

Focus sulla Malattia di Anderson-Fabry

- A cura del **Gruppo Multidisciplinare Malattie Metaboliche dell'Adulto-Ambulatorio Malattia di Anderson-Fabry**
- Azienda Ospedaliera-Università di Padova



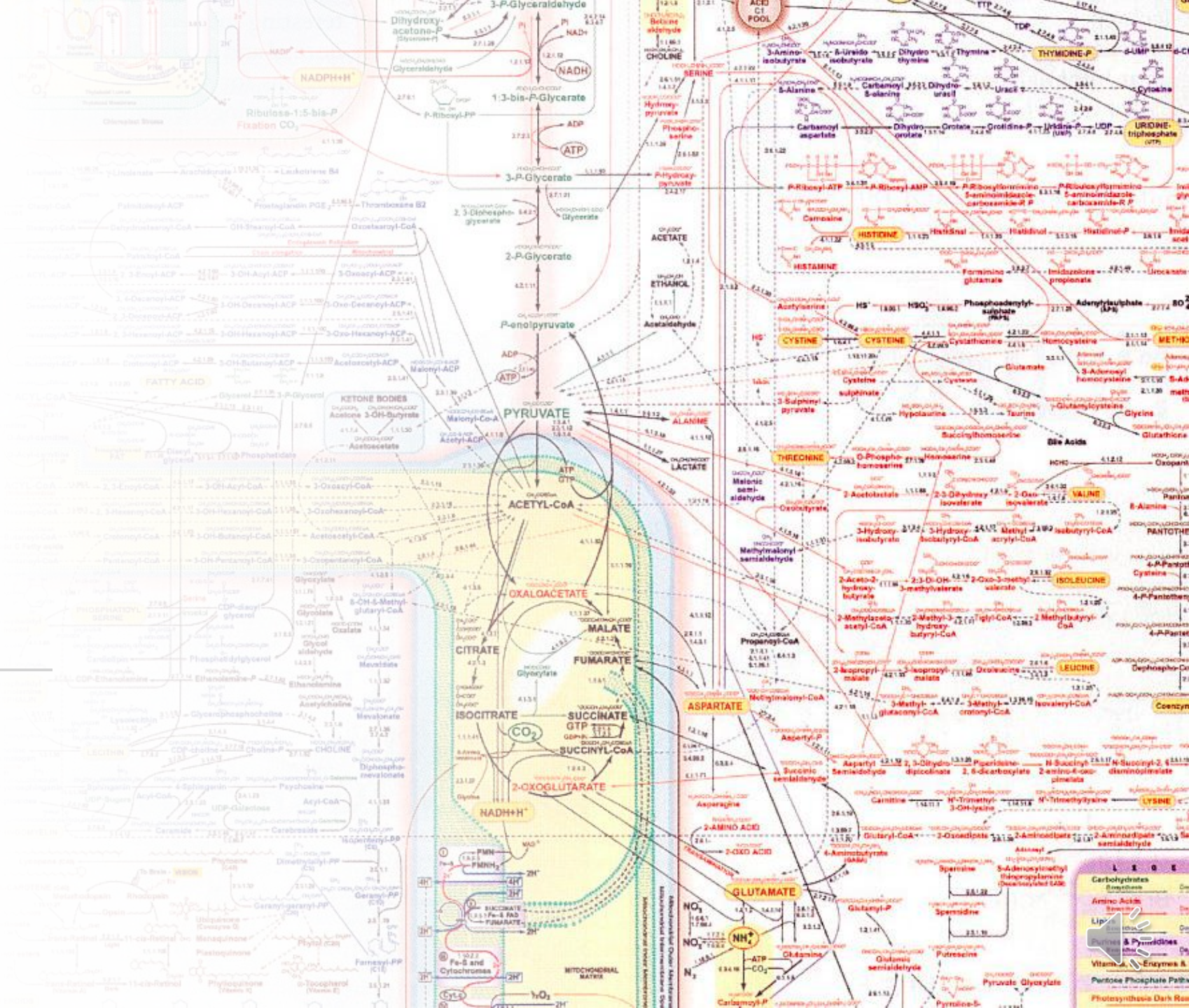
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA





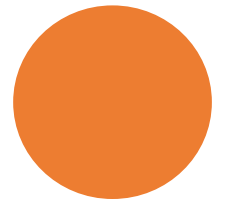
Fisiologia e Fisiopatologia

Nicola Vitturi, MD PhD
UOC Malattie del Metabolismo
AOUPD



La malattia di **Anderson-Fabry** è:

- Una Malattia Metabolica Ereditaria
- Da Accumulo Lisosomiale
- Trasmessa con modalità X-LINKED
- Con fenotipo Multi-sistemico

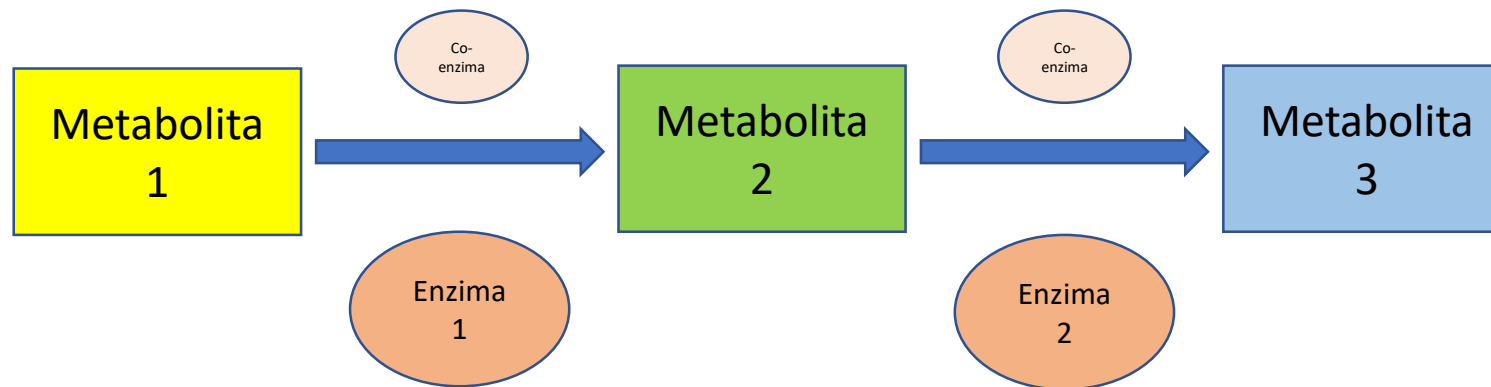


Nicola Vitturi, MD PhD
UOC Malattie del Metabolismo
AOUPD



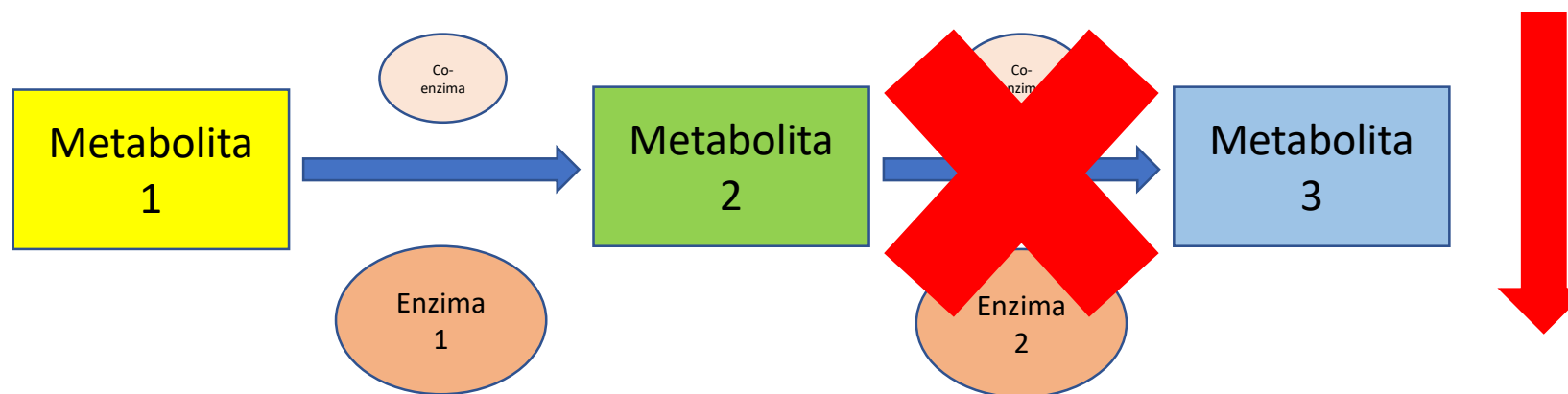
Le Malattie Metaboliche Ereditarie

Le basi fisiopatologiche



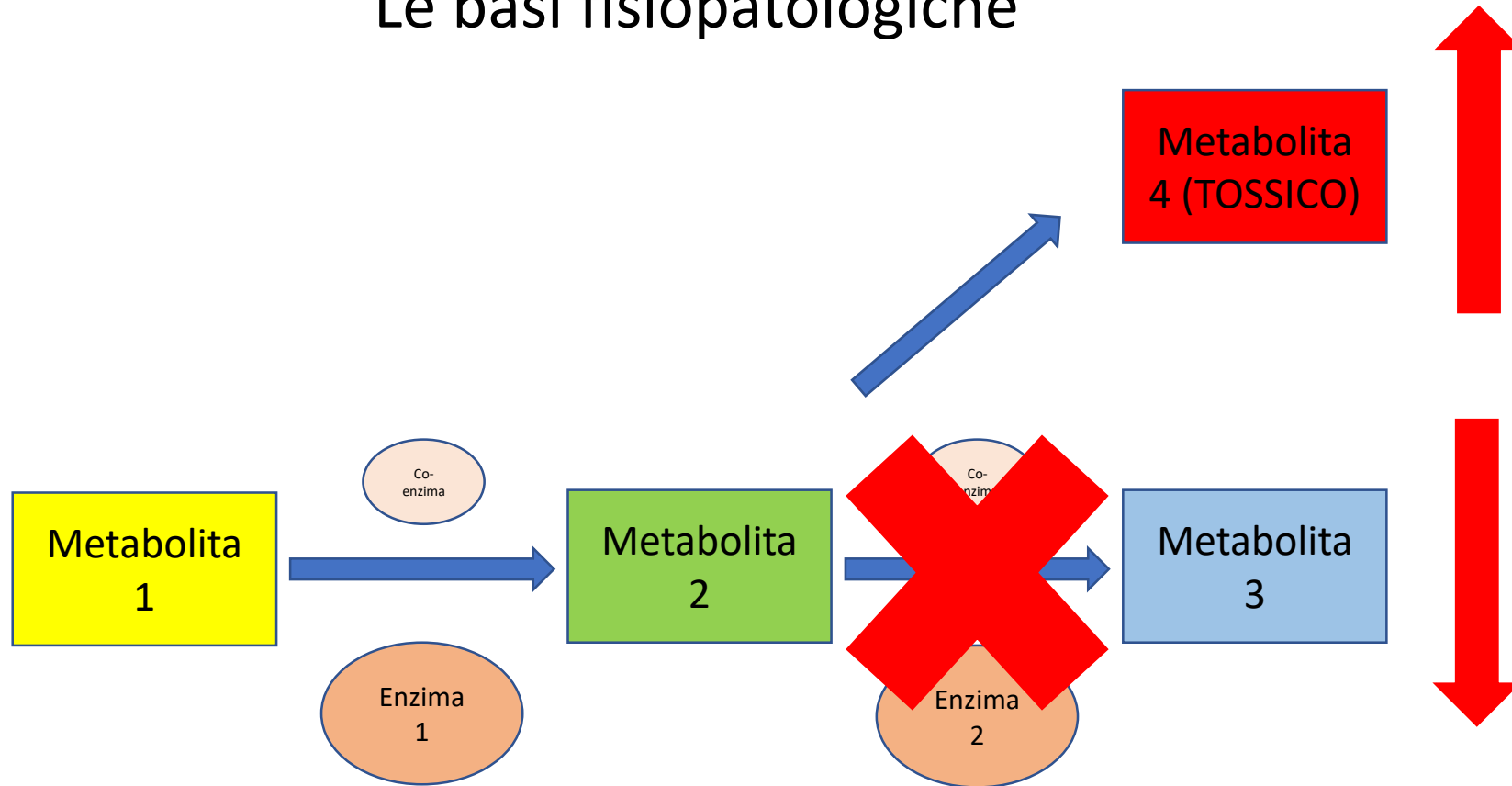
Le Malattie Metaboliche Ereditarie

Le basi fisiopatologiche



Le Malattie Metaboliche Ereditarie

Le basi fisiopatologiche

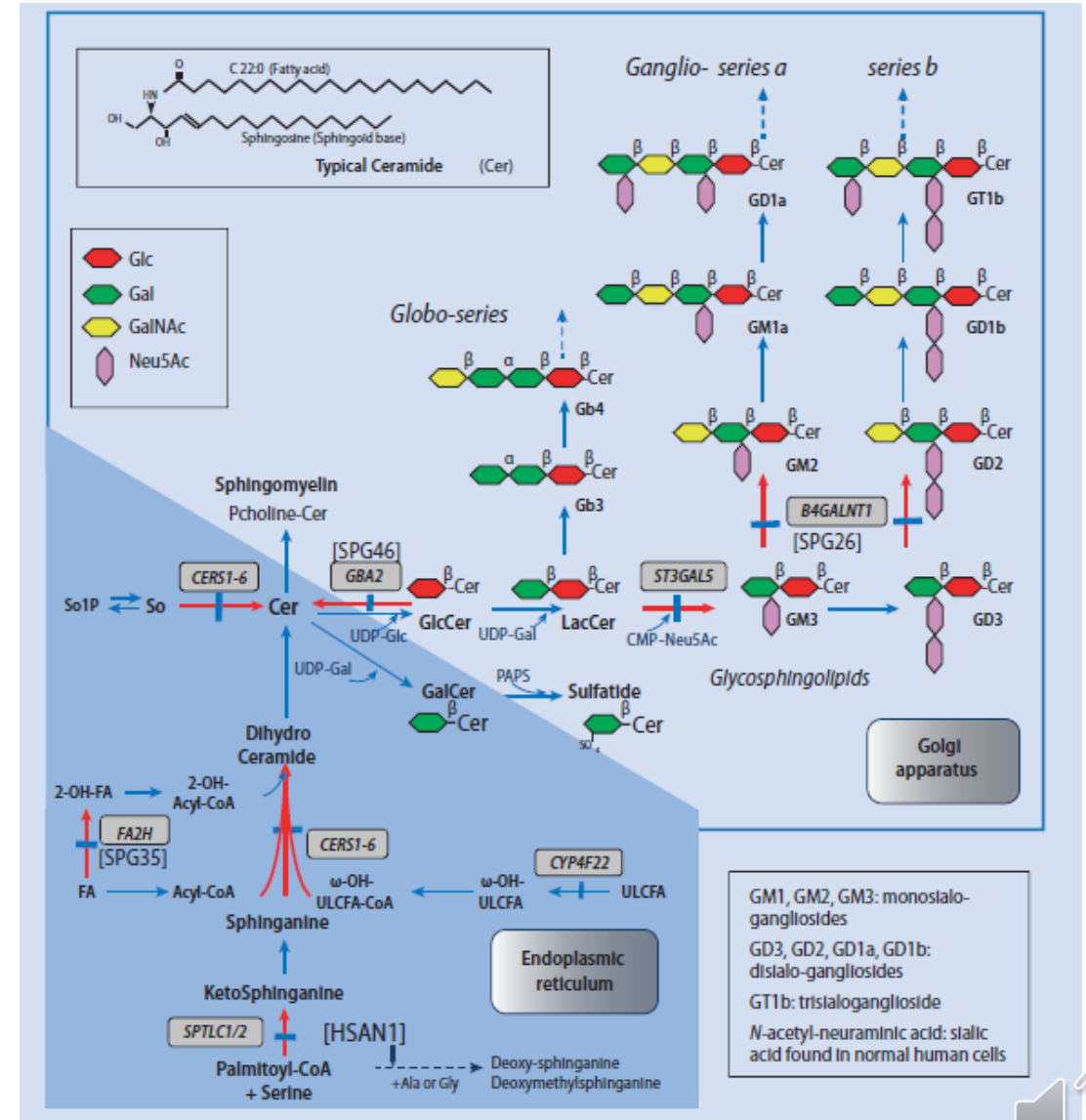


Sfingolipidi

Sono lipidi presenti in tutte le membrane cellulari e nelle lipoproteine plasmatiche

