



COORDINAMENTO REGIONALE  
MALATTIE RARE FVG



**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

# Il dolore come spia di malattia di Fabry

Dr.ssa Annalisa Sechi

S.O.C. Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare

ASUFC

# CASO CLINICO

**Paziente maschio di 29 anni**

In storia: dolori intensi alle estremità di mani e piedi, dolori addominali e diarrea fin dall'infanzia.



Il dolore viene descritto come urente ed aumenta con i cambi di temperatura, in particolare con il caldo ed il freddo intensi e con l'attività fisica. Quando fa sport non suda.

# Dolore a mani e piedi

All'età di 6 anni non riusciva a giocare scalzo nella sabbia d'estate con gli altri amici

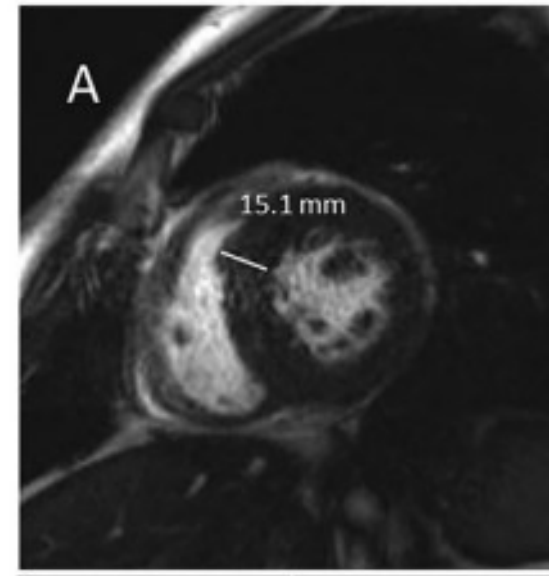
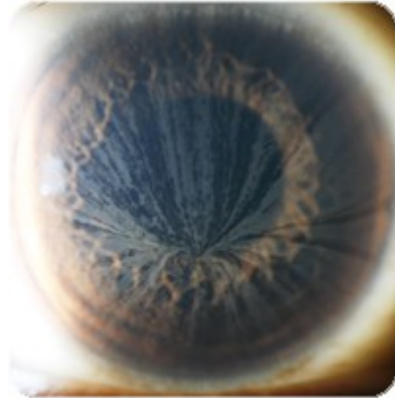
Durante l'adolescenza se andava in motorino doveva mettere 2 paia di guanti

La tachipirina migliorava i dolori, ma in caso di febbre erano così intensi che la tachipirina non bastava



# CASO CLINICO

- La madre di 55 anni ci contatta perché ha una cornea verticillata e le hanno diagnosticato una cardiomiopatia ipertrofica. Non ha dolori.



Ha interpellato dott. Google ...



cornea verticillata e cardiomiopatia ipertrofica

AI Mode Tutti Immagini Video Video brevi Web Libri Altro Strumenti

AI Overview

La **cornea verticillata** (depositi lipidici a vortice sulla cornea) e la **cardiomiopatia ipertrofica** (ispessimento del muscolo cardiaco) possono essere collegate dalla **Malattia di Fabry**, una malattia metabolica rara che causa accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) e che si manifesta spesso con cardiomiopatia ipertrofica (spesso tardiva e a volte unica manifestazione), e la cheratopatia verticillata come segno precoce. Sebbene la cardiomiopatia ipertrofica sia più comune (spesso genetica e non legata a Fabry), la presenza di cornea verticillata richiede un'indagine per escludere la Malattia di Fabry, soprattutto se il quadro cardiaco è atipico o i sintomi (come dolore toracico, dispnea) sono presenti.

Cornea verticillata

Mostra altro

Malattia di Fabry: in che modo colpisce il cuore e i reni? 5 mag 2020 — Le manifestazioni cardiache in genere accompagnano gli altri sintomi della... OMaR - Osservatorio Malattie Rare

OMaR - Osservatorio Malattie Rare https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare

Malattia di Fabry: in che modo colpisce il cuore e i reni?

5 mag 2020 — Altri sintomi sono la presenza di lesioni cutanee specifiche (angiocheratomi), la presenza di opacità corneale (cornea verticillata, che si ...

Le persone hanno chiesto anche

- La malattia di Fabry può causare cardiomiopatia?
Quali sono i sintomi della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva?
Qual è una caratteristica fondamentale della cardiomiopatia ipertrofica in fase end stage?

