



## La Malattia di Fabry nelle Femmine

genzyme

# La Malattia di Fabry nelle Femmine



## La Malattia di Fabry

La Malattia di Fabry è un disordine metabolico causato da un difetto nel gene che codifica l'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal). Questo difetto provoca una ridotta o assente attività dell'enzima  $\alpha$ -Gal, cui consegue l'incapacità di catabolizzare alcuni lipidi, in particolar modo il globotriaosilceramide (GL-3) (1).

Nei pazienti affetti dalla Malattia di Fabry, il GL-3 si accumula progressivamente nell'endotelio vascolare e nei tessuti viscerali di tutto l'organismo, causando episodiche crisi di dolore, acroparestesie, angiocheratomi, opacità corneali e lenticolari.

L'aspettativa di vita è ridotta a causa dei progressivi danni a livello renale, cardiaco o cerebrovascolare. Il decesso dei pazienti normalmente si verifica intorno alla quarta o quinta decade di vita (1,2).

## La Malattia di Fabry nelle femmine

Si stima che l'incidenza della Malattia di Fabry sia pari ad 1 su 40.000 maschi; tuttavia, a causa della sua rarità, non sono mai stati effettuati studi prospettici su larga scala. (1,2)

Storicamente la letteratura scientifica ha minimizzato l'impatto della Malattia di Fabry sulla popolazione femminile, poiché si riteneva che le femmine con mutazioni eterozigoti del gene  $\alpha$ -galattosidasi A fossero portatrici asintomatiche grazie alla presenza dell'enzima funzionante sintetizzato dall'allele normale (1,3). Si stimava pertanto che la sintomatologia nelle femmine fosse lieve e rara, e che solo l'1% delle manifestazioni fosse grave.

Al contrario, recenti studi dimostrano che la maggior parte delle femmine portatrici del gene della Malattia di Fabry ne sviluppano i sintomi, e che l'incidenza di anomalie a livello cardiaco, renale o cerebrovascolare in queste pazienti è del 91% (2,3,4,5).

I sintomi possono essere più variabili nelle femmine rispetto ai maschi, ma talvolta ugualmente severi e letali, riducendo la qualità e l'aspettativa di vita (3,4,5). Si stima infatti che in media il decesso avvenga intorno ai 45 anni nei pazienti maschi ed intorno ai 55 anni nelle pazienti femmine (6).

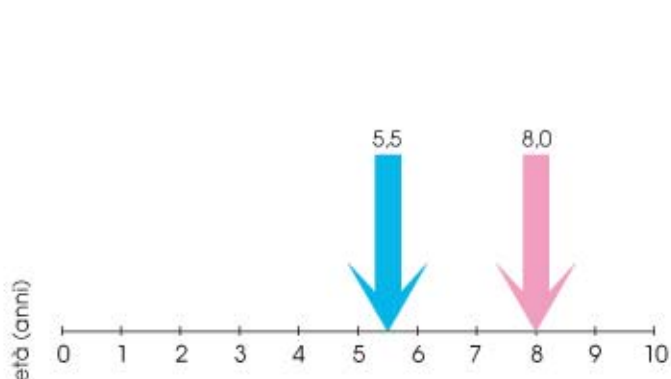


Grafico 1: Età mediana di insorgenza dei primi sintomi nei pazienti pediatrici (al di sotto dei 18 anni) (elaborato da Genzyme (20))

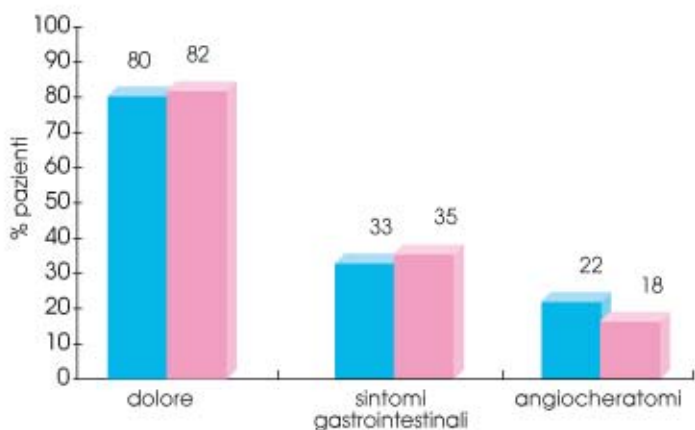


Grafico 2: Manifestazioni della Malattia di Fabry nei pazienti pediatrici sintomatici (elaborato da Genzyme (20))

