

EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Focus on Fabry

“Malattia di Fabry: un viaggio tra diagnosi, terapia e follow up”

NH Hotel - Palermo, 24 aprile 2026



Responsabili Scientifici

Prof. Antonino Tuttolomondo - Prof. Davide Noto - Dr.ssa Marina Caserta

Evento ECM ID: **479119**

PROVIDER: **Associazione Sinapsy soluzioni e servizi integrati ID 3017**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: **Meeting & Creative S.r.l.**

OBIETTIVO FORMATIVO: **N. 3**

CREDITI ASSEGNATI: **9,1**

ORE FORMATIVE: **7**

Destinatari Medici-chirurghi (disciplina: CARDIOLOGIA, MEDICINA INTERA, NEFROLOGIA, NEUROLOGIA, PEDIATRIA)

RAZIONALE SCIENTIFICO

La Malattia di Fabry (MF) è una malattia rara, genetica e progressiva, causata da un deficit dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A. Questo deficit porta all'accumulo di glicosfingolipidi, in particolare globotriaosilceramide (Gb3), in diversi tessuti e organi, causando un'ampia varietà di manifestazioni cliniche a carico di reni, cuore, sistema nervoso, pelle e occhi.

In Italia, come nel resto del mondo, la Malattia di Fabry è considerata una malattia rara, ma studi recenti suggeriscono che la sua prevalenza potrebbe essere molto più elevata di quanto stimato in precedenza.

La diagnosi precoce è cruciale in quanto l'accumulo di Gb3 inizia fin dall'infanzia e il danno d'organo progredisce nel tempo. Senza un trattamento adeguato, la malattia può portare a gravi complicanze, tra cui insufficienza renale terminale, cardiomiopatia, ictus e compromissione neurologica, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita.

Nonostante la crescente consapevolezza, la diagnosi rimane spesso tardiva a causa della variabilità e dell'aspecificità dei sintomi, che possono mimare altre patologie comuni. Questo rende fondamentale la capacità di riconoscere i "red flags" (segni d'allarme) che possono indirizzare il sospetto clinico.

L'identificazione delle "red flags" è fondamentale per indirizzare il sospetto diagnostico e avviare le indagini appropriate (dosaggio dell'attività enzimatica dell' α -galattosidasi A e test genetico del gene GLA). La variabilità dei sintomi rende questa identificazione complessa ma cruciale.

Le cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico includono diverse patologie accomunate dalla stessa espressione fenotipica, che implicano percorsi diagnostico terapeutici differenziati.

Malattie rare, come la malattia di Fabry, possono essere diagnosticate tempestivamente modificando la loro storia naturale.

Inoltre, risulta fondamentale un percorso condiviso per questi pazienti che vada dal sospetto clinico alla corretta diagnosi.

Istituire una rete tra centri specialistici ambulatoriali e ospedalieri con i centri di riferimento risulta essere propedeutico per disegnare un percorso condiviso di gestione dallo screening al follow up dei pazienti Fabry.

PROGRAMMA SCIENTIFICO

I Sessione

09:00	Registrazione dei partecipanti Saluti di benvenuto ed apertura dei lavori Introduzione e obiettivi del corso Presentazione del format dei lavori Saluti istituzionali	Board scientifico Prof.ssa Maria Piccione Dott. Stefano Campo
09:15	Malattia di Fabry: Epidemiologia, patogenesi e aspetti clinici (dalla genetica alla clinica) Inquadramento clinico e red flags	Prof. Antonino Tuttolomondo
9:45	Il paziente con coinvolgimento cardiaco	Prof.ssa Giuseppina Novo
10:15	Il paziente con coinvolgimento renale	Prof.ssa Caterina Carollo
10:45	Malattia renale: complicanze e follow up	Dr.ssa Chiara Altieri