Agiscono come elementi strutturali e come modulatori di numerose funzioni biologiche

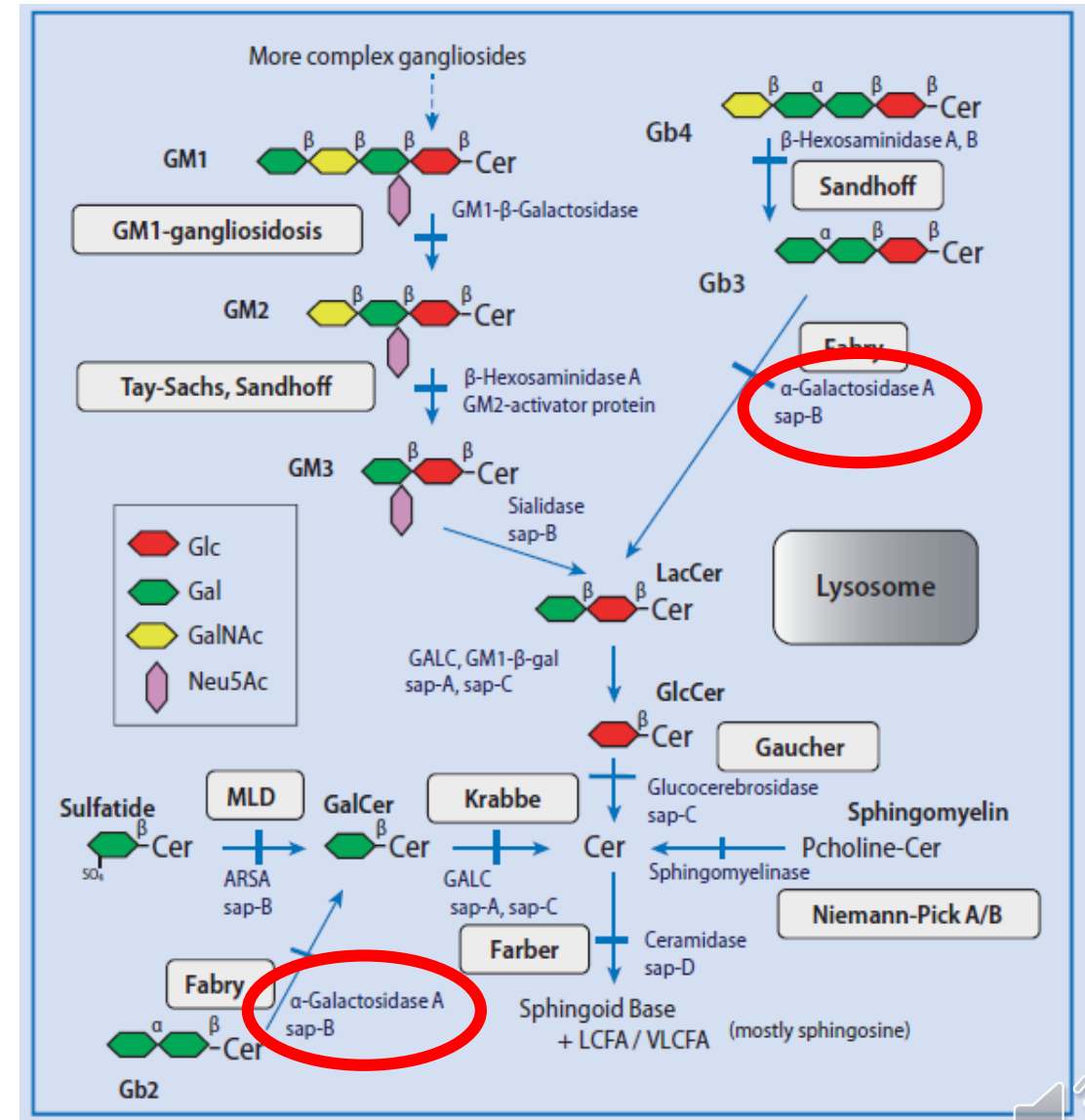
Gli sfingolipidi vengono trasportati nei lisosomi attraverso la via degli endolisosomi



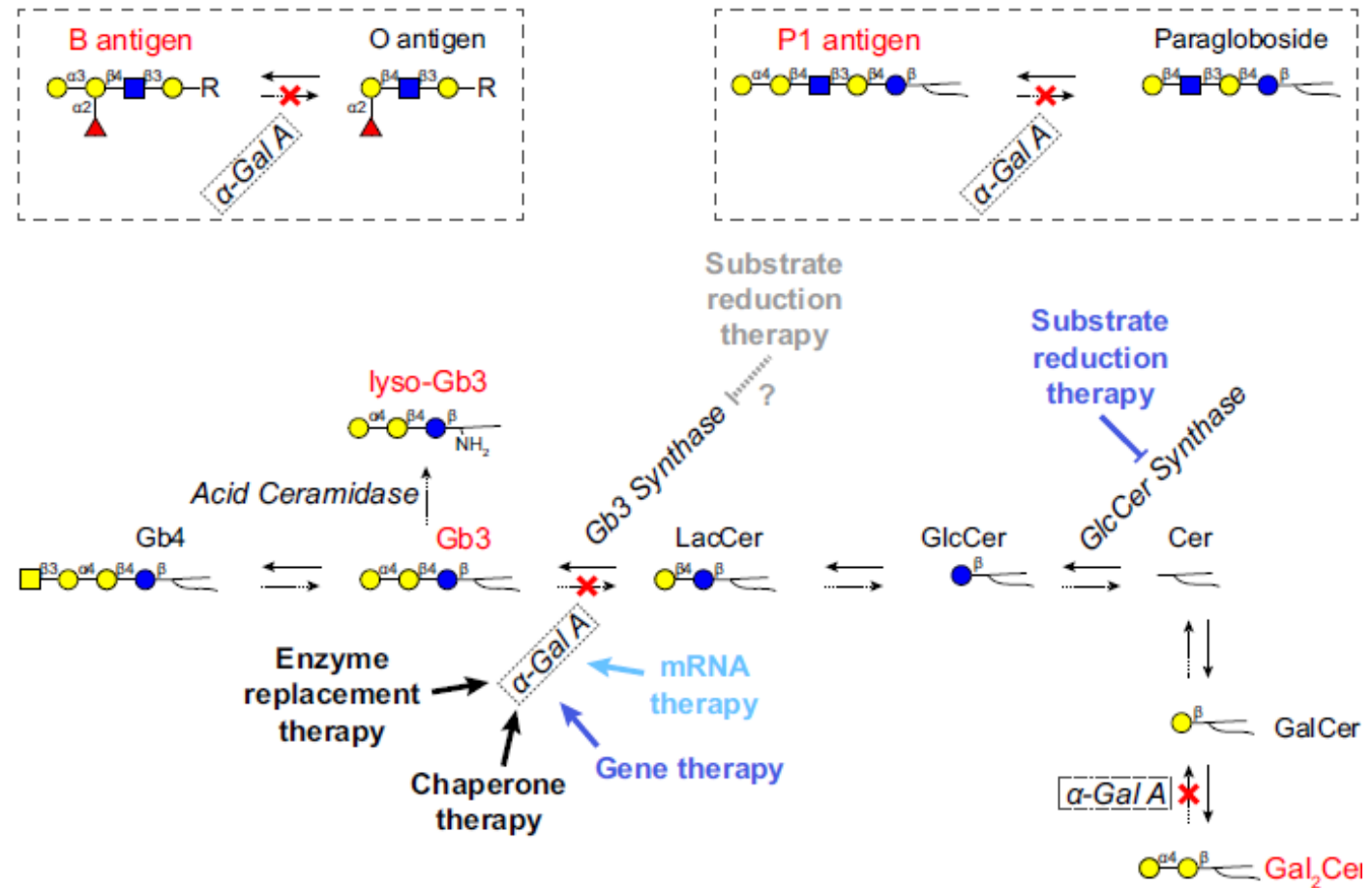
Sfingolipidi

Vengono degradati attraverso l'azione progressiva delle **sfigoidrolasi**

Nella Malattia di Fabry è ridotta l'azione dell'enzima
Alfa-Galattosidasi A

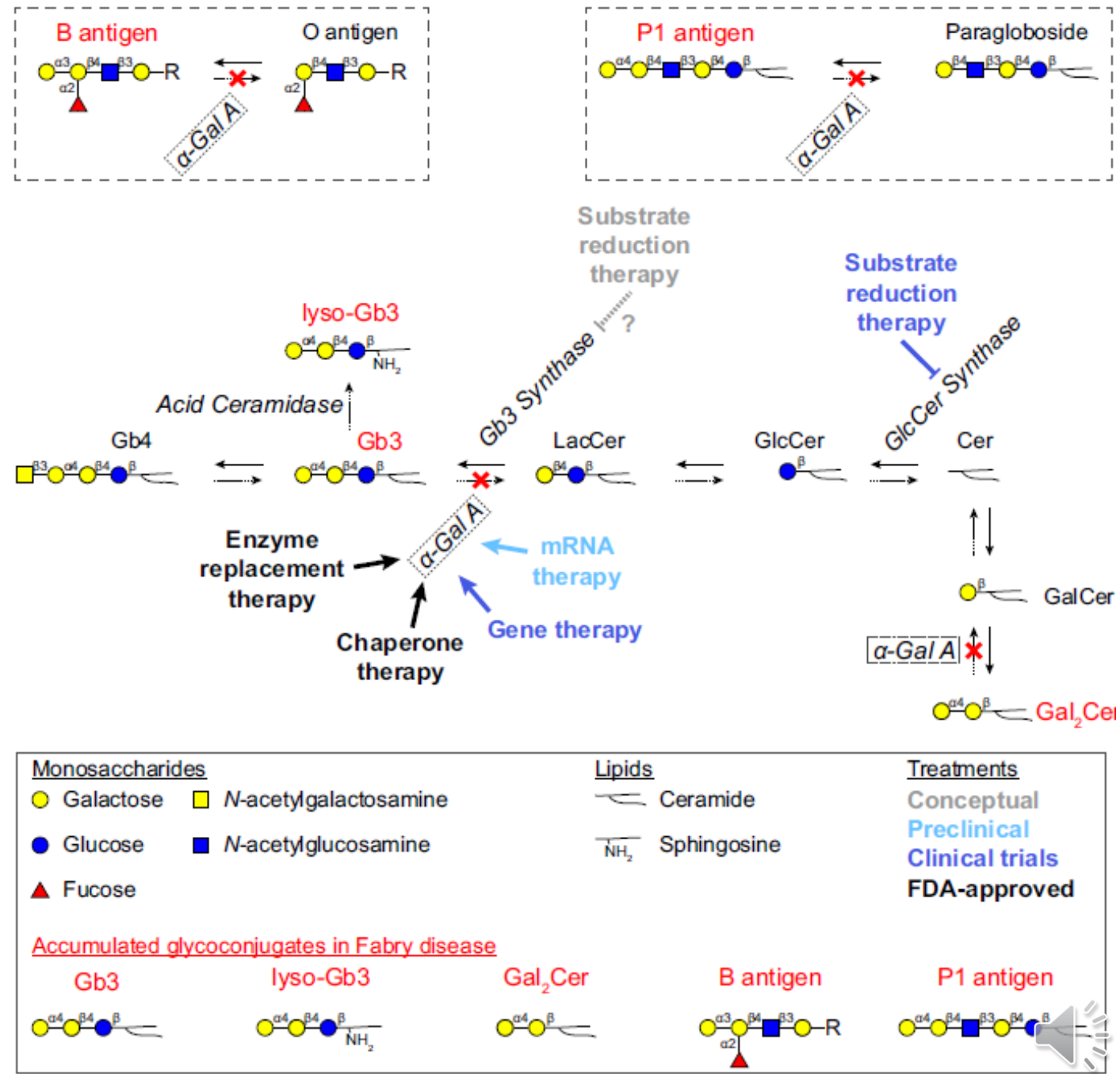


L'Alfa Galattosidasi A scinde il galattosio dalla **Globotriaosylceramide (Gb3)** e dai glicosfingolipidi (in particolare dalla galabiosylceramide, Gb2)



L'Alfa Galattosidasi A scinde il galattosio dalla **Globotriaosylceramide (Gb3)** e dai glicosfingolipidi (in particolare dalla galabiosylceramide, Gb2)

Una carenza nella sua attività porta all'accumulo di vari glicocongiugati





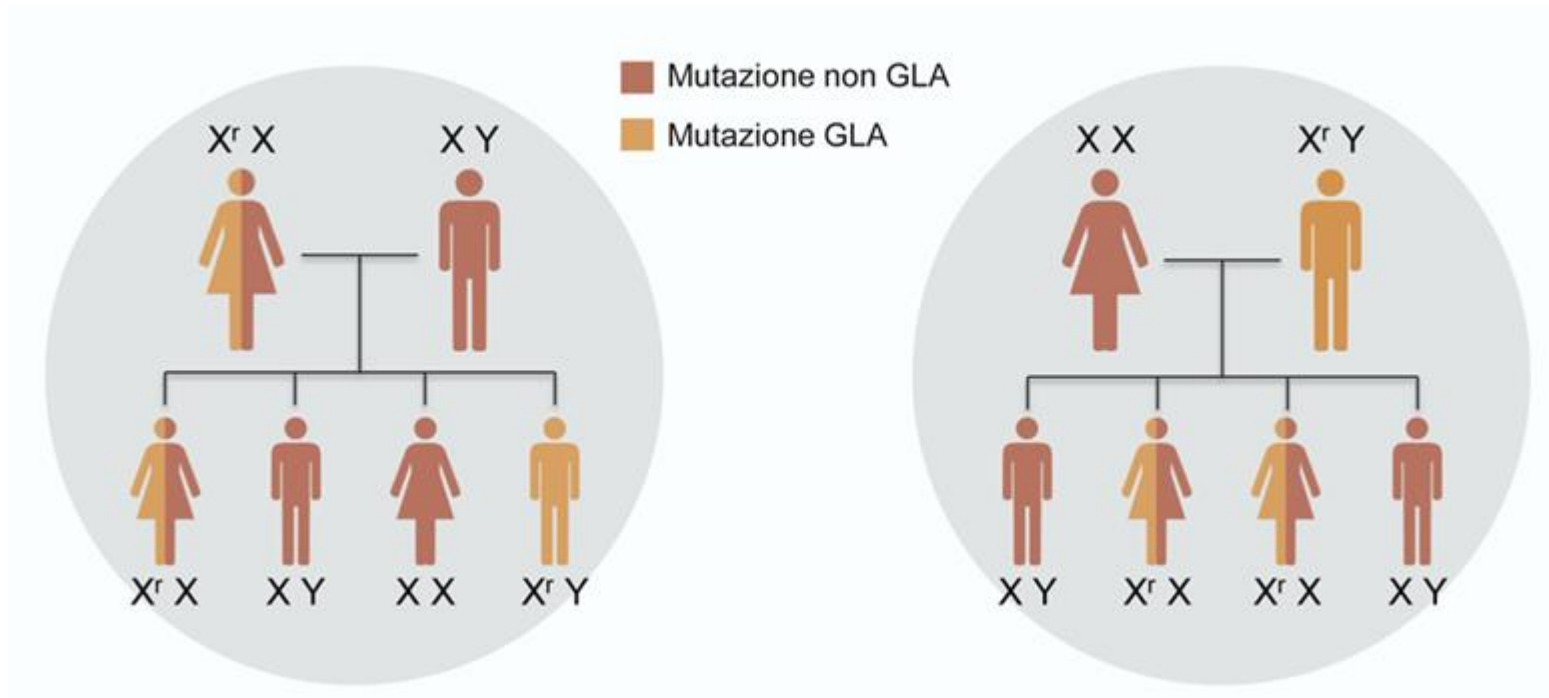
Genetica



Genetica



E' una patologia X-LINKED



Una **Madre** affetta trasmetterà la malattia nel 50% dei figli (maschi o femmine)