# Questa signora ha una malattia di Fabry?

Malattia di Fabry: patologia genetica lisosomiale, causata dal **deficit dell'enzima  $\alpha$  galattosidasi** con accumulo di Gb3 e LysoGb3

Incidenza da 1:40.000 (in base alle diagnosi cliniche) a 1:4000 (dati degli screening neonatali)  
**Probabilmente sottodiagnosticata!**

Si caratterizza per un **interessamento sistemico**, con coinvolgimento maggiore degli organi più vascolarizzati: cuore, rene, cervello

La cornea verticillata è un segno patognomonico delle forme classiche

# Diagnosi di malattia di Fabry

La **diagnosi**:

DBS da confermare tramite **test enzimatico** su leucociti (M) e **test genetico con analisi molecolare del gene GLA** (M/F) → laboratorio malattie rare ASUFC

La sig.ra ha una mutazione del gene GLA compatibile con malattia di Fabry in forma classica

E il figlio?





dolori alle mani e all'addome

AI Mode Tutti Immagini Video Video brevi Web Notizie Altro Strumenti

AI Overview

Dolori a mani e addome insieme possono indicare condizioni sistemiche come la fibromialgia, che causa dolore muscolare diffuso, o problemi legati alla salute dell'intestino come le enteroartriti, dove il disagio addominale e articolare sono collegati. Altre cause includono malattie reumatiche (artrite reumatoide, lupus), problemi muscolari o scheletrici (stiramenti, tendiniti) o condizioni più specifiche come polinefrite se associati a infezioni del tratto urinario, oppure patologie più urgenti come colecistite o pancreatite, che però di solito presentano dolore addominale più localizzato e acuto. È fondamentale consultare un medico per una diagnosi precisa, poiché le cause variano da problemi muscolo-scheletrici a disturbi infiammatori o metabolici.

Possibili Cause

Mostra altro

**Enteroartriti: i dolori articolari possono partire dall'intestino?**  
 22 giu 2021 — Minelli risponde alle domande dei pazienti, è dedicato alle enteroartriti: indaghiam...  
 Mauro Minelli

**Fibromialgia - Disturbi di ossa, articolazioni e muscoli**  
 Cause della fibromialgia I soggetti che soffrono di fibromialgia sembrano avere un'ipersensibilità al dolore. Vale a dire che le...  
 MSD Manuals



Dolori alle articolazioni, i sintomi cui prestare attenzione

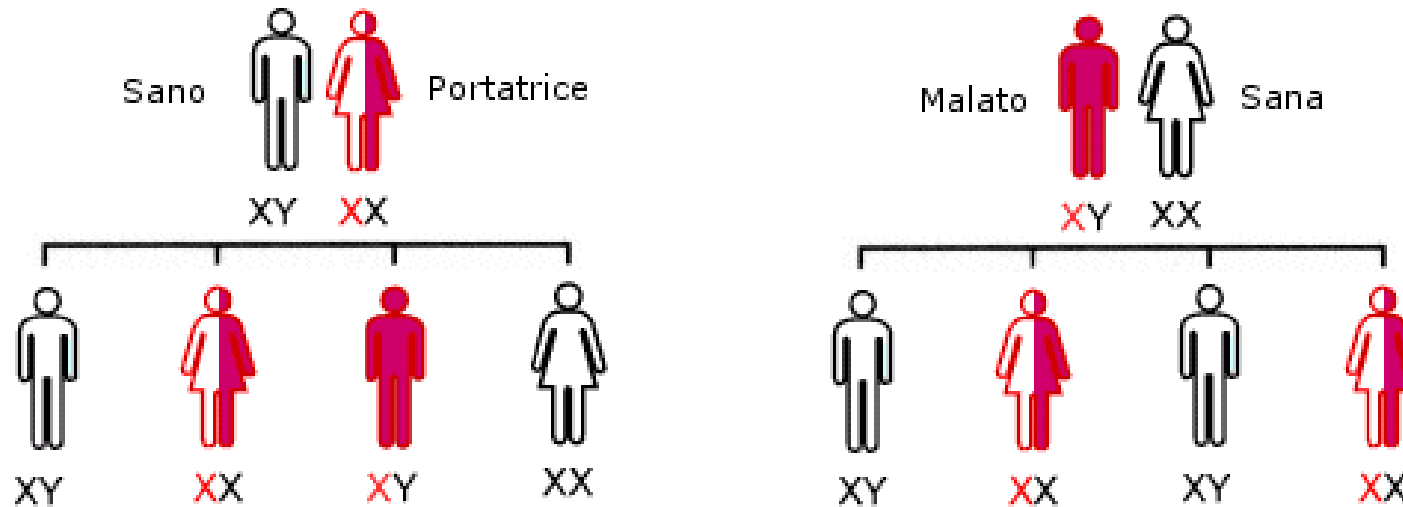
Artrite, comune anche nei giovani ; gonfiore, un ; dolore caratteristico e localizzato, soprattutto alle mani, e un ; mal di schiena con caratteristiche ...  
 Mancanti: addome | Deve includere: addome