11:15	Il paziente con coinvolgimento neurologico: dalla neuropatia allo stroke	Dott.ssa Marina Mannino
11:45	Sliding doors del paziente pediatrico e percorso di transizione.	Dott.ssa Marina Caserta
12:15	L'opportunità dei network clinici e registri	Prof. Davide Noto
12:45	Caso Clinico e "Trappole" Diagnostiche Comuni	Prof.ssa Antonina Giammanco

Caso clinico

Paziente DC.S. 57 anni, sesso maschile, giunge all'osservazione per dispnea da sforzo progressiva, episodi ricorrenti di parestesie agli arti inferiori e lieve riduzione della funzione renale di incerta eziologia. In anamnesi riferisce dolori urenti acrali fin dall'adolescenza, ridotta tolleranza al caldo e sporadici episodi di acufeni e vertigini, mai inquadrati in modo unitario. Nel tempo ha ricevuto diagnosi alternative di neuropatia periferica idiopatica, ipertensione arteriosa complicata da retinopatia ipertensiva e cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva.

L'ecocardiogramma evidenzia ipertrofia ventricolare sinistra concentrica non spiegabile dal solo carico pressorio. Gli esami neurologici documentano segni di coinvolgimento cerebrovascolare con pregressi microinfarti lacunari silenti. Dal punto di vista renale è presente proteinuria persistente con progressivo declino del filtrato glomerulare (malattia renale cronica stadio V secondo KDIGO).

Coinvolgimento oculare (cornea verticillata bilaterale) e cutaneo (angiocheratomi al tronco).

Iperparatiroidismo secondario. Aterosclerosi carotidea. Ipertrofia prostatica benigna (IPB).

TERAPIA

Amlodipina 5 mg die, lasix 25 mg die, dutasteride 0.5 mg die, bisoprololo 2.5 mg die, alfuzosina 10 mg die, cardioASA 100 mg die, allopurinolo 150 mg die, calcitriolo 0.25 mg a giorni alterni, sodio bicarbonato 500 mg TID, ERT

L'insieme del quadro multisistemico, inizialmente interpretato come patologie indipendenti, orienta verso una malattia metabolica ereditaria; il dosaggio dell'attività enzimatica e l'analisi genetica confermano la diagnosi di malattia di Fabry.

Questo caso evidenzia le principali difficoltà diagnostiche legate alle manifestazioni cliniche

aspecifiche e frammentate nel tempo. Le "trappole" cliniche più rilevanti includono:

- Coinvolgimento cardiaco: l'ipertrofia ventricolare sinistra viene frequentemente attribuita a ipertensione o classificata come cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica, ritardando il sospetto eziologico.

- Coinvolgimento neurologico: acroparestesie, attacchi ischemici transitori e lesioni cerebrovascolari precoci sono spesso interpretati come neuropatie periferiche o esiti di fattori di rischio vascolare comuni.

- Coinvolgimento renale: proteinuria e insufficienza renale progressiva vengono inizialmente ricondotte a nefropatia ipertensiva o glomerulopatie primitive.

La natura multisistemica e la lenta progressione dei sintomi favoriscono un percorso diagnostico frammentato, con valutazioni specialistiche separate che non sempre colgono l'unitarietà del quadro. Il riconoscimento precoce dei segni d'allarme – in particolare la coesistenza di ipertrofia cardiaca non spiegata, neuropatia dolorosa e danno renale progressivo – rappresenta un elemento chiave per evitare ritardi diagnostici e avviare tempestivamente un trattamento specifico.

13:30

Lunch

Il Sessione

14:30

Casi Clinici e "Trappole" Diagnostiche Comuni

**Dott.ssa
Irene
Simonetta**

Caso clinico 1– Malattia di Anderson-Fabry a fenotipo classico con progressione multisistemica e coinvolgimento neuropsichiatrico

Inquadramento

scientifico

La Malattia di Anderson-Fabry (AFD) è una patologia lisosomiale X-linked causata dal deficit di α -galattosidasi A con accumulo progressivo di globotriaosilceramide (Gb3) e lyso-Gb3 nei tessuti. Il fenotipo classico è caratterizzato da coinvolgimento multisistemico con interessamento cutaneo, neurologico periferico, renale, cardiaco e oculare. Negli ultimi anni è emersa crescente evidenza di un possibile coinvolgimento del sistema nervoso centrale e di manifestazioni neuropsichiatriche, probabilmente correlate a microangiopatia, disfunzione neuronale e neuroinfiammazione, sebbene il loro significato patogenetico non sia ancora completamente definito.