Un **Padre** affetto trasmetterà la malattia nel 100% delle figlie

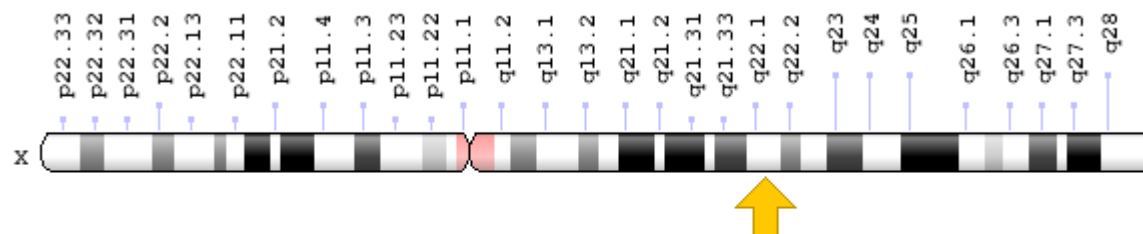


Genetica



Gene	Chromosome Locus	Protein
<i>GLA</i>	Xq22.1	Alpha-galactosidase A

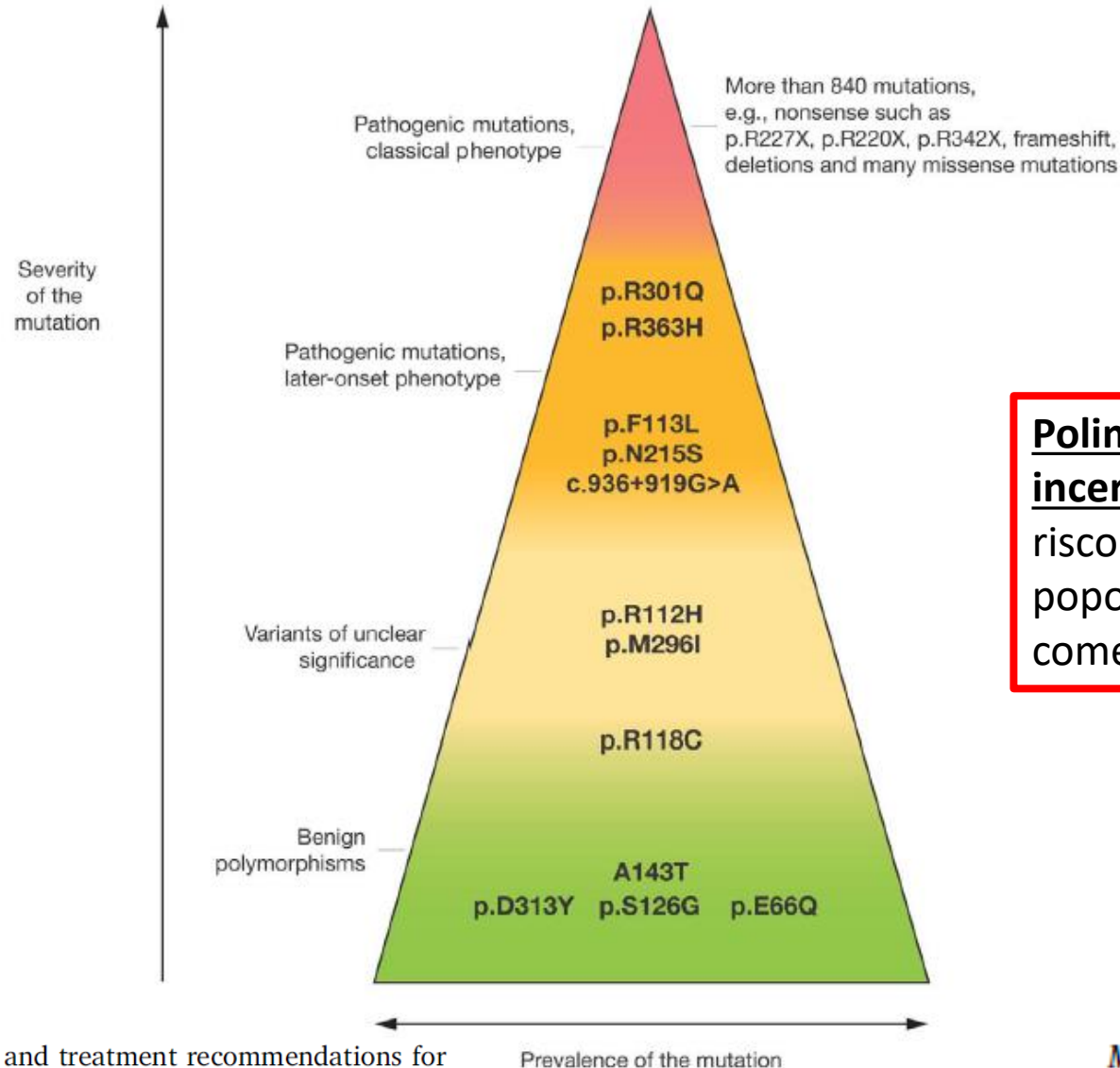
Il gene GLA



Struttura: approssimativamente 13 kb; numerosi esoni; codifica un polipeptide di 429 AA
Varianti patogenetiche: ne sono state identificate più di 800, molte delle quali di incerto significato



Genetica



Polimorfismi benigni o varianti di incerto significato vengono spesso riscontrate negli screening di popolazione ma non vanno considerate come di rilievo clinico





Qual è il Meccanismo del Danno d'Organo?





L'accumulo di Gb3 è prevalente nell'**endotelio vascolare, nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e nei periciti.**

Il deposito di glicosfingolipidi porta **alla morte cellulare, all'occlusione vascolare** con ischemia e infarto tissutale

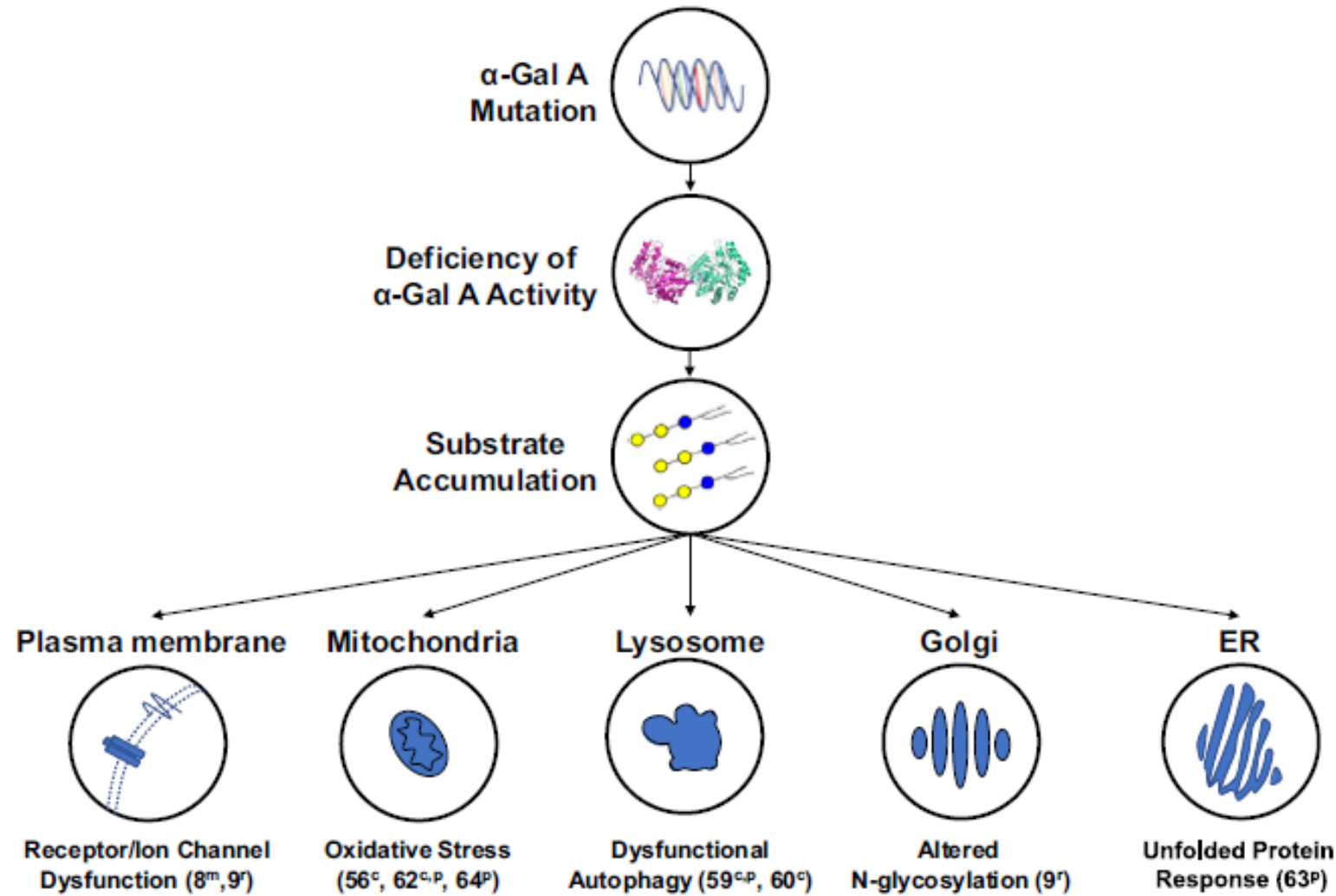
Il coinvolgimento tissutale (diverso tra i vari organi) può dipendere dal **diverso metabolismo** degli sfingolipidi **nei vari tessuti**