Le persone hanno chiesto anche

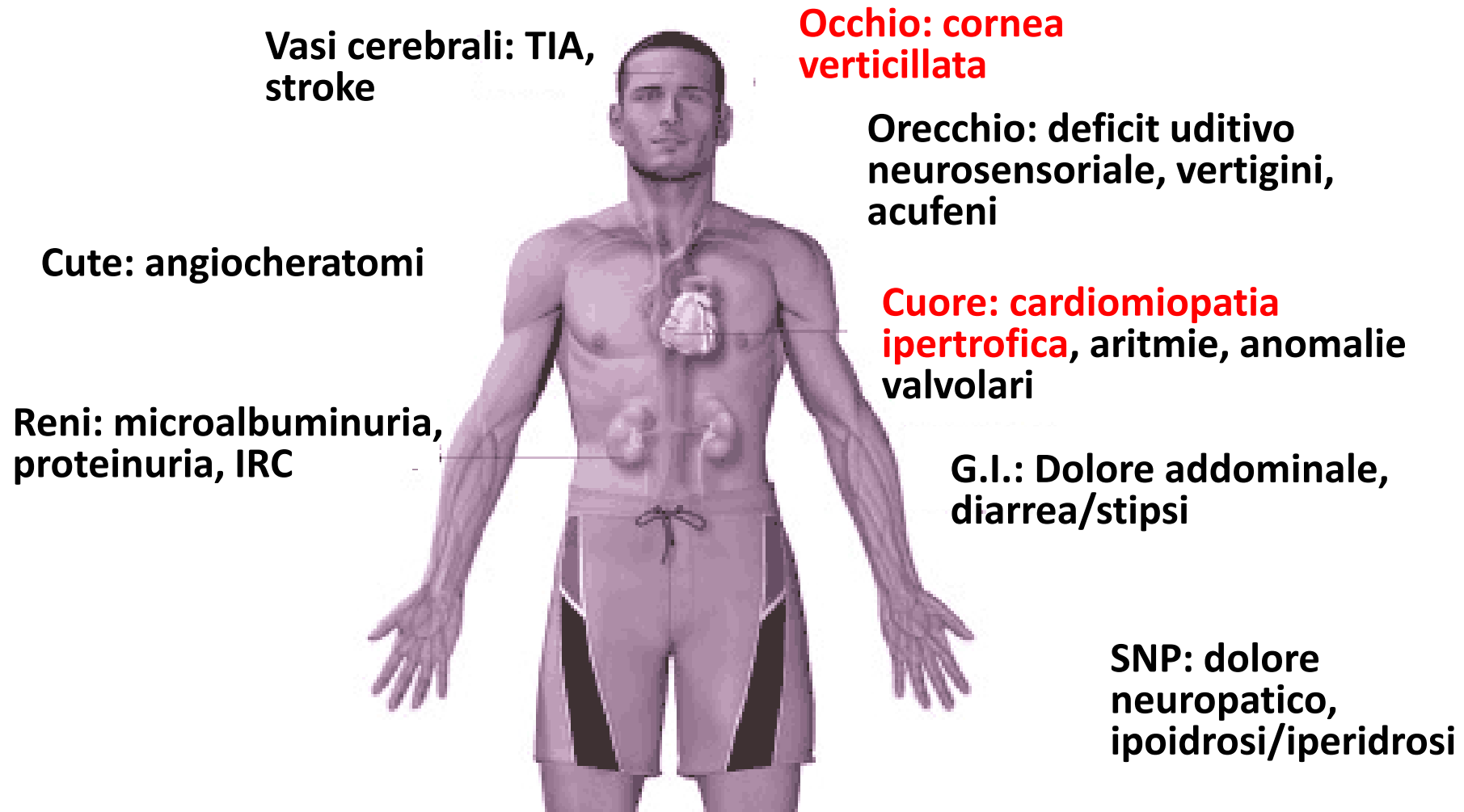
- Quali sono le cause dei dolori alle mani?
- Come si chiama la malattia che provoca dolori in tutto il corpo?
- Quali sono le possibili cause del dolore al centro dell'addome?