Caso

clinico

1

Paziente di sesso maschile T.F anni 42 affetto da AFD a fenotipo classico con attività enzimatica α -galattosidasi A non rilevabile (0 nmol/h/ml). Il quadro clinico è caratterizzato da

coinvolgimento multiorgano documentato da neuropatia periferica delle piccole fibre e disfunzione autonoma, angiocheratomi multipli, cornea verticillata, iniziale compromissione renale (GFR 71 ml/min con proteinuria) e ipertrofia ventricolare sinistra moderata.

Il paziente è in trattamento con terapia enzimatica sostitutiva (ERT) domiciliare con agalsidasi alfa. Dopo una iniziale stabilizzazione clinica, negli ultimi due anni si è osservata progressione delle manifestazioni cutanee con estensione degli angiocheratomi in sede genitale, pelvica e glutea, associata a peggioramento del coinvolgimento neurologico periferico con acroparestesie invalidanti e progressiva ipostenia degli arti superiori su base neuropatica, con riduzione dell'autonomia funzionale.

Parallelamente si è sviluppato un quadro neuropsichiatrico caratterizzato da apatia, ritiro sociale, condotta comportamentale inappropriata, episodi di eteroaggressività, disturbo mnesico e decadimento cognitivo progressivo (MMSE 22→21), con perdita progressiva dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana. Il neuroimaging cerebrale non ha evidenziato alterazioni strutturali significative. L'eziologia del quadro cognitivo-comportamentale rimane di non univoca interpretazione, potendo essere correlata alla AFD – come suggerito da dati emergenti in letteratura oppure a componente funzionale/reattiva.

È inoltre comparsa sintomatologia gastroenterologica caratterizzata da post-prandial distress syndrome, epigastric pain syndrome e dolori addominali ricorrenti, compatibili con possibile coinvolgimento gastrointestinale della malattia di base.

Razionale clinico

Il caso evidenzia una forma classica di AFD con progressione multisistemica nonostante ERT, sottolineando l'eterogeneità evolutiva della malattia e la possibile dissociazione tra stabilità viscerale e progressione neurologica e cutanea. La comparsa di un quadro neuropsichiatrico progressivo in assenza di alterazioni strutturali al neuroimaging pone rilevanti questioni diagnostiche e fisiopatologiche, suggerendo un possibile ruolo di disfunzione neuronale e microvascolare non rilevabile con imaging convenzionale. Il caso sottolinea l'importanza di un monitoraggio multidisciplinare continuo, della valutazione neurocognitiva longitudinale e della caratterizzazione delle manifestazioni neurologiche periferiche e centrali nei pazienti con AFD, al fine di ottimizzare il timing terapeutico e migliorare la gestione clinica complessiva.

Caso clinico 2- Malattia di Anderson-Fabry in donna eterozigote con esordio neurologico e cardiaco aspecifico: trappole diagnostiche, ritardo diagnostico e risposta alla terapia enzimatica.

Introduzione

La Malattia di Anderson-Fabry (AFD) nelle donne può

manifestarsi con fenotipo variabile e segni iniziali non specifici. In particolare, dolore neuropatico, disfunzione autonoma, fatigue cronica e aritmie cardiache rappresentano frequenti modalità di esordio, spesso interpretate come condizioni funzionali o fibromialgia, con conseguente ritardo diagnostico. Il riconoscimento precoce delle “red flags” neurologiche e cardiache è essenziale per avviare terapia specifica e modificare l’evoluzione della malattia.

Caso clinico 3

NS, donna con mutazione GLA (c.85G>T; p.A29S), non amenable, con indicazione a terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Il quadro clinico era caratterizzato da coinvolgimento multisistemico con predominanza neurologica e cardiaca.