Il deposito di Gb3 è però **solo parzialmente responsabile** del danno d'organo

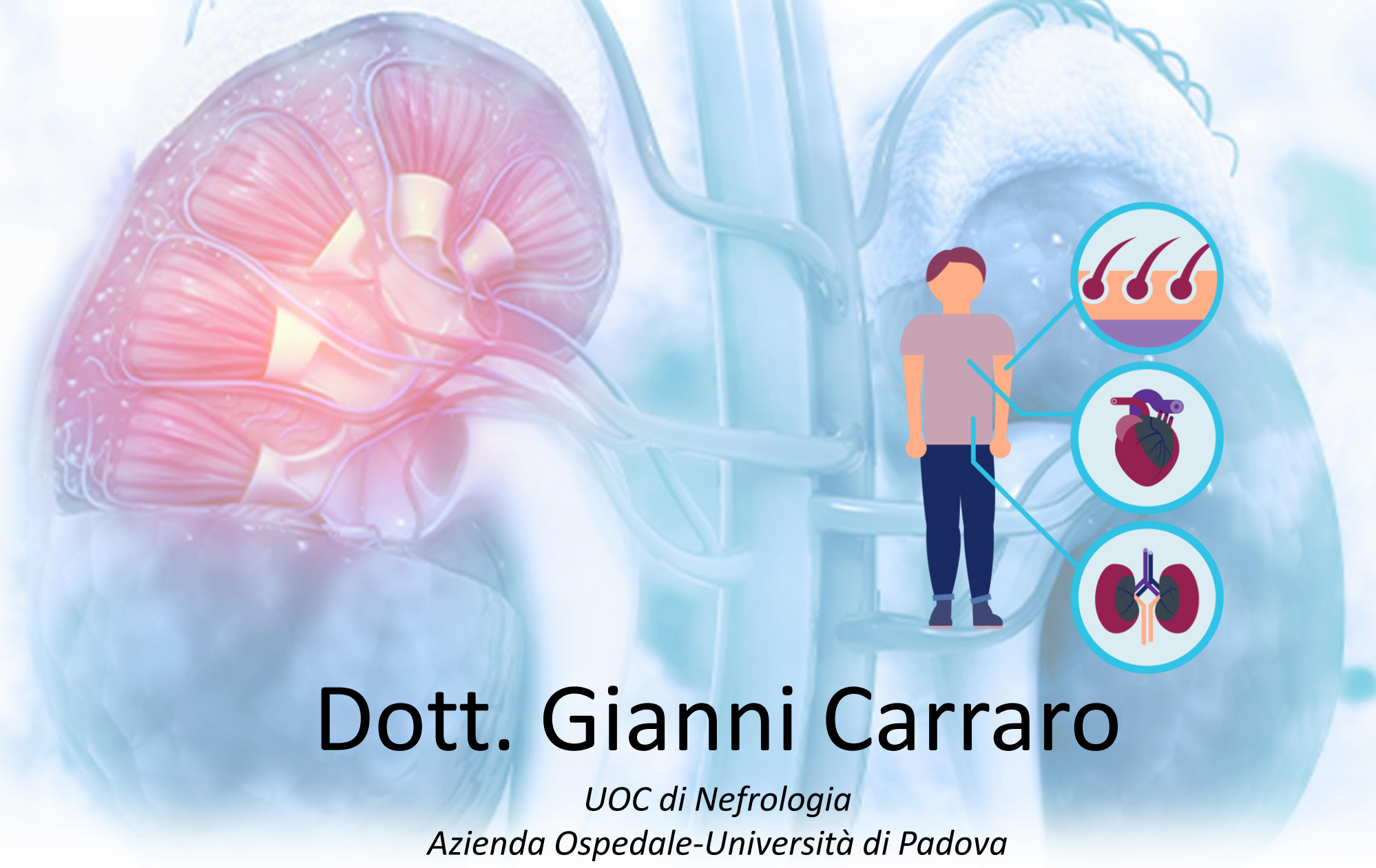


Progress in the understanding and treatment of Fabry disease

James J. Miller, Adam J. Kanack, Nancy M. Dahms*



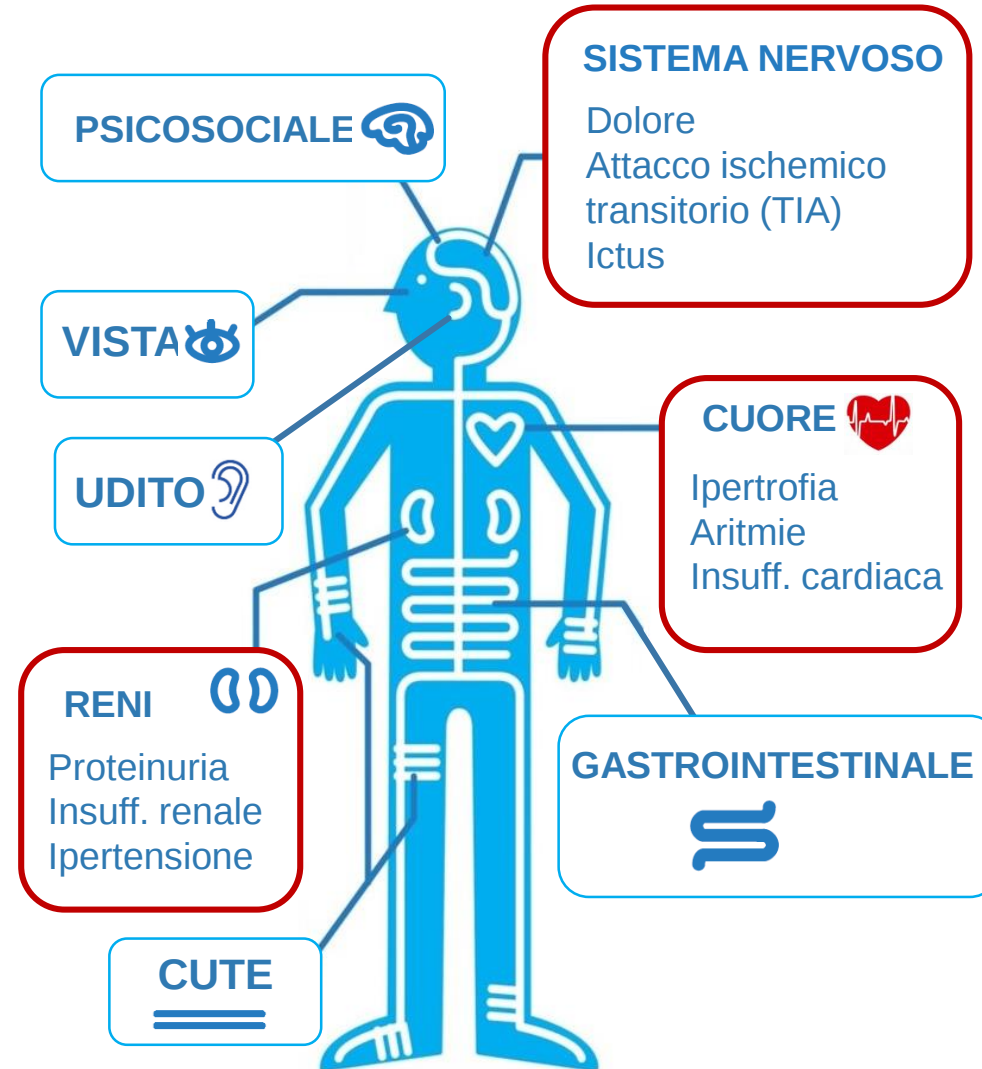
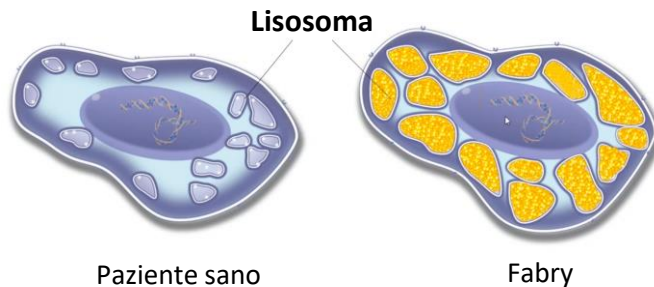
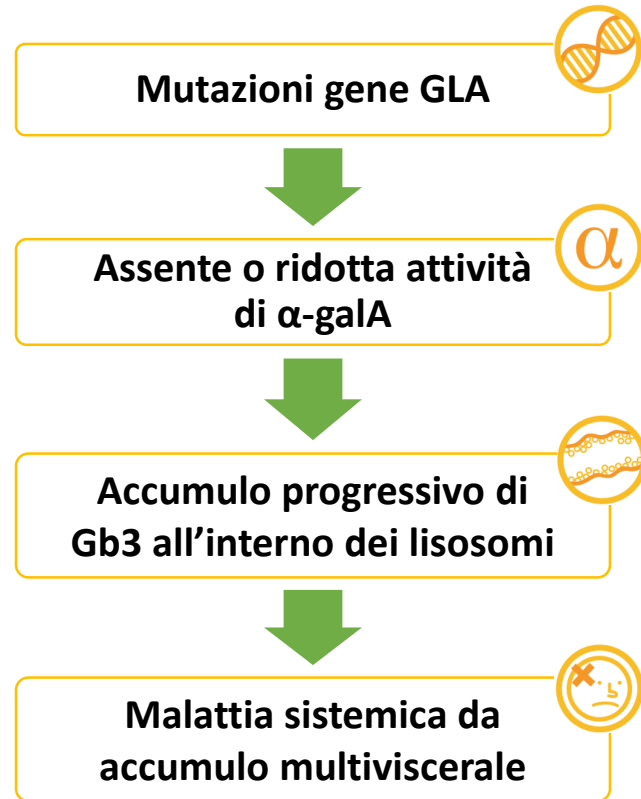
Nefropatia nel paziente affetto da malattia di Fabry



Dott. Gianni Carraro

*UOC di Nefrologia
Azienda Ospedale-Università di Padova*





Storia naturale

Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy

Maria D. Sanchez-Niño¹, Ana B. Sanz², Susana Carrasco¹, Moin A. Saleem³, Peter W. Mathieson³,
José M. Valdivielso⁴, Marta Ruiz-Ortega¹, Jesus Egido¹ and Alberto Ortiz¹

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1797–1802

Accumulo di Gb3/Lyso Gb3

Disfunzione e perdita podociti

Atrofia tubulare focale

Contatto/Sinechie con MBG

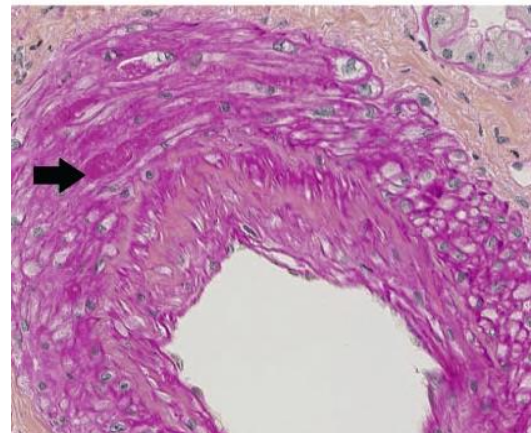
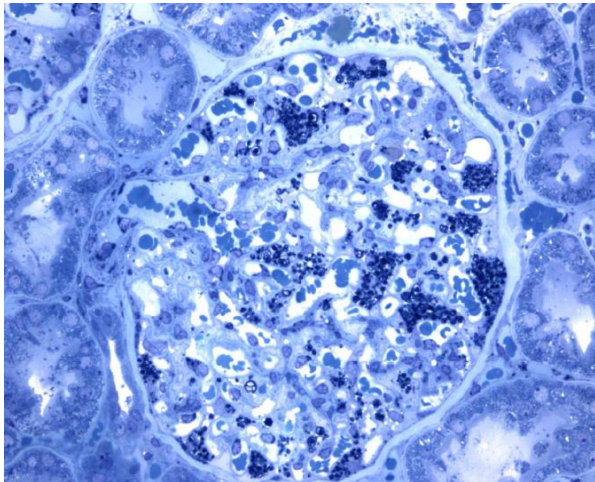
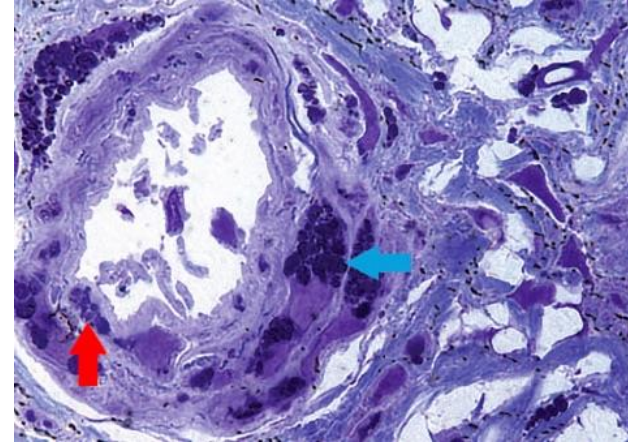
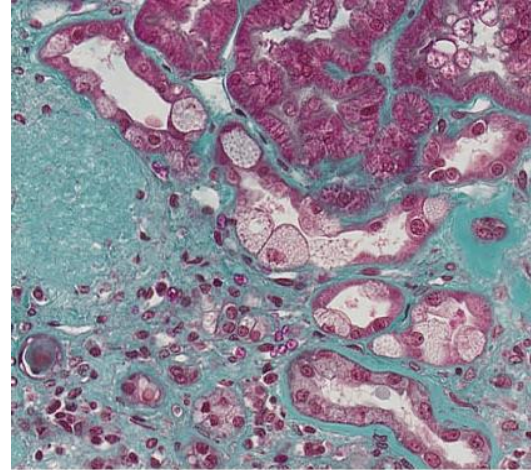
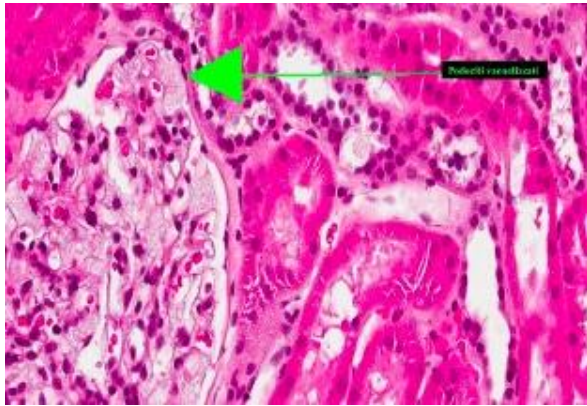
Fibrosi interstiziale
Infiltrato cellulare infiammatorio

Glomerulosclerosi

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA



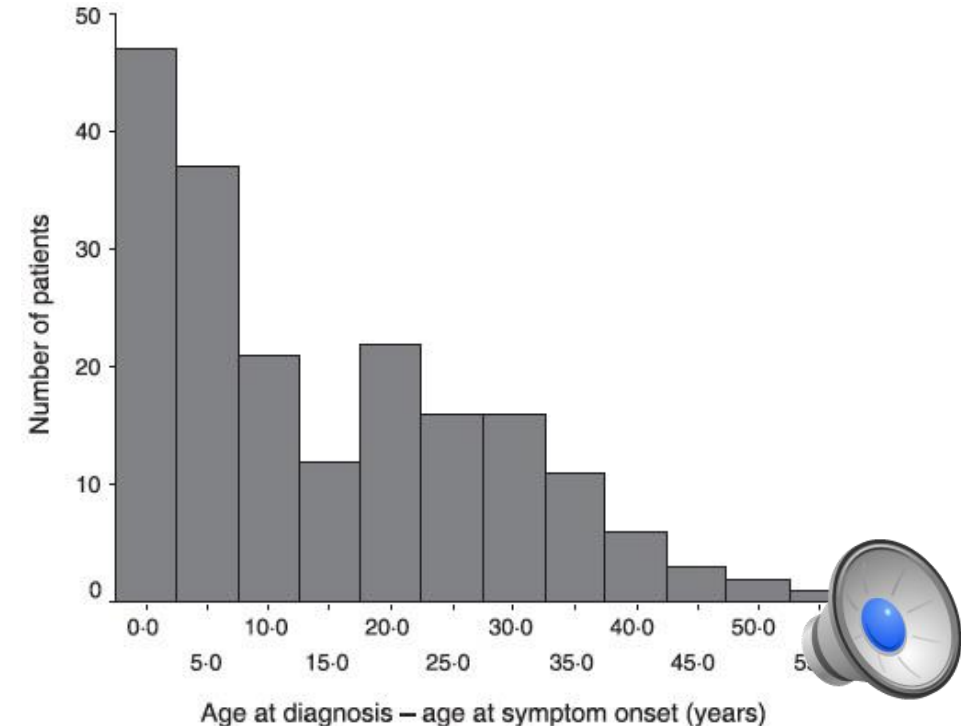
Depositi di glicolipidi nelle cellule glomerulari:
podociti, cellule mesangiali ed endoteliali,
Cellule tubulari distali,
Endotelio di arterie ed arteriole
Cellule muscolari lisce



Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey

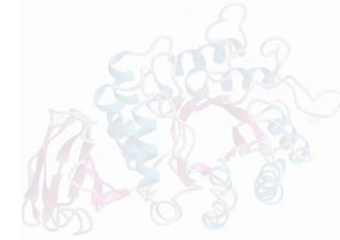
A. Mehta^{*}, R. Ricci[†], U. Widmer[‡], F. Dehout[§], A. Garcia de Lorenzo[¶], C. Kampmann^{**},
A. Linhart^{††}, G. Sunder-Plassmann^{‡‡}, M. Ries^{**} and M. Beck^{**}

	Males (<i>n</i> = 133)	Females (<i>n</i> = 61)
Age at onset of symptoms (years)	10.9 ± 7.1	22.6 ± 16.2
Age at diagnosis (years)	24.6 ± 13.2	38.8 ± 14.8
Time between symptom onset and diagnosis (years)	13.7 ± 12.9	16.3 ± 14.7



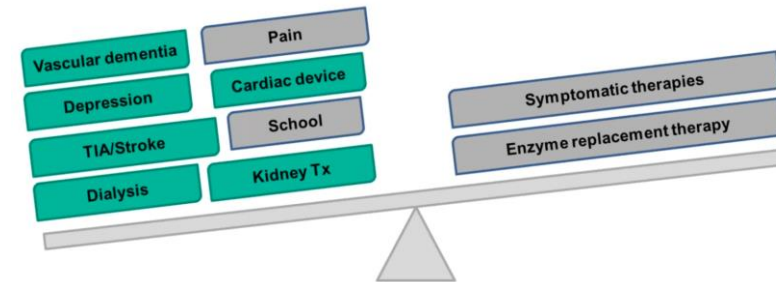


**Terapia enzimatica sostitutiva
(ERT)**



Somministrazione endovenosa di α -galA per compensare la ridotta attività enzimatica e ridurre l'accumulo intracellulare di Gb3

L'ERT non comporta una regressione della malattia



Anderson *et al.* J. Inherit. Metab. Dis. 2014

Meccanismi aggiuntivi al danno da accumulo di Gb3 e derivati

Necessità di affiancare l'ERT con terapie aggiuntive





Journal of
Clinical Medicine



Review

Oxidative Stress and Cardiovascular-Renal Damage in Fabry Disease: Is There Room for a Pathophysiological Involvement?