# Trasmissione genetica della malattia di Fabry

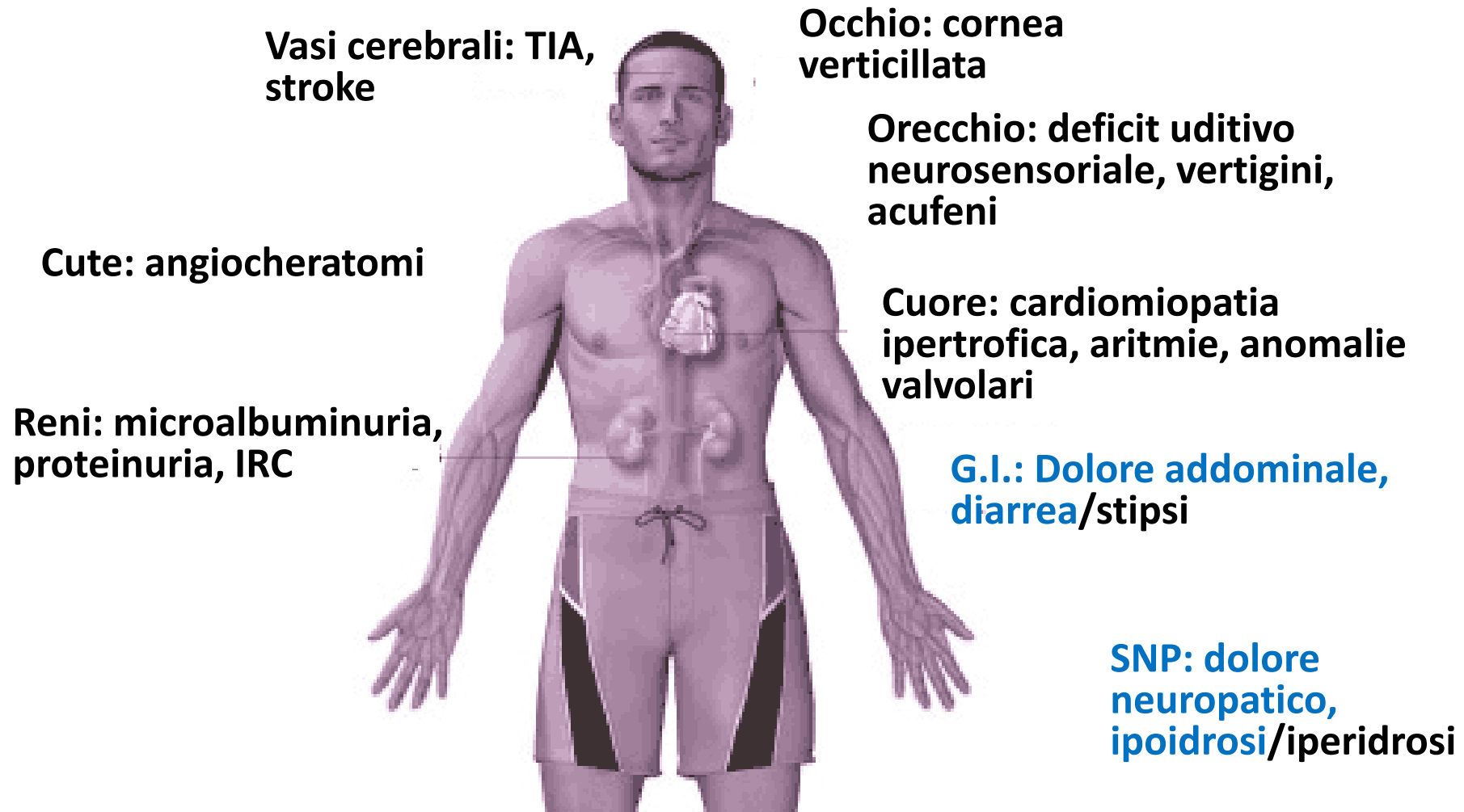
## Eredità X-linked



# Organi coinvolti nella malattia di Fabry



# Organi coinvolti nella malattia di Fabry



# Il figlio

- ✓ All'analisi molecolare ha anche lui la mutazione del gene GLA familiare compatibile con malattia di Fabry in forma classica
  - ✓ Ha un'attività enzimatica residua pari a 0
  - ✓ Ha un aumento importante del biomarcatore LysoGb3
- Diagnosi a 29 anni con primi sintomi insorti a 6 anni: 23 anni di ritardo diagnostico!

# Complessità della malattia di Fabry

La malattia di Fabry è una malattia estremamente complessa e con multiple sfaccettature:

- Può essere diagnosticata a qualunque età
- Può interessare maschi e femmine in maniera differente
- Può manifestarsi in maniera differente a seconda del genotipo
- Può manifestarsi diversamente anche all'interno della stessa famiglia
- Può interessare più organi e tessuti
- Può coinvolgere diverse sfere della vita di tutti i giorni (sport, lavoro, affettività)

**Importante riconoscerla tempestivamente** per curarla (terapia enzimatica, terapia chaperonica)

# La malattia di Fabry: quando sospettarla

I pazienti con la forma classica di malattia presentano segni e sintomi già dall'infanzia

Tipico il **dolore urente all'estremità di mani e piedi** e il **dolore addominale** con alterazioni dell'alvo

