatia di Fabry in soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra.

1. La ricerca delle manifestazioni sistemiche della malattia e/o di familiari affetti è fondamentale per la diagnosi; in particolare di fronte ad una cardiomiopatia ipertrofica sporadica o con ereditarietà non di tipo autosomico dominante.

2-3. Nei maschi il dosaggio dell'α-galattosidasi A è diagnostico di malattia di Fabry; in presenza di valori intermedi, senza manifestazioni sistemiche, si rende necessaria l'analisi genetica o la biopsia endomiocardica. Nelle donne il dosaggio dell'attività dell'α-galattosidasi A solo raramente è ridotta al punto di essere di per sé diagnostica. In presenza di valori normali od intermedi, senza manifestazioni sistemiche, si rende necessaria l'analisi genetica o la biopsia endomiocardica.

4. L'analisi genetica è sempre necessaria per confermare la diagnosi, mentre la biopsia endomiocardica offre il vantaggio di poter porre diagnosi anche di altre patologie causa dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Da Pieroni<sup>11</sup>, modificata.

**Tabella 1.** Raccomandazioni sulla gestione cardiologica del paziente con malattia di Fabry.**RACCOMANDAZIONE 1***Stadiazione del grado di danno cardiaco nei soggetti con malattia di Fabry*

- Valutazione elettrocardiografica (ECG, ECG dinamico, test da sforzo)
- Valutazione morfo-funzionale (ecocardiogramma color Doppler e RMN)
- Valutazione dello stato pressorio del paziente (MAP 24h)
- Valutazione vascolare (eco color Doppler carotideo)
- Biopsia miocardica in casi selezionati

**RACCOMANDAZIONE 2***Valutazione cardiologica in pazienti con malattia di Fabry senza danno cardiaco noto*

Divisione per età: sopra i 25 anni negli uomini e 35 anni nelle donne valutazione annuale, in assenza di nuovi sintomi

- Controllo aritmologico (ECG, ECG dinamico)
- Controllo ecocardiografico degli spessori parietali e dimensioni di cavità, funzione sistolica e diastolica, Doppler tissutale
- Monitoraggio pressorio (MAP 24h), se all'automisurazione si riscontrano elevati valori di pressione arteriosa
- Valutazione vascolare (Doppler carotideo e radiale)
- RMN solo sopra i 30 anni se l'ECG o l'ecocardiogramma mostrano segni di ipertrofia cardiaca

**RACCOMANDAZIONE 3***Valutazione cardiologica in pazienti con danno cardiaco da malattia di Fabry noto, in assenza di nuovi sintomi*

- Controllo aritmologico (ECG, ECG dinamico) annuale
- Controllo semestrale ecocardiografico degli spessori parietali e dimensioni di cavità, funzione sistolica e diastolica, Doppler tissutale
- Monitoraggio pressorio (MAP 24h) annuale
- Valutazione vascolare (eco color Doppler carotideo) annuale
- RMN ogni 3 anni

**RACCOMANDAZIONE 4***Terapia enzimatica sostitutiva*

- Proporre la terapia enzimatica sostitutiva con agalsidase- $\alpha$  alla dose di 0,2 mg/kg/2 settimane o agalsidase- $\beta$  alla dose di 1 mg/kg/2 settimane appena posta diagnosi di coinvolgimento cardiaco precoce da malattia di Fabry
- Monitorare indici di funzione cardiaca e marcatori di danno d'organo (spessori parietali e dimensioni delle camere cardiache, funzione sistolica e diastolica, alterazioni elettrocardiografiche, aritmie) ogni 6 mesi

**RACCOMANDAZIONE 5***Terapia di associazione*

- Indicazione assoluta ad introdurre ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, se tollerato, in caso di riscontro di ipertrofia cardiaca anche lieve
- Utilizzo di farmaci antiaggreganti ed ipolipidici nei casi di associato rischio cardiovascolare
- Impianto di presidi medici (PM, ICD) nei casi indicati

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ICD = defibrillatore impiantabile; MAP = monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; PM = pacemaker; RMN = risonanza magnetica nucleare.