Verdiana Ravarotto, Francesca Simioni, Gianni Carraro, Giovanni Bertoldi, Elisa Pagnin and Lorenzo A. Calò *

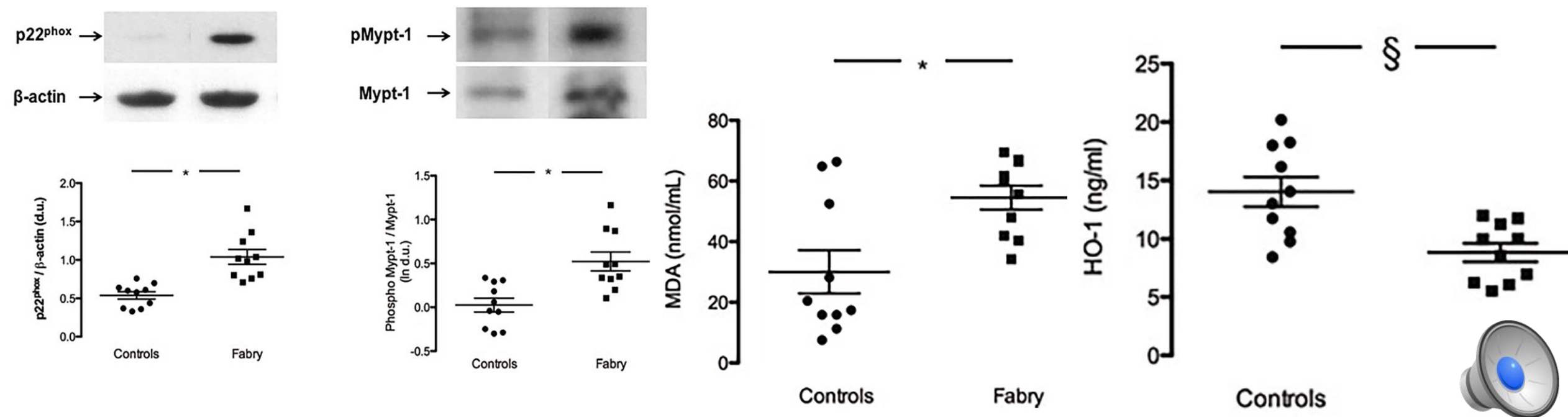
J. Clin. Med. **2018**, *7*, 409; doi:10.3390/jcm7110409



Oxidative stress and the altered reaction to it in Fabry disease: A possible target for cardiovascular-renal remodeling?

Verdiana Ravarotto¹, Gianni Carraro¹, Elisa Pagnin¹, Giovanni Bertoldi¹,
Francesca Simioni¹, Giuseppe Maiolino², Matteo Martinato³, Linda Landini⁴, Paul
A. Davis⁵, Lorenzo A. Calò^{1*}

PLoS One. 2018 Sep 27;13(9):e0204618



SISTEMA NERVOSO

Dolore
Attacco ischemico
transitorio (TIA)
Ictus

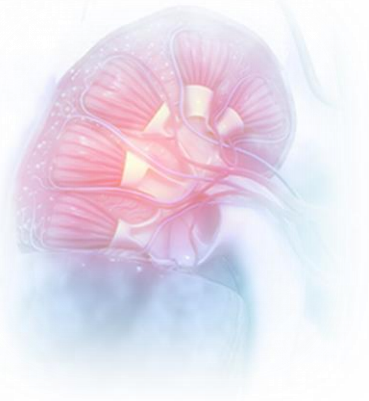
PSICOSOCIALE

In patients with Fabry disease

Oxidative Stress is activated



The inhibition of Oxidative Stress via both pharmacologic and nutritional measures, could help in the prevention/treatment of Fabry disease's cardiovascular-renal remodeling.



Searching for an additional treatment to slowing the progression of Fabry disease

Verdiana RAVAROTTO, Gianni CARRARO,
Francesca SIMIONI, Giovanni BERTOLDI,
Elisa PAGNIN, Lorenzo A. CALÒ *

Nutrition 72 (2020) 110664

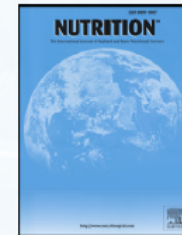


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Nutrition

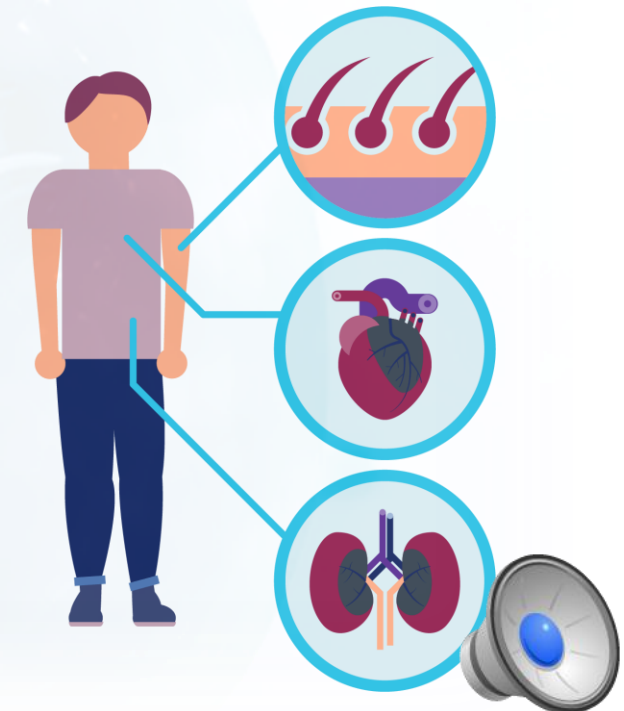
journal homepage: www.nutritionjrn.com



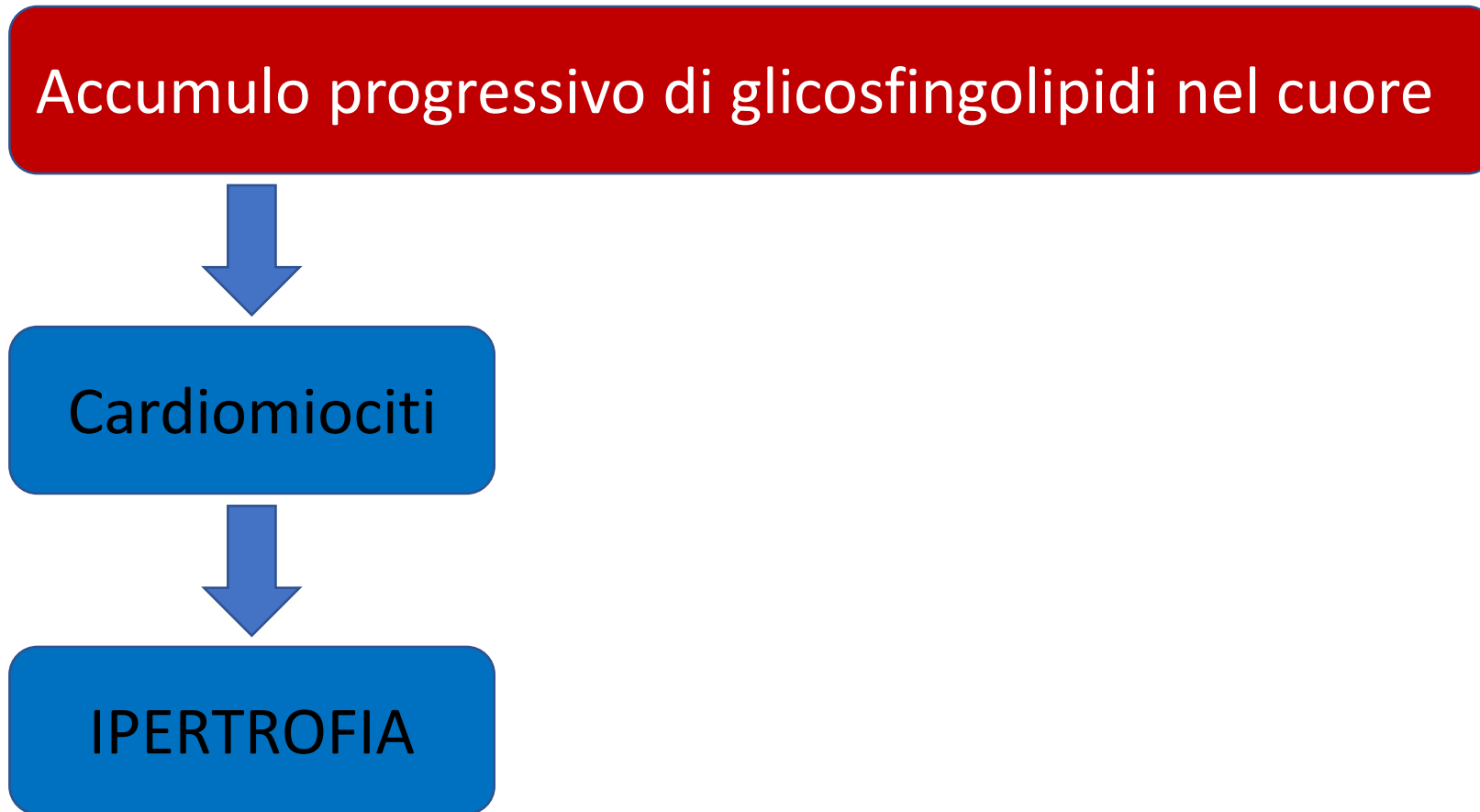
Review

Could nutritional therapy take us further in our approaches to Fabry disease?

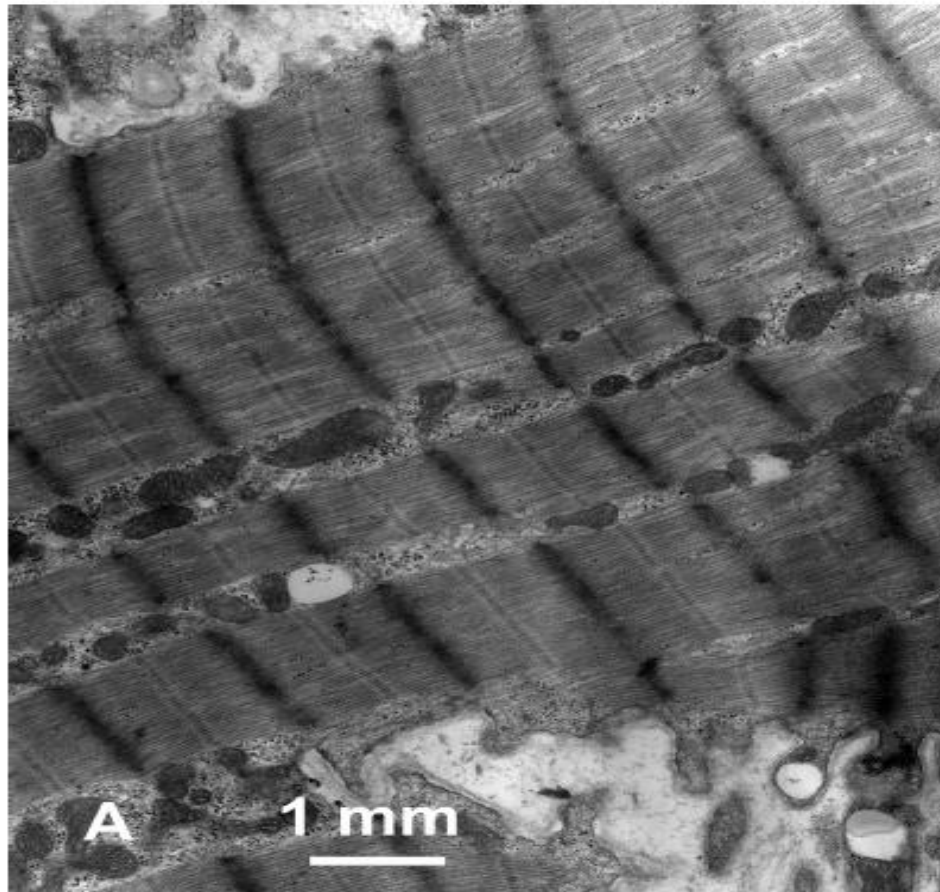
Francesco Francini-Pesenti M.D. ^a, Verdiana Ravarotto Ph.D. ^b, Giovanni Bertoldi Ph.D. ^b,
Paolo Spinella M.D. ^a, Lorenzo A. Calò M.D., Ph.D. ^{b,*}



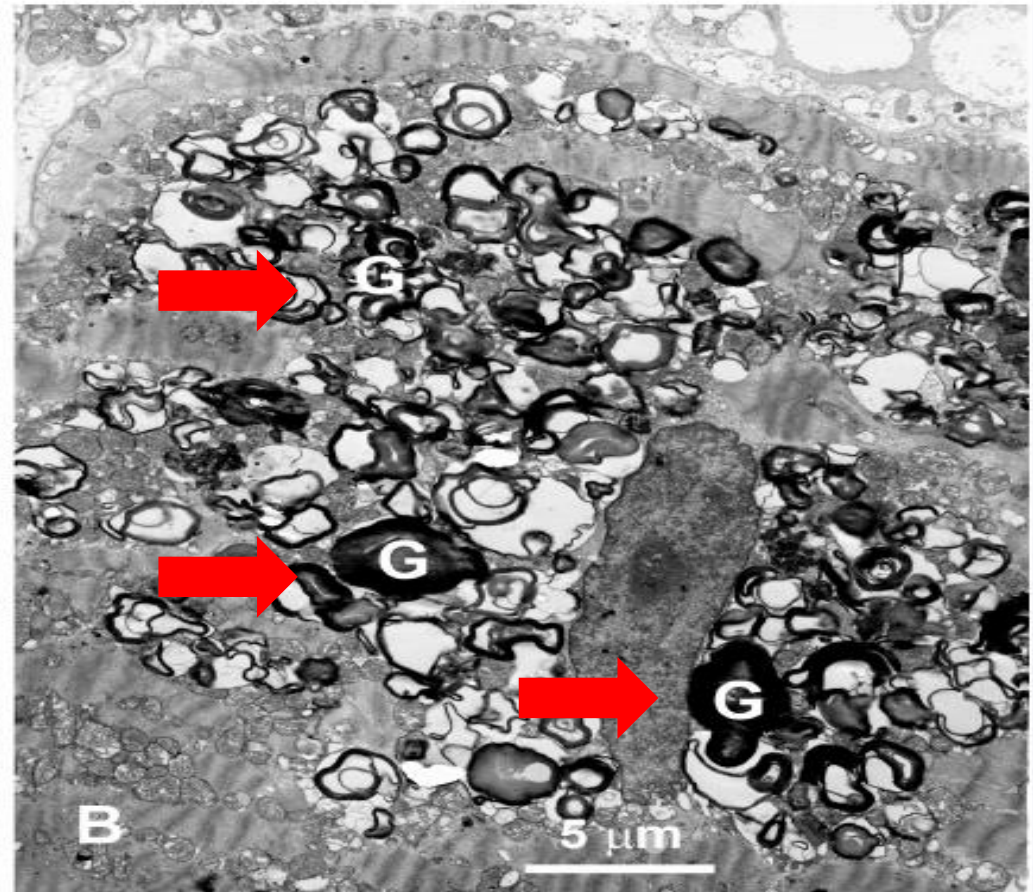
Malattia di Fabry e coinvolgimento cardiaco