Legenda: maschi ■ femmine ■

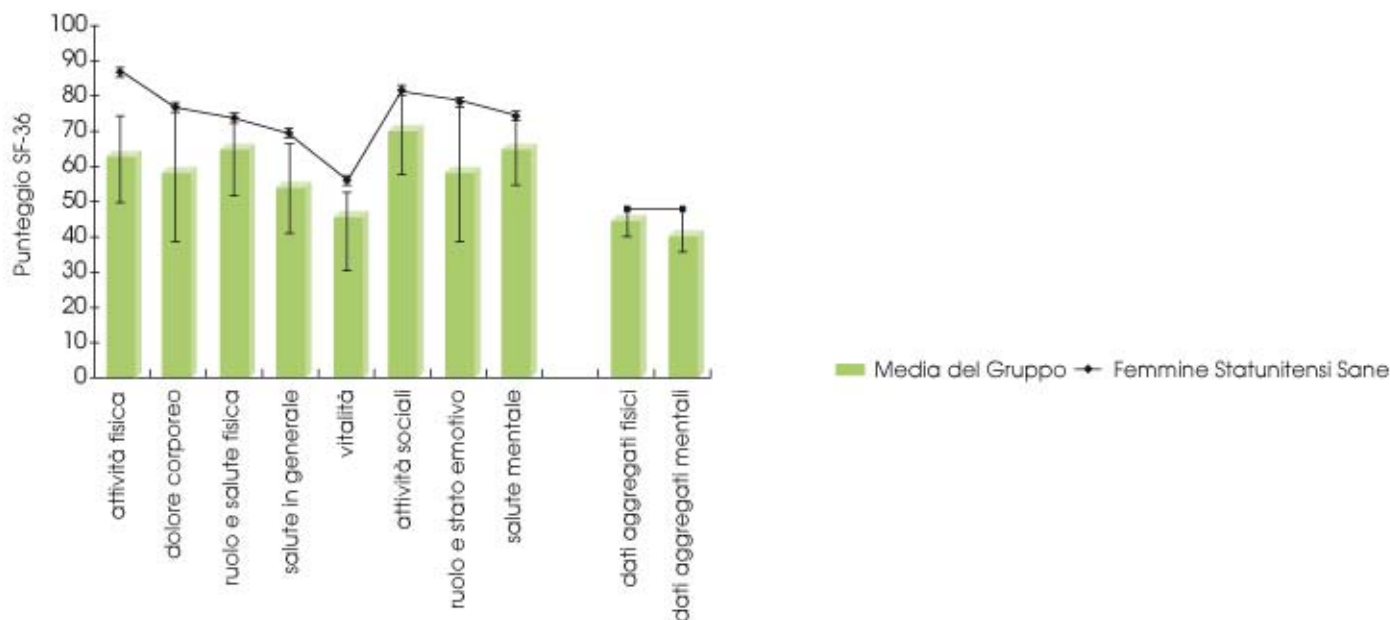


Grafico 3. Qualità di vita del gruppo di donne Fabry eterozigoti CSMC (Cedars Sinasi Medical Center) in confronto a femmine statunitensi sane, misurate attraverso il questionario sullo stato di salute SF-36. I valori medi del gruppo sono tutti inferiori a quelli della popolazione sana. Non c'è sovrapposizione tra il gruppo esaminato e gli intervalli di confidenza al 95% nelle sottocategorie con gli effetti maggiori (attività fisica, salute in generale e vitalità) (elaborato da Genzyme (3)).

## Ereditarietà

La trasmissione della Malattia di Fabry è legata al cromosoma X. Nonostante storicamente sia sempre stata considerata come X-linked recessiva, gli studi più recenti suggeriscono che sarebbe più appropriato classificare la malattia come X-linked dominante. La maggior parte delle femmine eterozigoti per la Malattia di Fabry, ne sviluppano i sintomi clinici in qualche misura (4,5).