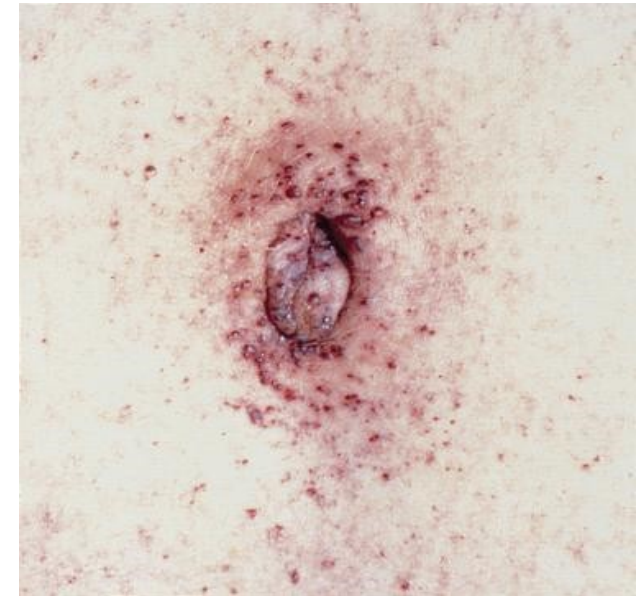
**I segni cardiaci** sono:

- Inversione onda T all'ECG (a partire dai 4 anni)
- **Bradicardia sinusale**
- Ritmo atriale ectopico, contrazioni atriali premature
- **Ipertrofia ventricolare sinistra**

Questi si accompagnano ad altri sintomi di **interessamento sistemico** quali:

- deficit della sudorazione
- Intolleranza al caldo e all'esercizio
- Microalbuminuria che può evolvere verso l'IRC