Depositi nei cardiomiociti



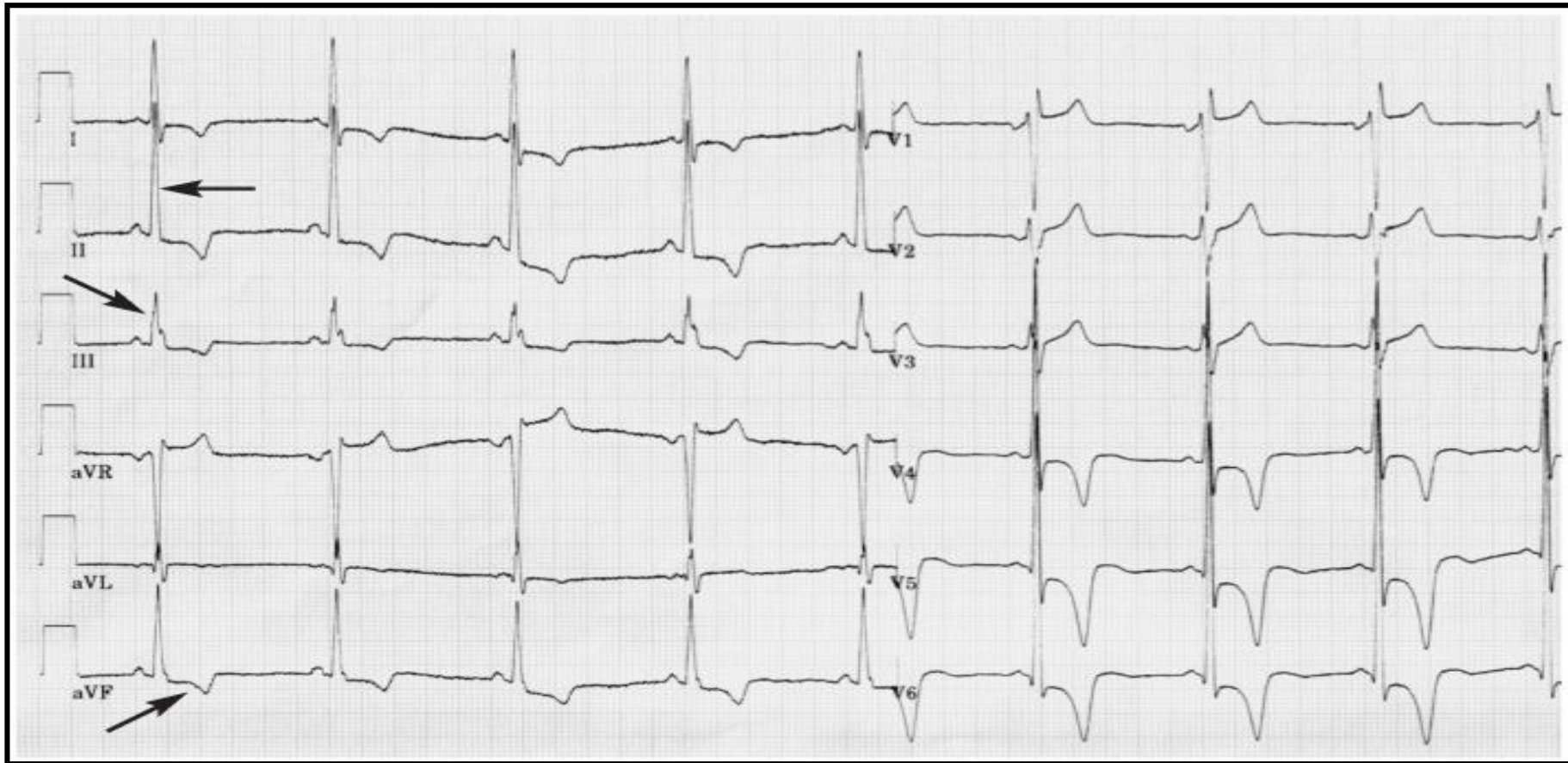
Muscolo senza depositi



Muscolo con depositi

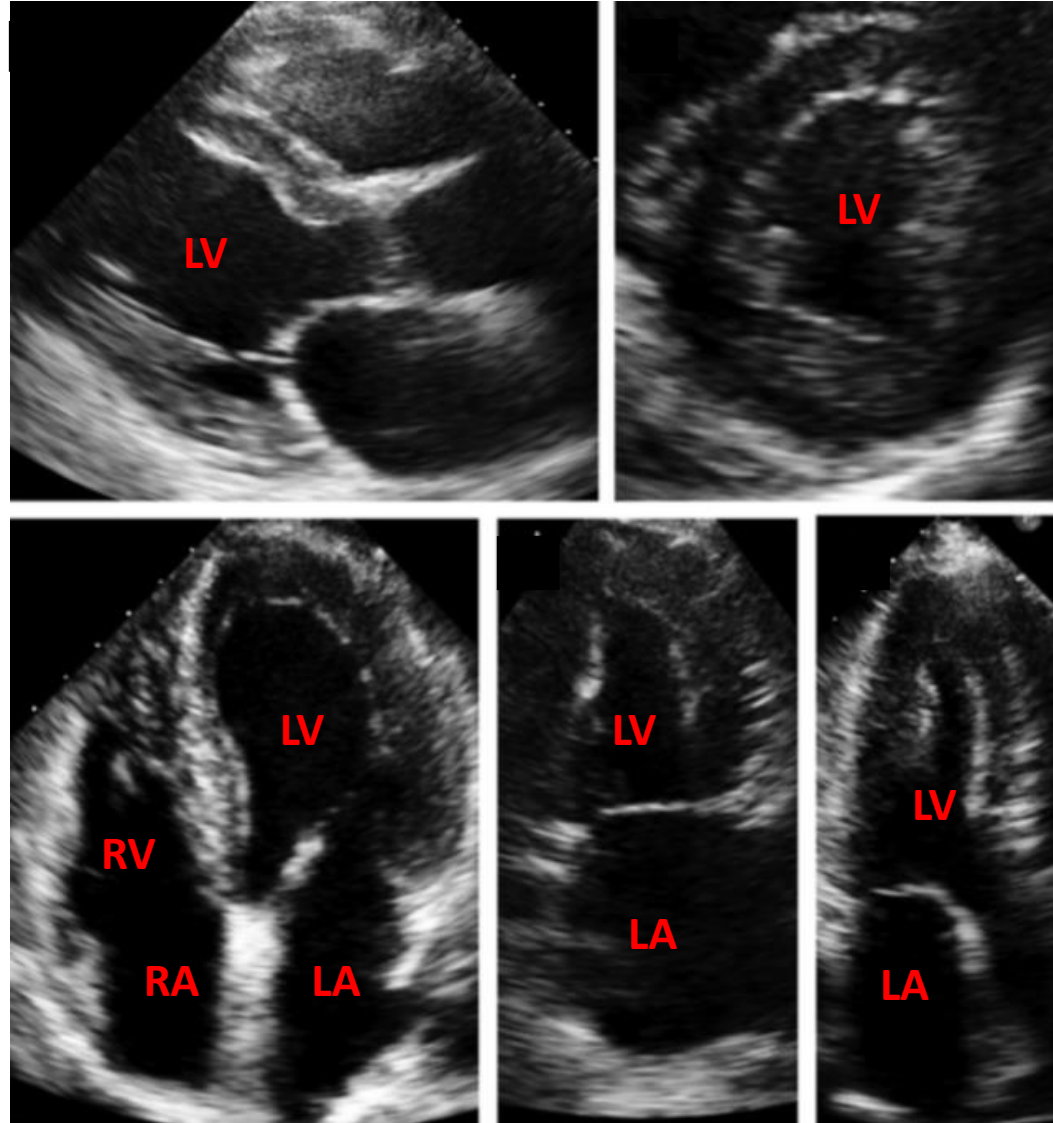


Elettrocardiogramma



Ecocardiogramma

Ipertrofia
miocardica:
fenotipo

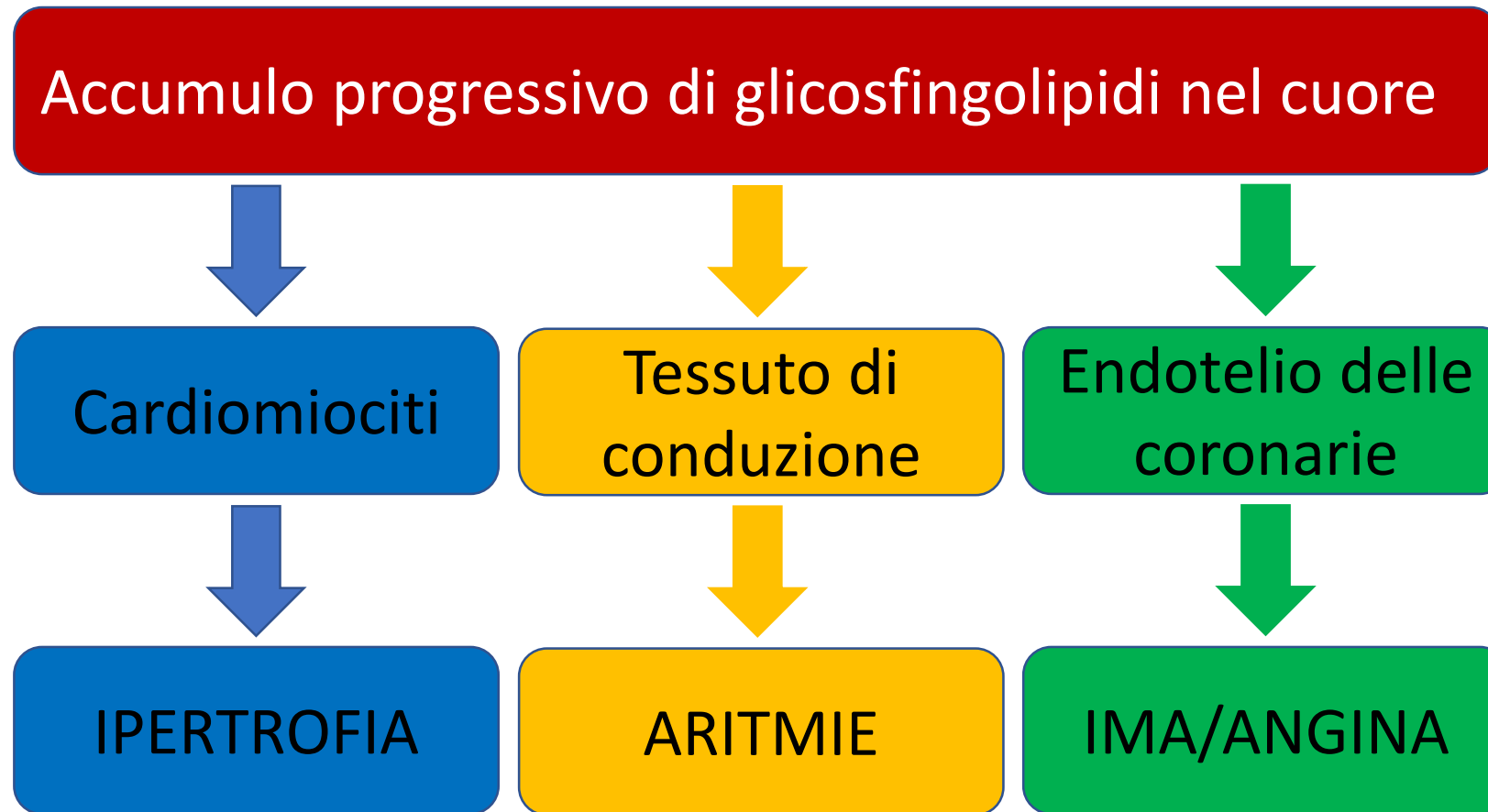


Risonanza magnetica cardiaca

Ipertrofia
miocardica e
caratterizzazione
tessutale



Malattia di Fabry e coinvolgimento cardiaco

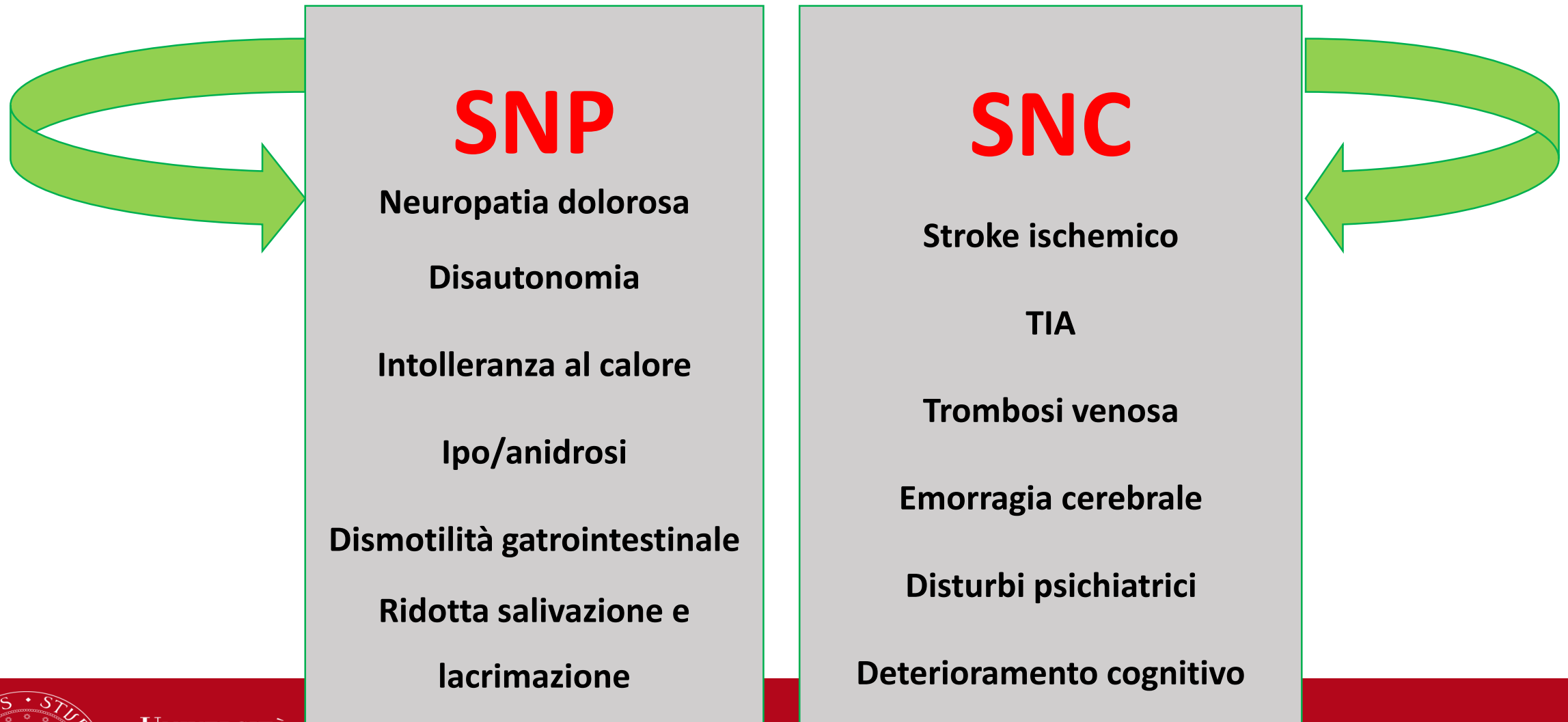


Manifestazioni cliniche di malattia di Fabry

Skin	<u>Angiokeratomas</u> Hypohidrosis/anhidrosis
Kidney	<u>Proteinuria, lipiduria</u> Tubular dysfunction (polyuria) End-stage renal disease
Eye	Corneal dystrophy Whorled corneal opacities (<u>corneal verticillata</u>) Lenticular opacities Posterior opacity (Fabry cataract) Anterior capsular or subcapsular wedge-shaped lipid deposit
Gastrointestinal	Retinal vascular changes Episodic diarrhea, vomiting, or constipation Postprandial bloating and pain Early satiety Weight loss
Heart	<u>Left ventricular hypertrophy</u> Systolic or diastolic dysfunction Valvular disease (mitral insufficiency) Coronary artery disease Arrhythmia Premature coronary artery disease <u>Ischemic heart disease</u>
Nervous system	Transient ischemic attack and ischemic stroke Painful peripheral neuropathy (acroparesthesias)



MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DI M. DI FABRY



Incidenza di malattia di Fabry in pazienti con stroke giovanile

Trial	Patients Screened, n	Patients With Fabry Disease, n (%)		Age Range, Y	Mean Age at First Stroke, Y
		Men	Women		
Rolfs et al ³²	721	21 (4.9)	7 (2.4)	18–55	38.4 (men); 40.3 (women)
Brouns et al ³³	103	0	0	16–60	51.3
Wozniak et al ³⁴	154	1* (0.6)	...	15–49	Not stated
Brouns et al ¹⁵	1000 (573 ischemic stroke)	2 (0.4)	3 (0.7)	18–60	48.2
Rolfs et al ³⁸	5023 (3396 ischemic stroke)	11 (0.4)	16 (0.8)	18–55	Not stated
Baptista et al ¹⁴	493 (364 ischemic stroke)	7 (2.3)	5 (2.6)	18–55	45.4
Marquardt et al ³⁵	1046	0	0	24–103	...
Sarikaya et al ³⁶	150 (135 ischemic stroke)	0	0	18–55	43
Dubuc et al ³⁷	100	1 (1.0)	0	16–55	40.5

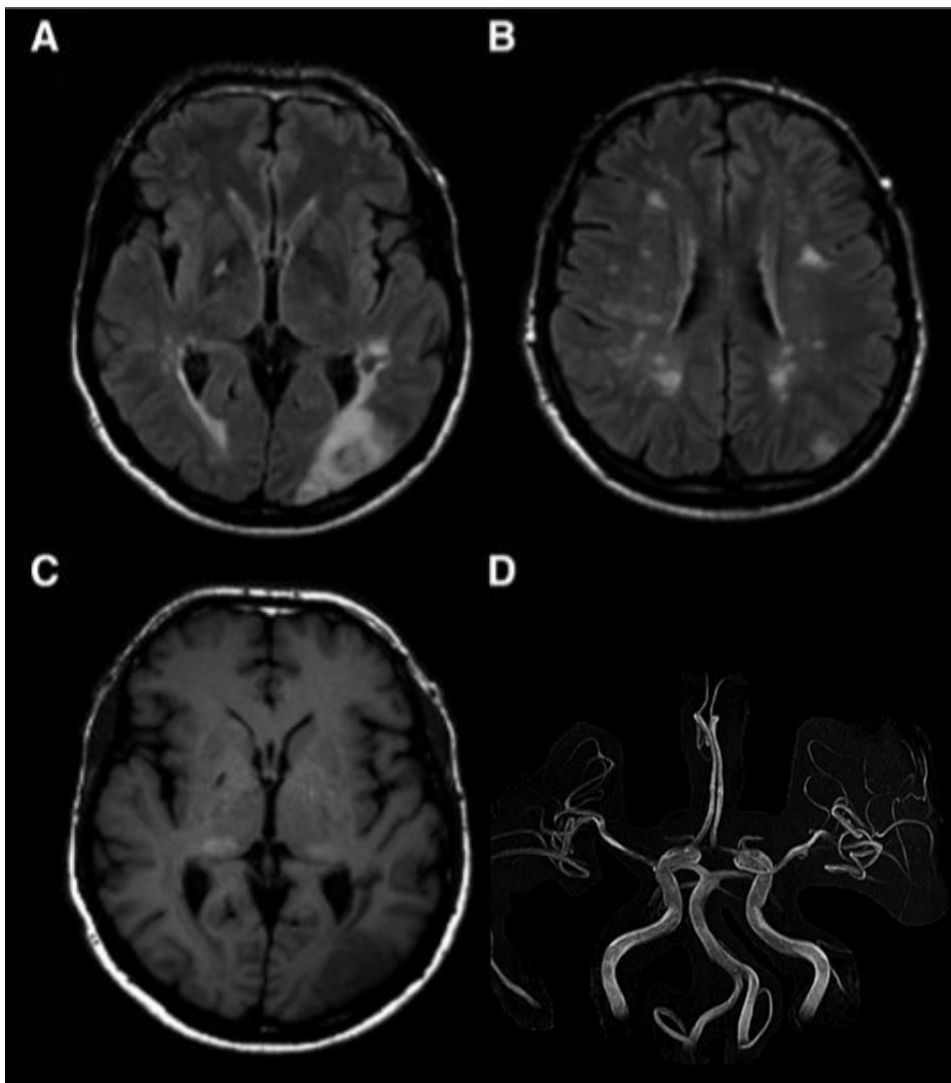
*All patients in this study were men.

Kolodny et al, *Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease*, 2015



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA





Axial fluid attenuated inversion recovery images showing a left acute temporo-parietal-occipital ischemic stroke and several lacunar strokes (A); white matter hyperintensities are present bilaterally (B). An axial T1 image (C) disclosing a bilateral pulvinar hyperintensity (pulvinar sign). MR angiography (D):dolichoectasia of the basilar artery

IMAGING NELLA MALATTIA DI FABRY

- **Malattia di grandi o piccoli vasi**
- **Iperintensità della sostanza bianca sottocorticale (T2-FLAIR)** profonda e della SB periventricolare in genere simmetrica → 46% dei pazienti con FD
- Stroke corticali e sottocorticali, più frequenti nella circolazione posteriore
- Aumento di diametro e tortuosità dell'arteria basilare (a. dolicobasilare)
- Iperintensità bilaterale nelle sequenze T1-pesate dell'area talamica posteriore (**segno del pulvinar**) nel 23% dei pazienti (calcificazioni alla TC encefalo)



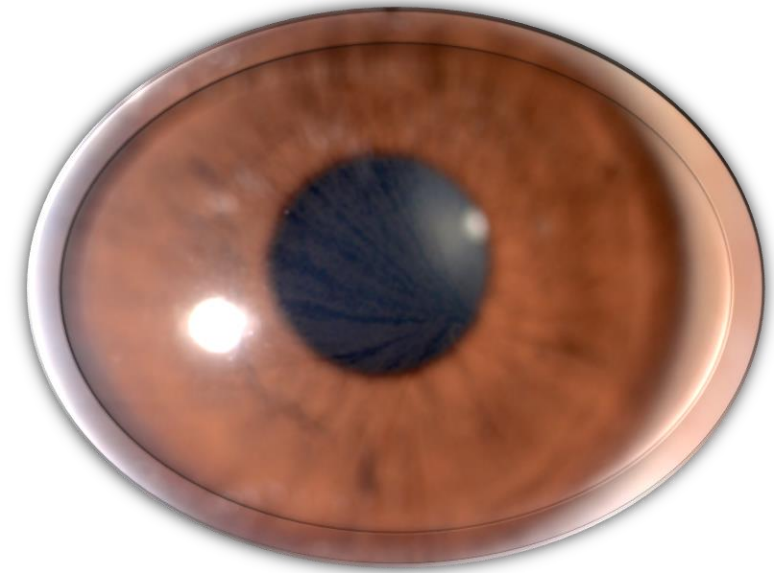
Malattia di Fabry e Occhio

Non causa una compromissione della funzionalità visiva

- Visita oculistica
- Esami strumentali: microscopia confocale corneale
- Microaneurismi dei vasi congiuntivali
- Depositi perivasali
- Cataratta
- Tortuosità vasale retinica
- Lesioni corneali

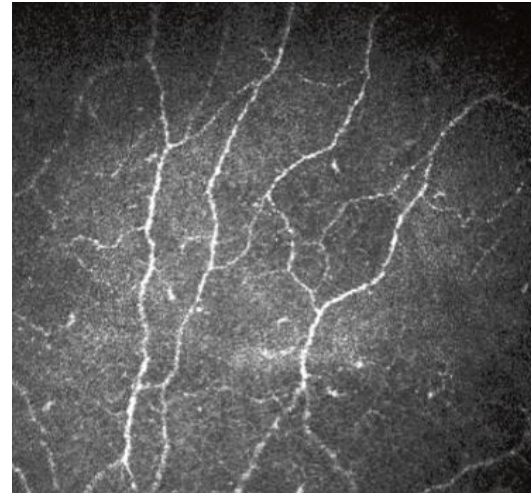
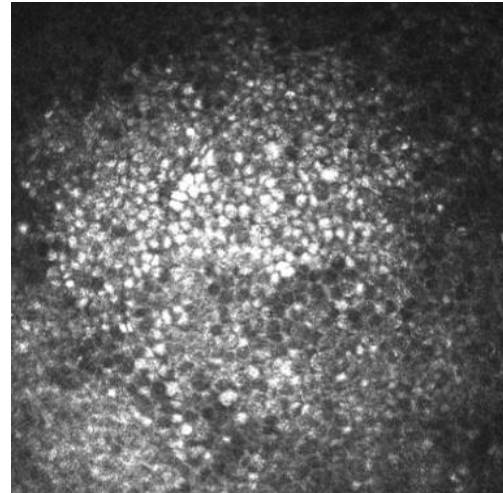
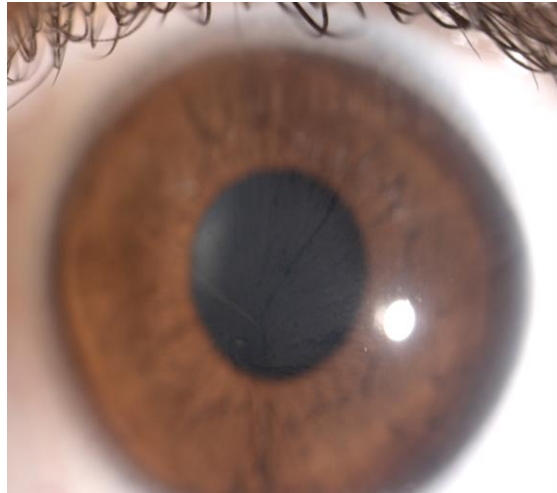
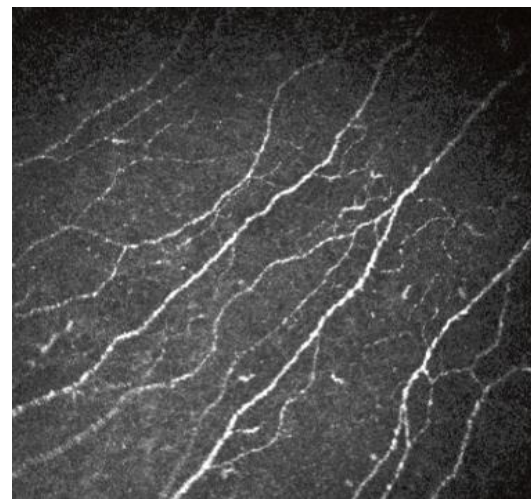
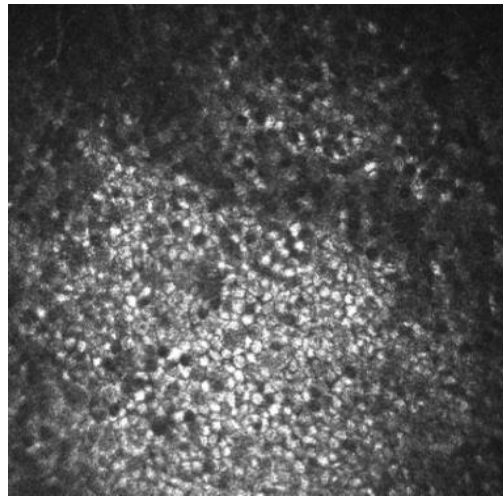


Malattia di Fabry e Occhio



- Cornea verticillata si manifesta precocemente
- Opacità sotto-epiteliali corneali a «ruota di bicicletta»
- Linee a raggera giallo-brunastre soprattutto nella parte inferiore della cornea
- DD con altre cause di cornea verticillata
 - lipidosi, sfingolipidosi, mucopolisaccaridosi, distrofie congenite corneali, cheratopatia da amiodarone

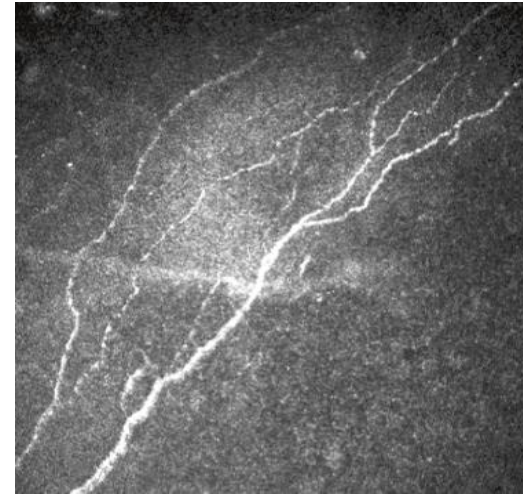
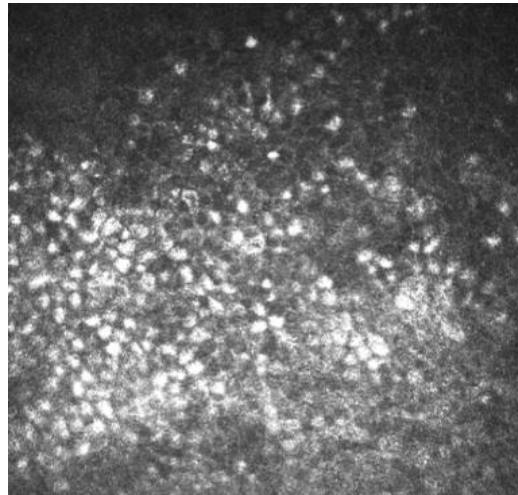
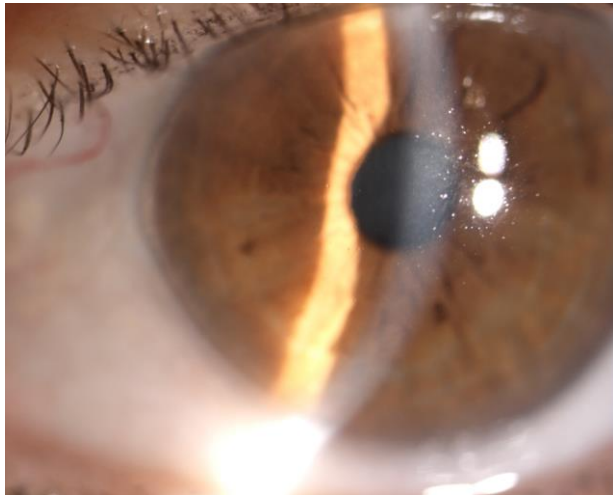
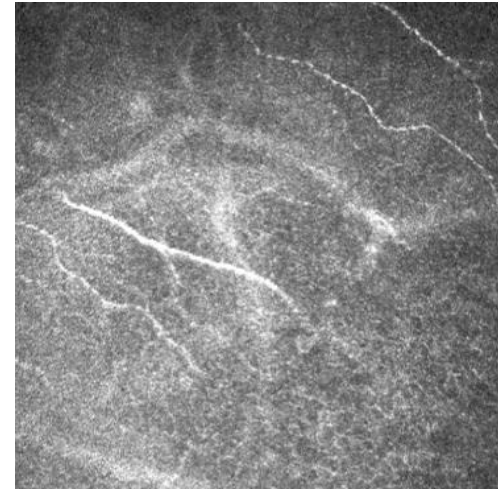
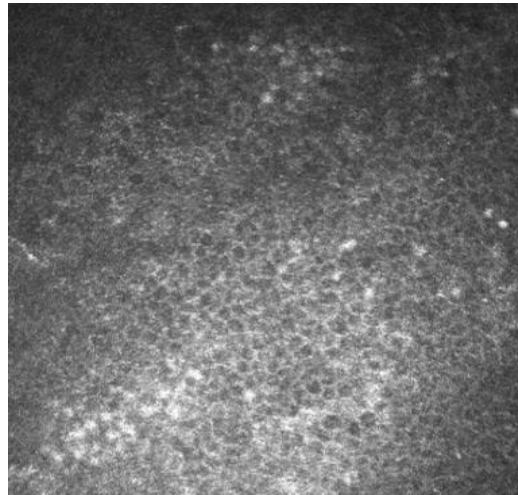
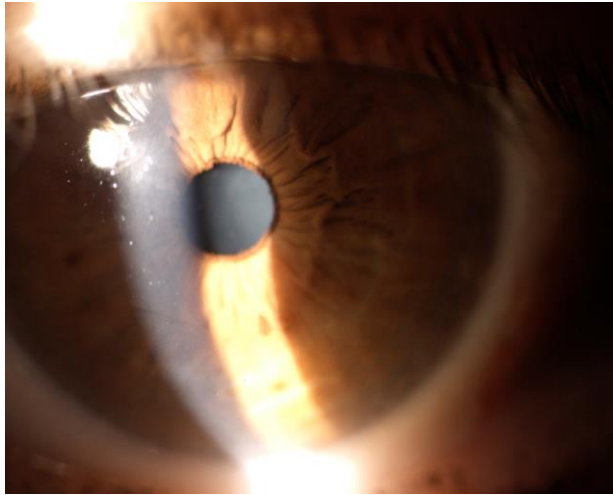