**Il contributo dell'ECG a riposo, del test ergometrico e dell'ECG dinamico**

L'ECG a riposo frequentemente mostra evidenti anomalie della ripolarizzazione ventricolare sinistra che comprendono depressione del tratto ST e inversione dell'onda T che a volte può essere profonda e diffusa in tutte le derivazioni; tali alterazioni sono legate all'ipertrofia ventricolare sinistra

ma devono entrare in diagnosi differenziale con l'ischemia miocardica. L'ECG è inoltre l'esame diagnostico più immediato per evidenziare disturbi della conduzione o del ritmo che possono essere espressione del coinvolgimento del sistema di conduzione miocardico nella malattia di Fabry.

Con il test da sforzo al cicloergometro si valuta l'eventuale sofferenza ischemica del miocardio dovuta alla compromissione della riserva coronarica che può essere causata da stenosi delle coronarie epicardiche o, più frequentemente, da alterazioni del microcircolo<sup>12</sup>. Il danno microcircolatorio cardiaco nella malattia di Fabry è noto fin dai primi riscontri anatomico-patologici ed istopatologici ed è stato recentemente confermato da studi biotipici<sup>13</sup>. Tuttavia il test da sforzo non è in grado di valutare precoci alterazioni del flusso coronarico e quindi il suo ruolo nella stadiazione del danno cardiaco si limita ad indicare la presenza o assenza di alterazioni elettrocardiografiche suggestive per ischemia miocardica e a porre indicazioni allo studio coronarografico.

La valutazione con ECG dinamico nella stadiazione basale del soggetto con malattia di Fabry deve essere eseguita (in casi selezionati, ad es. pazienti con sospetto clinico per avallare l'ipotesi diagnostica) per una più accurata analisi qualitativa e quantitativa di eventuali alterazioni della conduzione e di aritmie anche transitorie. Anche l'analisi del tratto ST-T può smascherare alterazioni di tipo ischemico in assenza di sintomatologia conclamata. Uno studio recente condotto su bambini ed adolescenti affetti da malattia di Fabry ha mostrato una ridotta variabilità della frequenza cardiaca all'ECG dinamico, soprattutto nei soggetti di sesso maschile, quale segno precoce di coinvolgimento del sistema nervoso parasimpatico<sup>14</sup>. Pertanto lo studio della variabilità della frequenza cardiaca potrebbe essere indicato in alcuni contesti specifici per avallare l'ipotesi diagnostica.

**Il contributo del monitoraggio pressorio**

La pressione arteriosa va periodicamente controllata nel paziente con malattia di Fabry. Oltre alla misurazione dei valori pressori durante la visita ambulatoriale, è consigliabile l'esecuzione di un monitoraggio pressorio delle 24h e di periodici controlli domiciliari con automisurazione. Nei pazienti che sviluppano ipertensione, anche in assenza di segni o sintomi di interessamento cardiaco e/o renale, è indicato l'inizio della terapia antipertensiva con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

**Il contributo dell'ecocardiografia**

L'indagine ecocardiografica rimane obbligatoria come indagine diagnostica di primo livello per la valutazione della funzione sistolica e la cinetica distrettuale del ventricolo sinistro, oltre che per la misura degli spessori parietali del ventricolo sinistro, misurati in accordo con le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography in M-mode<sup>15</sup>.

L'ecocardiogramma deve includere un'analisi accurata della funzione diastolica, incluso il TDI<sup>16</sup>, della funzione sistolica (frazione di eiezione), dei flussi transvalvolari e delle dimensioni dell'atrio sinistro (volume biplano).

**Il contributo della risonanza magnetica nucleare cardiaca**

La RMN cardiaca rispetto all'ecocardiogramma offre una maggior precisione nella valutazione dell'ipertrofia ventri-

colare e quindi della massa ventricolare, identificando più facilmente forme asimmetriche ed apicali. Inoltre fornisce informazioni sulla presenza di aree con evidente *delayed enhancement*, suggestive per aumento della fibrosi endomiocardica ed indicative della severità del coinvolgimento cardiaco<sup>9,17-19</sup>.

#### *Il contributo dello studio del distretto carotideo*

La valutazione ultrasonografica dei distretti vascolari carotidei è importante al fine di identificare il possibile coinvolgimento vascolare della malattia di Fabry. La valutazione basale deve prevedere l'eco color Doppler dei tronchi sovra-aortici con la misurazione dello spessore medio-intimale a livello dell'arteria carotide comune, il rilievo di placche aterosclerotiche e la valutazione di eventuali stenosi emodinamicamente significative<sup>20</sup>.

Ulteriori valutazioni mediante esami non invasivi ed invasivi possono essere indicate nel singolo paziente a seconda del quadro clinico e degli esami basali precedentemente elencati.