Segni caratteristici: **cornea verticillata, angiocheratomi cutanei**



# Percorso di presa in carico

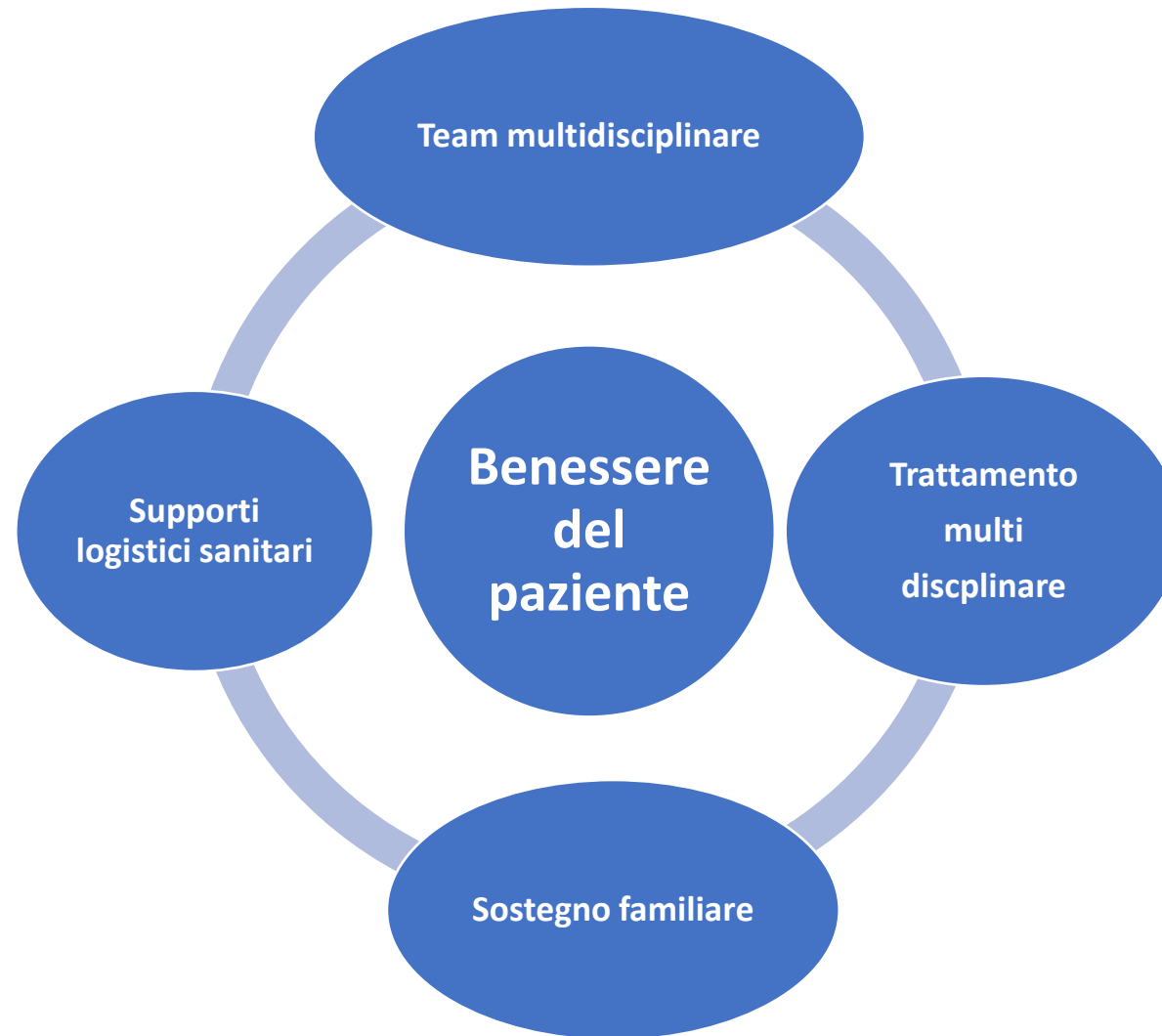
- **Partire bene:**

Spiegare al paziente che si sottopone ad un test diagnostico per malattia di Fabry cosa comporta un'eventuale positività e quali limiti hanno i test

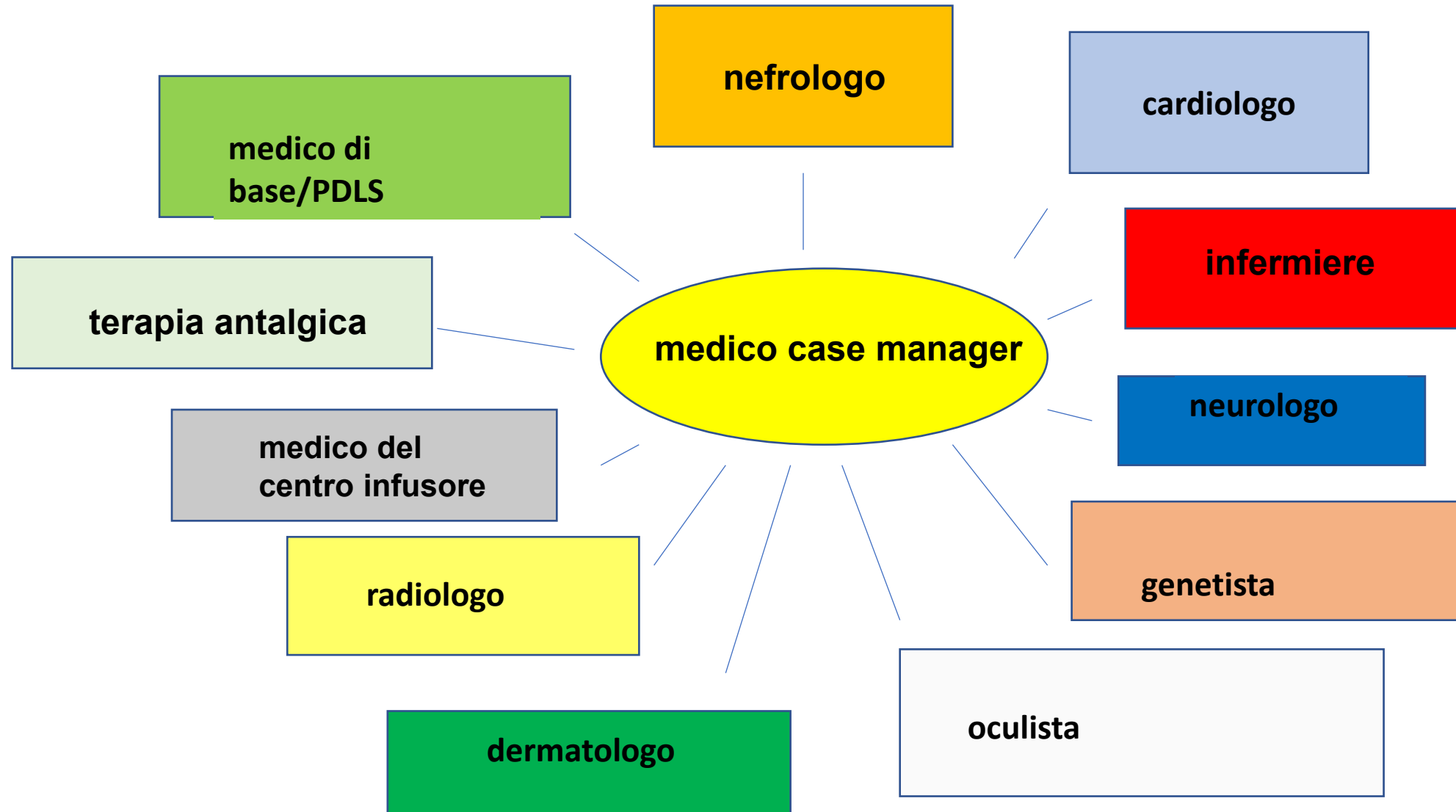
# Percorso di presa in carico

- Dopo la conferma diagnostica: si esegue **screening delle complicanze d'organo** della patologia
- In base agli esiti, il medico case manager stabilisce:
  - se sia il caso o meno di intraprendere **terapia specifica** e quale terapia
  - quali altri specialisti coinvolgere nel **team multidisciplinare**
  - quale sarà il **follow up** del paziente