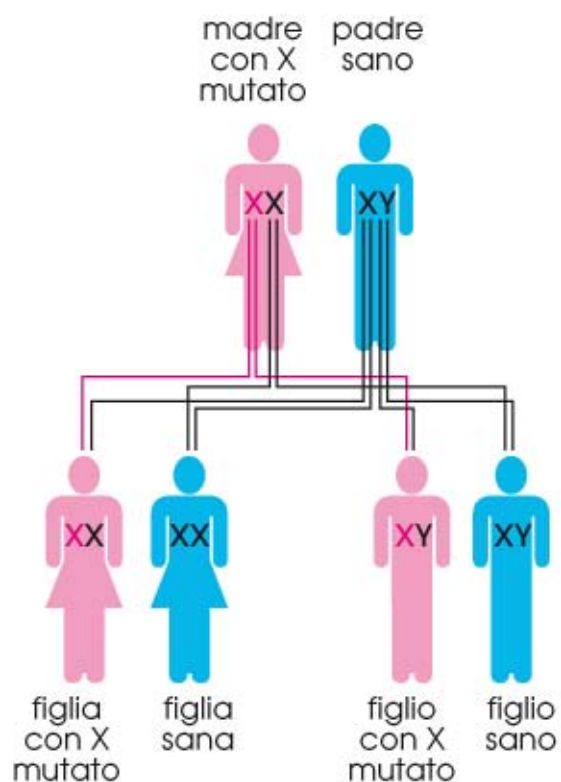
Dal momento che la Malattia di Fabry è legata al cromosoma X, non c'è trasmissione da maschio a maschio. I maschi affetti non trasmettono il gene difettoso ai figli maschi, ma lo trasmettono a tutte le figlie femmine. Le femmine eterozigoti hanno il 50% di probabilità ad ogni concepimento di trasmettere il gene Fabry ai propri figli, siano essi di sesso maschile o femminile (1).

La Malattia di Fabry è presente in tutte le etnie e le mutazioni che la determinano sono estremamente eterogenee. Ad oggi sono state registrate più di 400 mutazioni del gene  $\alpha$ -Gal nella banca dati delle mutazioni genetiche umane (1, 7).

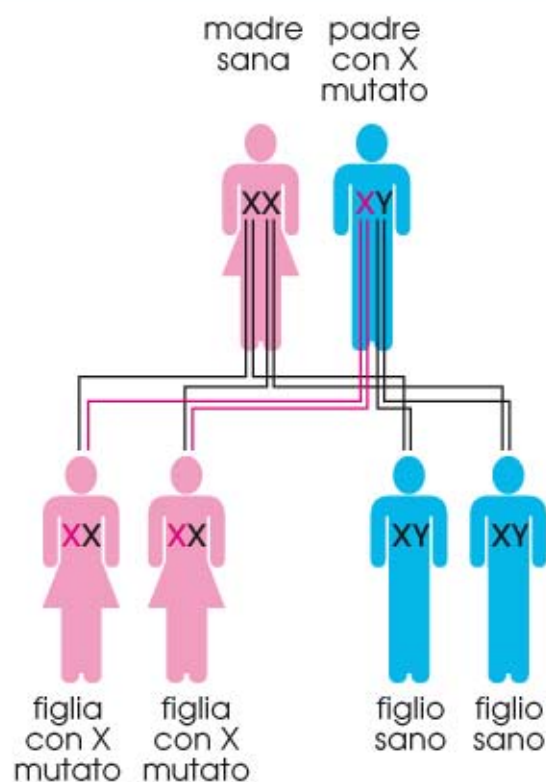


L'ampia gamma di mutazioni potrebbe spiegare alcune delle variazioni nella manifestazione fenotipica della malattia. La maggior parte delle famiglie presentano mutazioni "private" che si riscontrano solamente in quella particolare famiglia (8,9). Nonostante ciò, sono state riportate notevoli differenze nelle manifestazioni della malattia anche in emizigoti della stessa famiglia (10).

Malgrado sia importante studiare la storia familiare in caso di sospetto diagnostico, sono state documentate anche mutazioni de novo (11,12). L'assenza di una storia familiare pregressa non esclude quindi la diagnosi di Malattia di Fabry.