Cornea verticillata POSITIVA

Microscopia confocale: depositi corneali, plesso nervoso sub-basale normale





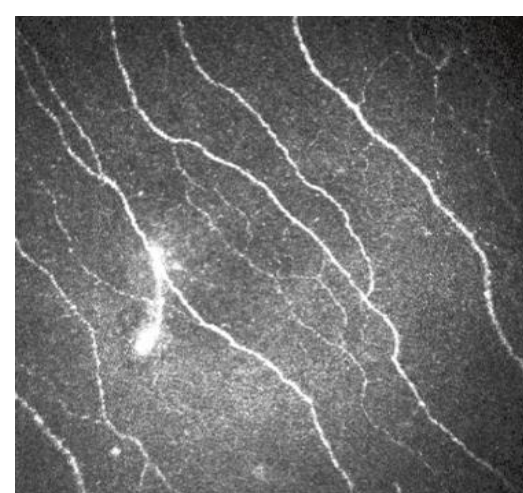
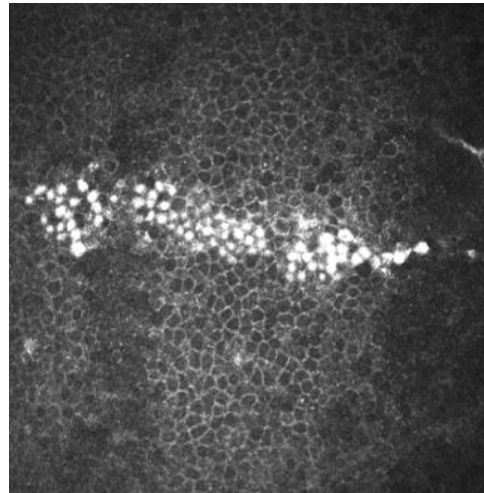
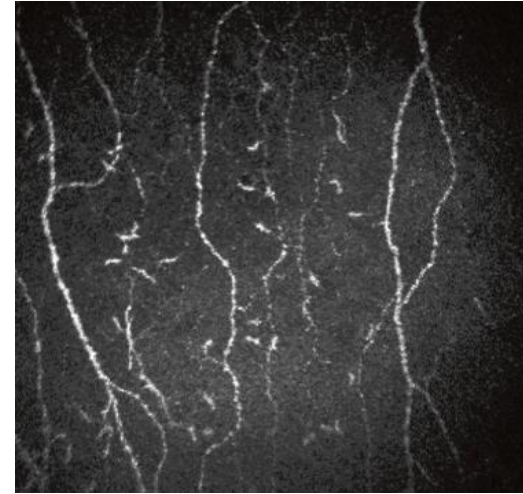
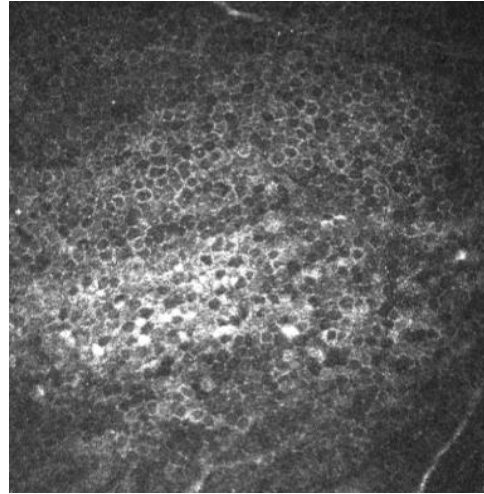
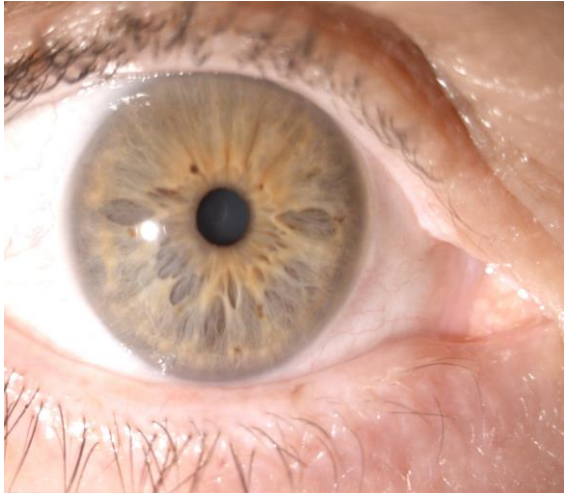
Cornea verticillata POSITIVA

Microscopia confocale: depositi corneali e alterazioni del plesso nervoso sub-basale

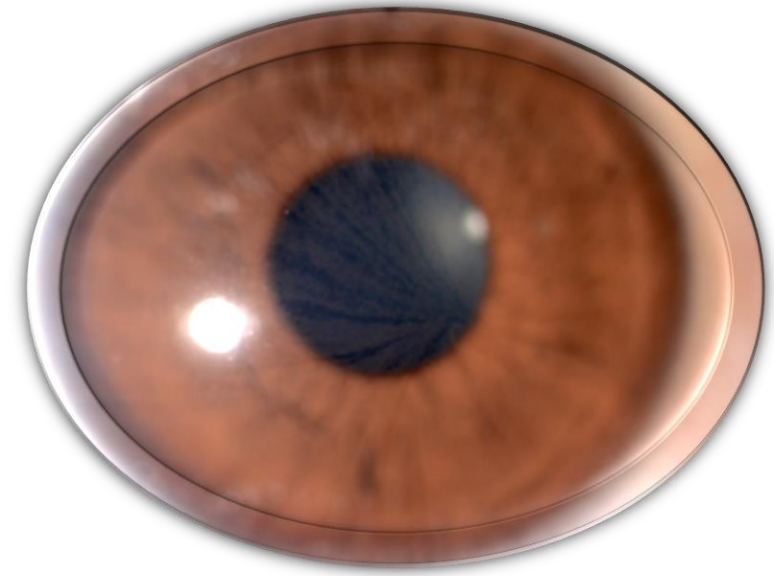


Cornea verticillata NEGATIVA

Microscopia confocale: depositi corneali e alterazioni del plesso nervoso sub-basale



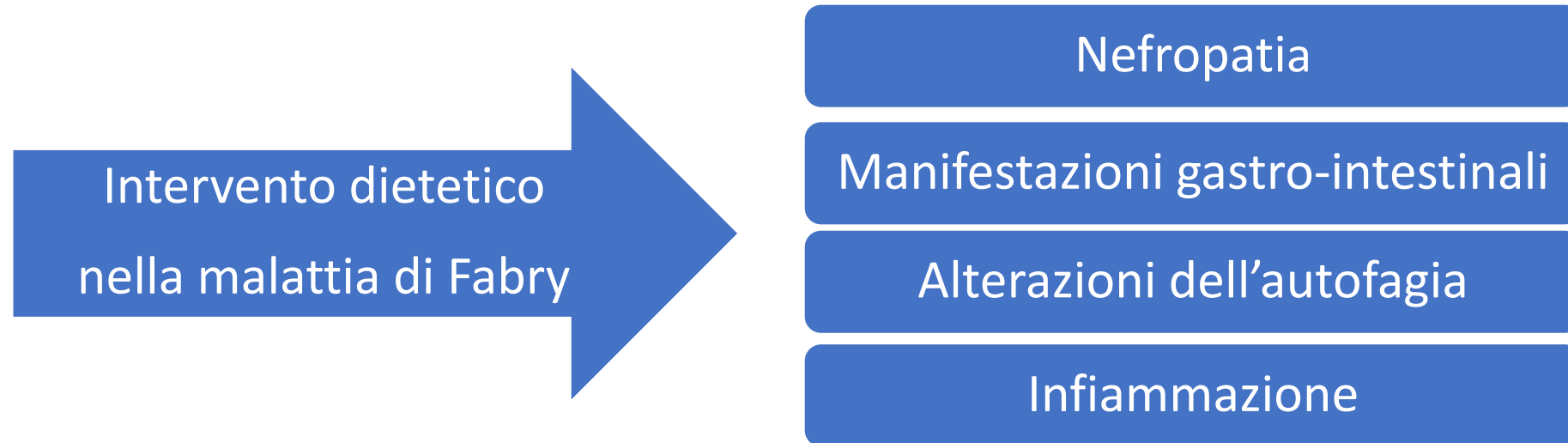
Malattia di Fabry e Occhio



- Frequente interessamento oculare
- Importanza dei segni oculari per la diagnosi precoce e per il monitoraggio delle terapie
- Buona prognosi visiva



Intervento dietetico nella malattia di Fabry



Manifestazioni cliniche della malattia di Fabry sensibili alla dietoterapia

- Nefropatia
 - proteinuria
 - IRC
 - tubulopatie
- Manifestazioni gastroenteriche
 - tratto GI superiore
 - tratto GI inferiore



Manifestazioni intestinali

Terapia dietetica*

Alimenti da limitare	Commenti
<i>Caffè e bevande contenenti caffeina</i>	La caffeina stimola l'attività retto-sigmoidea e in certi soggetti ha effetto lassativo
<i>Spezie (pepe, peperoncino rosso)</i>	Alcune sostanze presenti nelle spezie, come la capsaicina, accelerano la motilità gastro-intestinale.
<i>Grassi</i>	La presenza di grassi nel duodeno aumenta la percezione di distensione rettale e rallenta la clearance del gas intestinale. L'apporto lipidico giornaliero andrebbe contenuto entro i limiti consigliati per la popolazione generale, cioè tra il 30 e il 35% delle calorie giornaliere.
<i>Fibra alimentare</i>	Il ruolo della fibra è incerto. La fibra insolubile e quella rapidamente fermentabile (inulina) andrebbero limitate, mentre sembrano avere effetti positivi le fibre lentamente fermentate e formanti gel, come lo psyllium. L'apporto deve essere individualizzato.
<i>Latte e latticini</i>	Molti pazienti con disturbi intestinali lamentano peggioramento dei sintomi in seguito all'ingestione di latte e latticini. E' consigliato eseguire l'hydrogen breath test per il lattosio prima di escludere definitivamente questi alimenti e anche in tal caso, sarà opportuno sostituirli con prodotti delattosati.
<i>Dieta Low-FODMAP</i> (FODMAP: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols)	Alcune evidenze riportano benefici limitando alimenti contenenti monosaccaridi e disaccaridi (mele, pere, pesche, mango, cocomero), polioli (ciliegie, prugne, avocado, cavoli, broccoli, funghi, dolcificanti a base di sorbitolo, xilitolo, mannitolo), fruttani e galattani (cereali come grano, orzo, farro, segale, legumi, carciofi, cipolle, aglio, porro, barbabietola rossa, asparagi, topinambur, cicoria).

*Sono stati utilizzati i dati riferiti alla sindrome del colon irritabile

LOW FODMAPs

(Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols)

Alimenti ad alto contenuto di FODMAP	Fruttosio	Lattosio	Oligosaccaridi	Polioli
	Pera, mela, pesca, mango, anguria, miele, concentrato/conserva/ succo di frutta, frutta secca	Latte vaccino, di capra e di pecora, gelati, formaggi freschi (ricotta)	Carciofo, asparago, broccolo, cavolo, finocchio, aglio, cipolla, scalogno, piselli, frumento e segale (se consumati in grandi quantità), ceci, lenticchie, fagioli, fave	Mela, albicocca, ciliegia, pera, pesca, prugna, anguria, avocado, cavolfiore, funghi, piselli, sorbitolo, mannitolo, xilitolo
Alimenti a basso contenuto di FODMAP	Banana, mirtillo, pompelmo, uva, melone, kiwi, limone, arancia, mandarino, lampone, fragola, sciroppo d'acero	Latte di soia e di riso, formaggi stagionati, sorbetti, burro	Sedano, peperone, melanzana, fagiolini, lattuga, zucca, cipollotto verde, pomodoro, prodotti senza glutine e farro	Banana, mirtillo, pompelmo, kiwi, mandarino, arancia, limone, uva lampone, fragola, saccarosio, glucosio



Interventi dietetici sull'infiammazione

	Mediterranean Diet	Okinawan Diet	Anti-inflammatory Diet
Protein sources	Legumes (beans, peas, chickpes, lentils) Fish Moderate amount of dairy	Legumes (soy) Moderate amount of fish	Plant sources of protein: legumes, soy, fatty fish and some lean animal protein
Lipid sources	Olive oil as added fat	Few fats	Olive oil as added fat
Carbohydrate source	Whole grains High intake of fruits and vegetables	Rice and noodles High consumption of root vegetables and leafy green vegetables	Whole grains High intake of high variety of vegetables
Alcohol, beverages and spices	Moderate wine intake; Spices: garlic and red pepper	Moderate alcohol and green tea intake; broth based soups	Spices: garlic, red pepper, turmeric, ginger and other anti-inflammatory herbs and spices



Grazie dell'attenzione e buona visione....

Dr. Nicola Vitturi (UOC Malattie del Metabolismo)

Dr. Gianni Carraro (UOC Nefrologia)

Dr. L. Babuin (UOC Cardiologia)

Dr.ssa M. Carecchio (UOC Neurologia)

Prof. A. Leonardi (UOC Oculistica)

Dr. F. Francini-Pesenti (UOC Nutrizione Clinica)