# La centralità del paziente



# Il team multidisciplinare



# Valori aggiunti del CRMR

**Psicologo:** accettazione della patologia, accettazione della terapia, superamento di agofobia, superamento del senso di colpa dei genitori per aver trasmesso una malattia genetica ai propri figli

**Laboratorio:** possibilità di dosare biomarkers (lysoGb3) nel tempo

# Quali esami al follow up?

- In letteratura percorsi più definiti e linee guida per i pazienti sintomatici in terapia
- Percorsi meno definiti per i pazienti pre-sintomatici



# Personalizzazione del follow up

decidiamo il follow up in base a:

- Età
- Sesso
- Variante genetica
- Storia della famiglia
- Comorbidità
- Fattori di rischio aggiuntivi (es. fumo)

# Terapie disponibili per la malattia di Fabry

## Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) e terapia chaperone

- ERT: agalsidasi alfa, indicato a partire dai 7 anni di età
- ERT: agalsidasi beta, indicato a partire dagli 8 anni
- ERT: pegunigalsidase alfa, indicato nei pazienti adulti
- Chaperone: migalastat, indicato a partire dai 12 anni di età per le mutazioni amenable

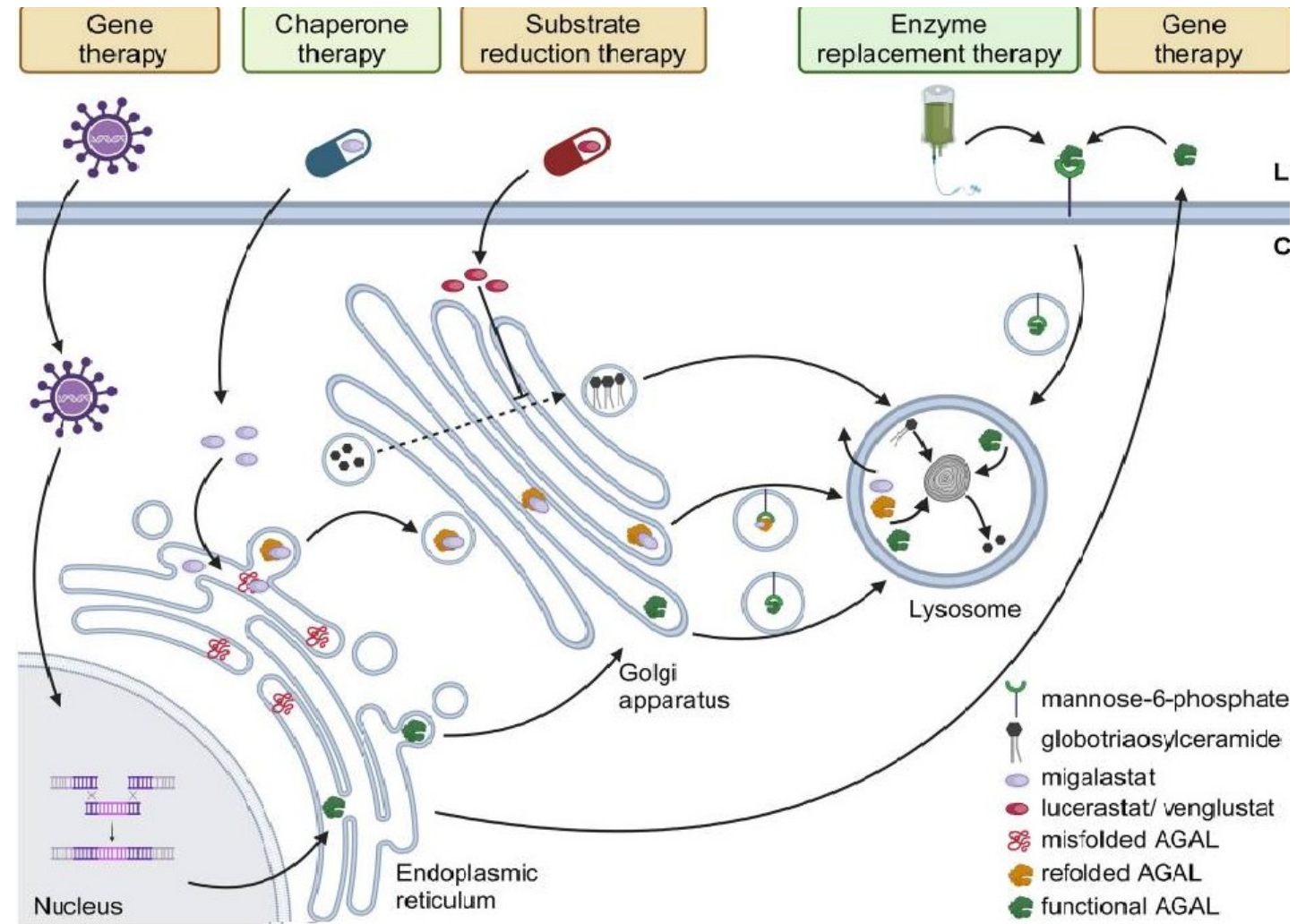
# Quando iniziare la terapia?