Le femmine con il gene Fabry hanno il 50% di probabilità ad ogni concepimento di trasmetterlo ai propri figli.



I maschi con il gene Fabry lo trasmettono a tutte le figlie femmine e a nessuno dei figli maschi.

## X-inattivazione nelle femmine

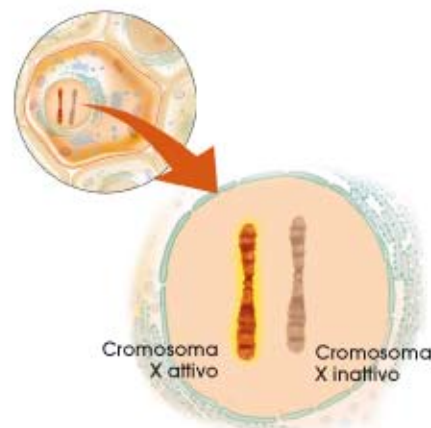
Mentre tutti i maschi con il gene mutato sviluppano la Malattia di Fabry, l'espressione del fenotipo clinico nelle femmine eterozigoti è piuttosto variabile (4,3,13).

Si ritiene che questa variabilità possa essere in parte dovuta all'inattivazione casuale del cromosoma X, o lionizzazione. Questo normale fenomeno fisiologico si verifica all'inizio dello sviluppo embrionale come meccanismo di compensazione genica. All'inizio di questo processo, uno dei due cromosomi X viene inattivato in ciascuna cellula embrionale, rimanendo inattivo anche nel corso di tutte le ulteriori divisioni delle cellule somatiche, e non ha quindi espressione fenotipica (6).

Sulla base di questa premessa, lo stesso cromosoma X dovrebbe essere inattivato nel 50% circa delle cellule. Tuttavia, dal momento che il numero di cellule progenitrici al momento dell'inattivazione del cromosoma X è relativamente piccolo, una parte di femmine avrà uno schema di inattivazione casuale, che potrà differire da organo ad organo (14).

Ne consegue che le femmine eterozigoti per la Malattia di Fabry sono paragonabili a mosaici composti da diverse cellule che esprimono il gene normale o quello malato. Questo spiega la variabilità sia dei sintomi che dei livelli enzimatici di  $\alpha$ -galattosidasi A nelle femmine eterozigoti (6). Gli studi recenti riportano che la maggior parte delle femmine con il gene  $\alpha$ -Gal mutato è colpita in organi specifici, spesso in modo severo, nonostante i livelli di attività enzimatica nel sangue siano nella norma (4,15). Uno studio trasversale su 57 donne eterozigoti ha dimostrato che, nonostante tutte avessero livelli plasmatici di GL-3 nella norma, il 91% di esse presentava anomalie a livello cardiaco, renale o cerebrovascolare (2).

Si riassumono di seguito i risultati degli studi più recenti sulle specifiche manifestazioni della malattia.



## Manifestazioni cardiache

- Nelle femmine eterozigoti, ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) e anomalie valvolari sono molto comuni e peggiorano con l'età. Tutte le donne al di sopra dei 45 anni analizzate nello studio erano affette da LVH. Secondo gli autori, la prevalenza di coinvolgimento cardiaco nelle femmine eterozigoti potrebbe essere tanto alta quanto nei maschi (16).

- Su 34 donne consecutive con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica ad insorgenza tardiva, il 12% è risultato avere il gene  $\alpha$ -Gal mutato. In ognuna di queste donne, il cuore era l'unico organo colpito (17).

- Su 129 pazienti Fabry (80 femmine e 49 maschi), si è riscontrata ipertrofia ventricolare destra nel 39% delle femmine e nel 30% dei maschi (18).

- Nei pazienti Fabry, manifestazioni cardiache quali angina, aritmie e dispnea sono state riportate nel 69% dei maschi e nel 65% delle femmine. Si è inoltre osservata ipertrofia ventricolare sinistra nel 46% dei maschi e nel 28% delle femmine, con una rispettiva età media di insorgenza di 38,0 e di 55,4 anni (6).

- Il 76% delle pazienti eterozigoti analizzate presenta anomalie elettrocardiografiche, il 58% insufficienza aortica o mitralica, il 24% ipertrofia ventricolare sinistra; il 28% soffre di angina, il 43% di ipertensione ed il 21% di palpitazioni (3).