#### *Il contributo di eventuale coronarografia, valutazione aritmologica e biopsia endomiocardica*

In presenza di sintomi e/o segni di ischemia miocardica da sforzo o a riposo è indicata la valutazione con studio coronarografico, mentre la valutazione quantitativa della perfusione miocardica regionale mediante tomografia ad emissione di positroni è ancora oggetto di ricerca<sup>12</sup>.

Al fine di studiare la funzionalità delle fibre di conduzione può essere indicata la valutazione aritmologica anche con studio elettrofisiologico endocavitario, in presenza di difetti della conduzione e/o aritmie sopraventricolari e ventricolari<sup>21</sup>.

La biopsia endomiocardica può essere utilizzata per confermare la malattia di Fabry solo in quei soggetti nei quali la diagnosi è ancora dubbia come in presenza di sovrapposizione di patologie del miocardio o nelle donne con variante cardiaca senza altri familiari affetti. La biopsia endomiocardica deve essere eseguita solo presso un centro attrezzato per eseguire le analisi del campione miocardico necessarie a confermare la diagnosi di malattia di Fabry (esame alla microscopia ottica con colorazioni speciali quali Sudan Black su frammento congelato ed analisi alla microscopia elettronica)<sup>7,9,22</sup>.

#### *Follow-up del paziente con malattia di Fabry senza danno cardiaco noto*

(Tabella 1, Raccomandazione 2)

Nel paziente con malattia di Fabry diagnosticata geneticamente o biochimicamente senza evidenza di danno cardiaco, il follow-up cardiologico ha lo scopo di valutare l'eventuale comparsa del coinvolgimento cardiaco, che solitamente non è comunque evidenziabile con metodica non invasiva prima dei 25 anni negli uomini e dei 35 anni nelle donne. In tali pazienti, oltre l'età sopra riportate, il follow-up deve essere basato sull'esecuzione di ECG, ecocardiogramma color Doppler ed ECG dinamico, controllo semestrale ecocardiografico degli spessori parietali e dimensioni di cavità, monitoraggio ambulatoriale pressorio delle 24h annuale, e valutazione vascolare (eco color Doppler carotideo) annuale.

L'esecuzione della RMN cardiaca in questi soggetti va decisa su base individuale, in presenza di un'alta probabili-

tà di coinvolgimento cardiaco o sintomatologia suggestiva.

Il monitoraggio dei suddetti parametri è raccomandato preferibilmente con cadenza annuale o biennale.

#### *Il problema del coinvolgimento cardiaco tardivo nel sesso femminile*

In età avanzata molte portatrici di una mutazione genica determinante la malattia di Fabry sviluppano ipertrofia cardiaca e manifestazioni renali. Il coinvolgimento cardiaco può rappresentare la prima manifestazione clinica della malattia e quindi lo spunto per iniziare la terapia e prevenire il danno a carico di altri organi. È da segnalare che, in alcune casistiche, fino al 12% delle donne con CMI ad esordio in età adulta è risultata affetta da malattia di Fabry<sup>23</sup>.

#### *Follow-up del paziente con malattia di Fabry con danno cardiaco e in terapia enzimatica sostitutiva* (Tabella 1, Raccomandazioni 3 e 4)

Nel paziente con malattia di Fabry in cui siano comparsi segni e sintomi di interessamento cardiaco è indicato proporre al paziente l'inizio della TES, rappresentata dall' $\alpha$ -galattosidasi A. Se non è presente coinvolgimento sistemico, la biopsia cardiaca con dimostrazione di accumulo di glicosfingolipidi è necessaria per decidere se iniziare il trattamento con TES. Sulla base del meccanismo fisiopatologico della malattia la nostra raccomandazione è che la TES venga iniziata in tutti i pazienti con malattia di Fabry pur tenendo in considerazione il fatto che devono ancora trovare risposta importanti interrogativi riguardo al dosaggio ed ai benefici a lungo termine della terapia. Attualmente sono disponibili due formulazioni dell' $\alpha$ -galattosidasi A, con due dosaggi diversi: l'agalsidasi- $\beta$ , somministrata alla dose di 0.2 mg/kg ogni 2 settimane, e l'agalsidasi- $\beta$  impiegata alla dose di 1.0 mg/kg ogni 2 settimane. Entrambe le formulazioni sono state oggetto di numerosi studi clinici ed hanno ottenuto in Europa l'approvazione all'impiego clinico, mentre solo l'agalsidasi- $\beta$  ha ottenuto approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti nel 2001 e la piena approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel 2008<sup>24,25</sup>.