Sul versante neurologico, la paziente presentava dolore neuropatico cronico diffuso, allodinia, parestesie agli arti, ipoidrosi, fatigue severa, disturbi del sonno e “brain fog”, compatibili con neuropatia delle piccole fibre e disautonomia. Gli esami neurofisiologici risultavano nella norma e il neuroimaging cerebrale non evidenziava alterazioni significative; biopsia cutanea ha documentato una neuropatia delle piccole fibre.

Sul versante cardiaco, la paziente presentava extrasistolia ventricolare sintomatica. La RM cardiaca documentava pattern tipico di enhancement subepicardico inferolaterale inizialmente interpretato come esito di miopericardite, in assenza di cardiomiopatia manifesta.

Il quadro clinico includeva inoltre angiocheratomi toraco-addominali, sindrome dell’intestino irritabile e astenia cronica.

Storia diagnostica e trappole cliniche

Per anni la paziente è stata trattata come fibromialgia primaria/secondaria, nonostante mancata risposta alle terapie analgesiche e neuromodulanti. Il dolore neuropatico, la disautonomia e l’astenia venivano considerati separatamente, così come il coinvolgimento cardiaco interpretato come miopericardite isolata. Ulteriori diagnosi differenziali includevano disturbo somatoforme, disautonomia funzionale, patologia reumatologica e aritmie idiopatiche.

Il sospetto di AFD si è consolidato progressivamente anche grazie al riscontro nella sorella, portatrice della stessa mutazione, di analogo pattern di coinvolgimento cardiaco alla RM, consentendo la ricostruzione di un quadro multisistemico unitario dopo circa quattro anni di indagini.

Razionale clinico e outcome

La coesistenza di dolore neuropatico non spiegato, disautonomia, aritmie e angiocheratomi rappresentava un cluster clinico suggestivo per AFD. Dopo introduzione della ERT si è osservato miglioramento clinico globale, in particolare della sintomatologia neurologica e del burden funzionale, supportando l’origine Fabry-correlata delle manifestazioni.

Conclusioni

Nelle donne con AFD, manifestazioni neurologiche e cardiache aspecifiche possono determinare significativo ritardo diagnostico. Il riconoscimento precoce delle “red flags” cliniche consente diagnosi tempestiva e ottimizzazione del trattamento.

Learning points

Dolore neuropatico cronico associato a disautonomia e fatica, con esami neurofisiologici nella norma, rappresenta una possibile manifestazione precoce di neuropatia delle piccole fibre nella Malattia di Fabry.

Aritmie e pattern di late enhancement subepicardico alla RM cardiaca, anche in assenza di cardiomiopatia conclamata, possono costituire un segno precoce di coinvolgimento cardiaco Fabry-correlato.

Nelle donne con sintomi multisistemici non spiegati e mancata risposta alle terapie convenzionali, la Malattia di Anderson-Fabry deve essere considerata per ridurre il ritardo diagnostico e consentire avvio tempestivo della terapia specifica.

15:15	TAVOLA ROTONDA Condivisione dell'esperienze ambulatoriali ed ospedaliere:	Faculty
	<ul style="list-style-type: none">○ Presentazione della propria esperienza clinica.○ Condivisione delle criticità che caratterizzano il percorso di gestione multidisciplinare del paziente Fabry.○ Definizione degli obiettivi diagnostici comuni da perseguire.○ Elaborazione e proposte per un percorso HUB e Spoke di gestione condiviso e multi-specialistico del paziente Fabry (definizione di un percorso gestionale condiviso)○ Individuazione di gruppi multidisciplinari dedicati ed operativi○ Definizione degli step operativi successivi del progetto	
17:15	Discussione, Q&A	
17:30	Take Home Messages	Prof. Antonino Tuttolomondo Prof. Davide Noto Dr.ssa Marina Caserta
17:45	Test ECM	
18:00	Chiusura lavori	