- Sono state rilevate anomalie elettrocardiografiche nel 73% (38/52) e anomalie ecocardiografiche nel 14% (8/57) delle pazienti Fabry femmine (2) (Grafico 4 e 5).

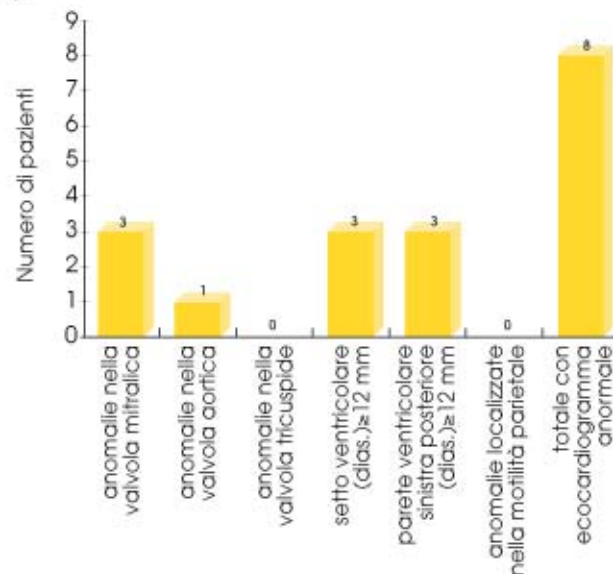
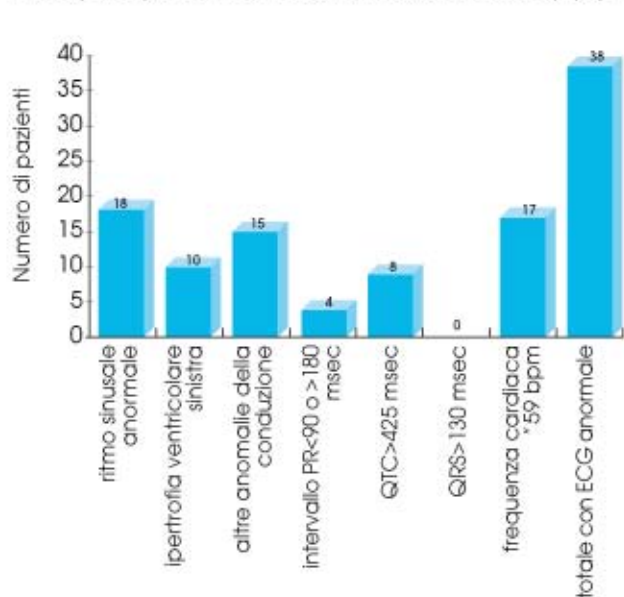


Grafico 4: Risultati elettrocardiografici (elaborato da Genzyme (2))

Grafico 5: Risultati ecocardiografici (elaborato da Genzyme (2))

## Manifestazioni cerebrovascolari

- Manifestazioni cerebrovascolari quali ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o deficit neurologico reversibile prolungato si sono verificate nel 27% delle femmine e nel 12% dei maschi (6).

- Si è riscontrata un'incidenza equiparabile tra maschi e femmine affetti dalla Malattia di Fabry nelle lesioni della materia bianca (36% delle femmine e 31% dei maschi) ed un livello di severità simile in entrambi i sessi (15).

- Nelle pazienti Fabry eterozigoti è stata riportata una prevalenza del 24% di TIA, del 22% di ictus e del 32% di alterazioni nella sostanza bianca (3).

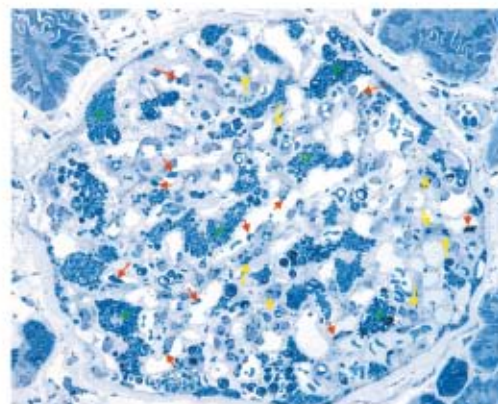


## Manifestazioni renali

• Su due femmine affette dalla Malattia di Fabry si è riscontrato l'accumulo diffuso di glicosfingolipidi in ogni tipo di cellula renale, incluse le cellule glomerulari e le cellule dell'interstizio endoteliale. Oltre a ciò, sono stati frequentemente osservati coaguli nei vasi glomerulari, possibile indice di stato protrombotico (19).