In numerosi studi è stato riportato che il coinvolgimento cardiaco, renale e del sistema nervoso centrale è responsabile dell'elevata morbilità e mortalità dei pazienti con malattia di Fabry. L'introduzione della terapia con enzima ricombinante ha permesso di migliorare le condizioni cardiovascolari, anche se vi sono dati che riportano un limite al beneficio della terapia, quando ormai il danno cardiaco è avanzato<sup>26-30</sup>. Un fattore che sembra poter influenzare la scarsa *clearance* dei glicosfingolipidi accumulatisi dal tessuto miocardico è il minimo *turnover* dei cardiomiociti. Probabilmente un'efficace *clearance* tissutale richiederebbe la riparazione delle cellule infiltrate invece della loro sostituzione da parte di cellule non danneggiate che si sviluppano durante TES. Va aggiunto che verosimilmente l'ispessimento delle pareti riflette anche una vera ipertrofia miocardica, probabilmente risultato di una reazione compensatoria derivante dalla disfunzione contrattile dei cardiomiociti indotta dall'accumulo<sup>31</sup>.

Inoltre la riduzione della massa cardiaca, riportata come effetto della terapia sostitutiva in alcuni lavori, potrebbe derivare non dalla *clearance* dei glicosfingolipidi accumulatisi nel miocardio, ma da un miglioramento funziona-

le a livello cellulare e, nei casi più avanzati, viceversa da una perdita cellulare e quindi da una progressione della malattia. Questi dati suggeriscono che l'introduzione precoce della terapia con enzima ricombinante nelle prime fasi della malattia, quando ancora non è presente danno d'organo, potrebbe incrementare l'effetto benefico della terapia, anche se iniziare tale terapia in modo preventivo non risulta semplice nella pratica clinica soprattutto per motivi di *compliance* a causa della necessità di somministrazione endovenosa ogni 14 giorni.

#### Confronto tra le due formulazioni di $\alpha$ -galattosidasi A disponibili

I risultati degli studi finora condotti sono stati ottenuti impiegando separatamente le due formulazioni di agalsidasi disponibili.

Al momento non esistono studi nei quali venga comparata l'efficacia delle due formulazioni alla dose consigliata tranne in uno studio di Vedder et al.<sup>32</sup> in cui è stata somministrata l'algalsidasi- $\alpha$  o l'algalsidasi- $\beta$  allo stesso dosaggio (0.2 mg/kg ogni 2 settimane) in 36 soggetti. In questo studio non sono state trovate differenze tra i due trattamenti né in termini di efficacia (riduzione dei depositi di GL3 nei tessuti, miglioramento della funzione renale e riduzione dell'ipertrofia ventricolare), né in termini di insuccesso terapeutico<sup>32</sup>.

#### Follow-up nel paziente con malattia di Fabry con cardiopatia avanzata

(Tabella 1, Raccomandazione 5)

Studi recenti hanno dimostrato una minore efficacia della terapia enzimatica nei pazienti con cardiomiopatia conclamata. Pertanto è stata proposta l'associazione dell'agalsidasi con farmaci come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II per le note proprietà antifibrotiche nella prevenzione e regressione del rimodellamento miocardico quando compaiono segni di coinvolgimento cardiaco anche precoci<sup>29</sup>.

Il paziente con cardiopatia da malattia di Fabry in fase avanzata deve essere gestito da un punto di vista clinico-strumentale in modo assolutamente sovrapponibile alle cardiopatie non derivanti da malattie da accumulo lisosomiale. Tale approccio prevede l'utilizzo della terapia farmacologica convenzionale specifica per scompenso cardiaco ed aritmie, con particolare attenzione all'uso dei beta-bloccanti, solitamente inefficaci o addirittura dannosi, per l'eccessivo effetto bradicardizzante, ivi incluso l'utilizzo di dispositivi impiantabili quali defibrillatore e pacemaker biventricolare. Anche nel paziente con malattia di Fabry va considerata sia la possibilità di trapianto cardiaco quando indicato che di intervento di rivascolarizzazione coronarica percutaneo o chirurgico.