- Appena si presentano segni e sintomi a prescindere dall'età e dal sesso
- Nei maschi con genotipo di forma classica considerare ERT a partire dai 7-8 anni anche se asintomatici



# Nuove prospettive terapeutiche

- terapia genica
- terapia di riduzione del substrato
- mRNA



# CASO CLINICO

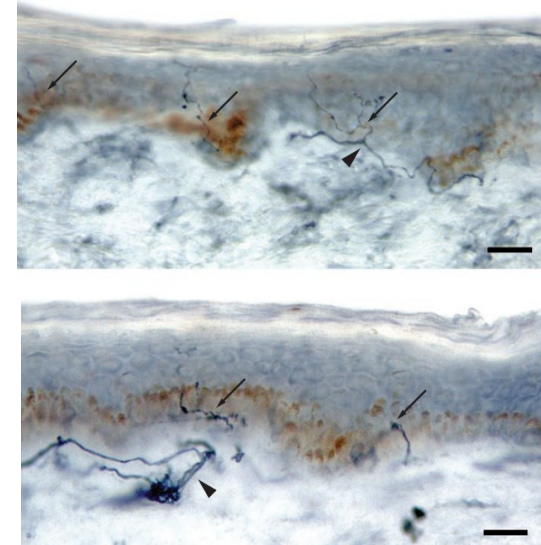
Paziente maschio

Diagnosi di Fabry a 29 anni.

In storia: dolori urenti alle estremità, diarrea e intolleranza al caldo dall'infanzia

Accertamenti: angiocheratomi, cornea verticillata, proteinuria ed ipertrofia del SIV.

Dopo 1 anno di ERT: ↓ proteinuria, normalizzazione del SIV, miglioramento dell'alvo, ma il dolore a mani e piedi persiste invalidante.



Si tentano numerose terapie per il dolore neuropatico, compresi gabapentin, pregabalin, palmitoiletanolamide, senza successo.

# CASO CLINICO

Discutiamo il caso con lo **specialista di terapia antalgica**:

viene intrapreso **trattamento con cannabis** THC 8% CBD 12% decotto per os al dosaggio di 100 mg/die, poi aumentato a 500 mg/die.

Breath pain inventory scores at baseline and follow up

	Baseline	After 1 month of therapy	After 1 year of therapy
	only paracetamol	paracetamol + cannabis	paracetamol + cannabis
<b>Item</b>			
worst pain	7	5	7
least pain	2	2	2
average pain	4	3	3
current pain	4	2	2
pain relief %	50	60	70
<b>pain interference with:</b>			
general activities	6	4	5
mood	8	6	8
walking ability	4	5	3
normal work	4	4	3
relation with other people	8	6	7
sleep	9	4	4
enjoyment of life	10	7	9

# Conclusioni

- Un sintomo comune come il dolore può essere spia precoce di una malattia rara come il Fabry
- La malattia di Fabry è una patologia complessa con multiple sfaccettature
- Saperla riconoscere e trattare tempestivamente è fondamentale per evitare le complicanze irreversibili
- Un team multidisciplinare organizzato e ben coordinato è indispensabile per la presa in carico a 360° dei pazienti

# GRAZIE per l'attenzione!

## Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare ASUFC Udine

### TEAM CLINICO

Maurizio Scarpa  
Andrea Bordugo  
Annalisa Sechi  
Manuela Zanatta  
Rosalia Da Riol  
Alessandro Spinelli  
Paola Piovani  
Anna Schintu  
Monica Donato  
Claudia Molaro

### SUPPORTO AMMINISTRATIVO E REGISTRI

Paola Bettinardi  
Enrica Epifani  
Martina Bon  
Ivan Racioppi  
Anna Lazzaro  
Samantha Della Mora



### TEAM DI LABOARTORIO

Andrea Dardis  
Eleonora Pavan  
Massimiliano Orazabal  
Paolo Peruzzo  
Martina Ferro  
Natasha Bergamin  
Silvia Cattarossi

### CLINICAL TRIALS

Samantha Gomboso

### PSICOLOGA

Antonella Esposito