• Le pazienti eterozigoti presentano proteinuria (>150 mg/24 h) e livelli anormali di GFR stimato (<90 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) rispettivamente nel 61% (23/28) e nel 42% (24/57) dei casi(2).

• Tra le femmine affette dalla Malattia di Fabry è emersa una prevalenza del 12,5% di insufficienza renale all'ultimo stadio, del 56% di proteinuria e dell'80% di microalbuminuria (3).



Microfotografia di un Glomerulo Fabry

	N. Positivi	Numero	Prevalenza
Clearance della Creatinina <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	21	36	58%
Clearance della Creatinina <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	7	36	19%
Insufficienza renale all'ultimo stadio	5	40	13%
Microalbuminuria (urine delle 24 ore) >30 mg	8	10	80%
Proteinuria (urine delle 24 ore) >150 mg	10	18	56%

	Media	SD	Mediana	Numero
Azoto ureico nel sangue (mg/dl)	18.8	15.3	14	39
Creatinina sierica (mg/dl)	1.3	1.8	1.8	39
Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	80	33.3	83.3	35
Microalbuminuria (urine delle 24 ore) (mg) (normale <30 mg)	621	1540	88	10
Proteinuria (urine delle 24 ore) (mg) (normale <150 mg)	1343	2625	191	18

Tabella 1. Dati renali del gruppo eterozigote Fabry del CSMC (elaborato da Genzyme (3))

## Manifestazioni neurologiche

• I sintomi neurologici sono i più frequentemente riportati ed i primi a comparire sia nei pazienti maschi che nelle pazienti femmine (6, 13).

• Tra i pazienti pediatrici arruolati nel registro Fabry, l'80% dei maschi e l'82% delle femmine hanno riportato il dolore come sintomo più comune (20).

• Nel 76% delle pazienti eterozigoti il primo sintomo riportato sono le acroparestesie. I valori del Brief Pain Inventory (BPI) in questo gruppo di pazienti sono riportati in tabella 2.

Dimensione BPI	Numero	Media	Mediana	SD
Dolore Massimo	19	3.7	3	3.5
Dolore minimo	19	2.1	1	2.5
Dolore medio	19	2.9	2	2.8
Dolore attuale	19	2.1	1	2.7

Interferenza del dolore con:				
Attività generali	18	2.6	1.5	3.3
Umore	18	2.9	1.5	3.2
Capacità di camminare	18	1.9	0	2.9
Attività lavorativa	18	2.7	0.5	3.5
Relazioni sociali	17	1.6	0	2.9
Sonno	17	2.3	1	3.2
Qualità di vita	17	2.6	1	3.4

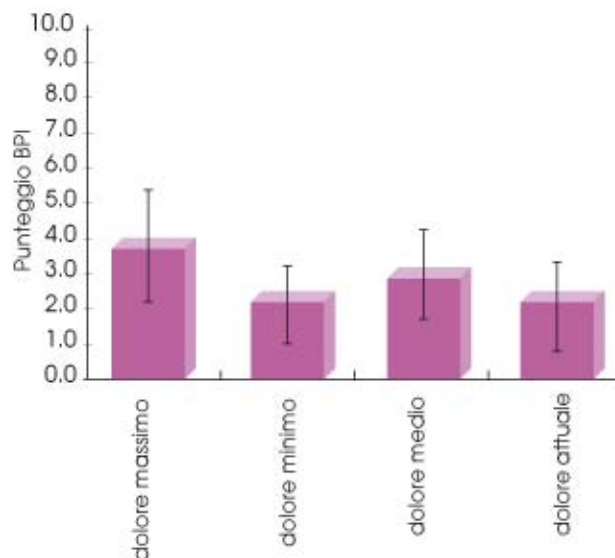


Tabella 2. Tabella dei punteggi BPI (Brief Pain Inventory) e livello di interferenza con varie attività quotidiane. I punteggi BPI sono rappresentati nell'istogramma (elaborato da Genzyme (3)).