#### Riassunto

La malattia di Fabry (o Anderson-Fabry) è una rara tesaurismosi dovuta a un deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A, necessario al catabolismo fisiologico dei globotriasilceramidi (GL3). Le manifestazioni cardiache della malattia di Fabry sono molteplici: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro senza

dilatazione ventricolare e grave perdita della funzione sistolica, valvulopatia mitralica e aortica, alterazioni della conduzione atrio-ventricolare o della ripolarizzazione, compromissione della funzione diastolica. Differenziare una cardiopatia di Fabry da altre condizioni simili è spesso agevole: l'amiloidosi cardiaca, per esempio, è spesso associata a ridotti voltaggi elettrocardiografici, mentre l'emocromatosi e la sarcoidosi si associano a sintomi sistemici. Tuttavia, possono essere talora necessarie indagini di secondo livello o invasive, che possono arrivare alla biopsia endomiocardica. Taluni aspetti morfologici riscontrati con tecniche per immagini sono stati descritti come diagnostici ma la loro specificità è al momento insufficiente. L'ecocardiografia con Doppler tissutale e/o l'analisi dello *strain rate* possono permettere la diagnosi di cardiopatia di Fabry anche prima che divenga evidente l'ipertrofia del ventricolo sinistro.

Il lavoro illustra le tecniche di valutazione del coinvolgimento e del danno cardiaco nella malattia di Fabry e l'approccio clinico e strumentale di follow-up a lungo termine dei pazienti Fabry con o senza coinvolgimento cardiaco. Un attento monitoraggio cardiaco è soprattutto importante nelle donne anziane portatrici, che sviluppano spesso alterazioni renali e/o ipertrofia ventricolare sinistra. La malattia di Fabry è stata diagnosticata nel 12% delle donne con cardiomiopatia ipertrofica a esordio tardivo. Il lavoro discute anche i problemi e gli outcome cardiologici della terapia enzimatica sostitutiva, associata o non associata ad altre terapie cardiologiche.

**Parole chiave:** Cardiomiopatia; Diagnosi differenziale; Malattia di Fabry; Trattamento.

#### Bibliografia

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Kinzler KE, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 3733-74.
- Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93: 528-35.  
**Un'autorevole, completa discussione del coinvolgimento del cuore nelle malattie lisosomiali da accumulo, con particolare riferimento alla malattia di Fabry.**
- von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-9.
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-93.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-11.
- Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2399-403.  
**Lo studio di riferimento sulla prevalenza della malattia di Fabry negli individui con cardiomiopatia ipertrofica.**
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107: 1978-84.  
**Un autorevole studio italiano sulle manifestazioni cardiache della malattia di Fabry non immediatamente riconducibili alla comune cardiomiopatia ipertrofica.**
- Frustaci A, Chimenti C. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 2007; 116: e350-1.

9. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1663-71.  
**Un importante studio italiano sulla distribuzione endomiocardica, valutata ecocardiograficamente, dei glicosfingolipidi nel cuore dei pazienti con malattia di Fabry.**
10. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2058-61.
11. Pieroni M. Cuore e malattia di Fabry. Firenze: Scientific Press, 2006.
12. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92: 357-60.
13. Chimenti C, Morante E, Tanzilli G, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 161-9.
14. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008; 97: 463-9.
15. Lang R, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
16. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 452-7.  
**Uno studio dei principali cardiologi italiani che si interessano di malattia di Fabry sulle potenzialità dell'ecocardiografia Doppler tissutale.**
17. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-5.
18. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1221-7.
19. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95: 1103-7.
20. Barbey F, Brackch N, Linhart A, et al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 63-8.
21. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842-6.
22. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
23. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047-53.  
**Una cardiomiopatia ipertrofica può essere la prima e unica manifestazione di una malattia di Fabry ad esordio tardivo nel sesso femminile.**
24. 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; 345: 9-16.
25. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
26. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alpha. *Heart* 2008; 94: 153-8.
27. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch* 2006; 448: 337-43.
28. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299-301.
29. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524-9.  
**Un importante, recente articolo sui benefici della terapia enzimatica sostitutiva anche per quanto riguarda gli aspetti cardiologici.**
30. Keslová-Veselíková J, Hulková H, Dobrovolný R, et al. Replacement of alpha-galactosidase A in Fabry disease: effect on fibroblast cultures compared with biopsied tissues of treated patients. *Virchows Arch* 2008; 452: 651-65.
31. Chimenti C, Hamdani N, Boontje NM, et al. Myofilament degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. *Am J Pathol* 2008; 172: 1482-90.
32. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2: e598.