## Conferma della diagnosi nelle femmine

Nonostante l'esordio dei sintomi sia più tardivo rispetto ai pazienti maschi, molti dei segni e sintomi nelle donne compaiono in genere entro la terza o quarta decade di vita, anche se le differenze tra caso e caso possono essere notevoli (13). Le acroparestesie sono di solito i primi sintomi a comparire (nelle prime due decadi di vita), ma vengono spesso misconosciute ed il ritardo nella diagnosi dalla comparsa dei primi sintomi è in media di 15 anni (3).

Mentre l'analisi dell'attività enzimatica nel sangue viene frequentemente utilizzata per la diagnosi di Malattia di Fabry nei maschi, questa metodica ha molti limiti per la diagnosi nelle femmine. In uno studio che ha utilizzato questo approccio, un terzo delle femmine con documentata Malattia di Fabry ha dato falsi negativi (21).

Il sangue delle femmine affette può presentare livelli relativamente normali di attività enzimatica a causa della significativa variabilità degli schemi di inattivazione del cromosoma X nei diversi organi (6). Per tale motivo, per giungere ad una diagnosi certa in questi casi è necessario ricorrere all'analisi del linkage o della mutazione. Il DNA genomico e l'RNA totale possono essere estratti dai leucociti o dai fibroblasti cutanei in coltura. Successivamente si procede al sequenziamento di tutte le regioni che codificano per l' $\alpha$ -Gal e delle regioni introniche adiacenti (22).

## Conclusioni

In conclusione, la maggioranza delle femmine eterozigoti per le mutazioni del gene che codifica l' $\alpha$ -Galattosidasi A riporta manifestazioni cliniche della Malattia di Fabry e soffre di una patologia multisistemica che riduce la qualità e l'aspettativa di vita. La natura progressiva della Malattia di Fabry rende doveroso un continuo ed approfondito monitoraggio clinico delle pazienti eterozigoti (3, 13).

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001:3733-3774.
2. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: A cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine* 2005;84:261-268.
3. Wang, Raymond Y, Lells, Alicia, Mirocha, James, Wilcox, William R. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine* 2007;1(9):34-45
4. Baehner F, Kampmann C, Whybra E, et al. Enzyme replacement therapy in heterogeneous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:617-627.
5. Whybra C, Kampmann I, Willers J, et al. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:715-724.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-242.
7. The Human Gene Mutation Database. [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org).
8. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: Twenty-two novel mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med* 2000;48:227-235.
9. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1004-1010.
10. Knol IE, Ausems MG, Lindhout D, et al. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. *Am J Med Genet* 1999;82:436-439.
11. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, et al. Uneven X-inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *J Med Genet* 1996;33:682-688.
12. Hasholt L, Sorensen SA, Wandall A, et al. A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: Biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *J Med Genet* 1990;27:303-306.
13. Deegan P, Baehner AF, Barba-Romero MA, Hughes D, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347-352.
14. Sharp A, Robinson D, Jacobs P. Age- and tissue-specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet* 2000;107:343-349.
15. Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, et al. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005;65:600-602.
16. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1668-1674.
17. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-1053.
18. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Act Paediatrica* 2005;94(Suppl 447):15-18.
19. Tosoni A, Nebuloni M, Zerbi P, Vago L. Ultrastructural study of renal involvement in two females with Anderson-Fabry disease. *Ultrastructural Pathology* 2005;29:203-207.
20. Clarke LA, Barranger J, Hopkin R, et al. Fabry disease presenting in the pediatric age group: Clinical and ethical concerns. Presented at: American College of Medical Genetics 2005 Annual Clinical Genetics Meeting.
21. Linthorst GE, Veffers AC, Aerts JM, Hollak C. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clinica Chimica Acta* 2006;353:201-203.
22. Caggana M, Ashley GA, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 1997;71(3):329-335.



**La Malattia di Fabry nelle Femmine**



**La Malattia di Fabry nelle Femmine**

genzyme

Via Scoglia Est, 144 - 41100 Modena

Tel. 059 349811 - Fax 059 351496

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