

Malattia di Fabry: trattamento con a-galattosidasi A

G. Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La malattia di Fabry, dovuta alla deficienza di a-galattosidasi A lisosomiale, è dovuta a un progressivo accumulo di globotriaosil-ceramide e degli sfingolipidi correlati. I pazienti che ne sono colpiti hanno malattia microvascolare dei reni, del cuore e del cervello, dovuta all'accumulo nei lisosomi nelle cellule degli endoteli vascolari: la malattia inizia nell'infanzia ed è caratterizzata da gravi acroparestesie, angiocheratoma, opacità della cornea e del cristallino e ipoidrosi. Col tempo si manifesta la malattia microvascolare a carico dei parenchimi, che porta a morte. Fino a oggi la cura riguardava il trattamento sintomatico del dolore e delle complicazioni dello stadio finale, caratterizzato da insufficienza renale, malattie di cuore e stroke. E' stata studiata la sicurezza e l'efficacia della a-galattosidasi A ricombinante in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco su 58 pazienti, che furono trattati ogni 2 settimane per 20 settimane (alla dose di 1 mg/kg di peso per via venosa); si tratta di tutti adulti (**Eng CM et al., N Engl J Med 2001, 345:9-16**). E' stato controllato l'accumulo nell'endotelio microvascolare della a-galattosidasi A nell'endomiocardio e nella cute, insieme alle modificazioni del dolore e della qualità di vita. 20 dei 29 pazienti trattati non hanno più, dopo 20 settimane, depositi di globotriaosil-ceramide nell'endotelio microvascolare nella cute ($P<0,001$) e nel cuore ($P<0,001$). I livelli plasmatici di globotriaosil-ceramide furono in rapporto all'accumulo a livello microvascolare. Le reazioni furono da lievi a moderate: rigidità e febbre.

Un uomo di 55 anni con la variante cardiaca della malattia di Fabry (sostituzione di una arginina con una glicina in posizione 328 dell'enzima (G328R)) è stato bene dopo 2 anni di trattamento con galattosio (1 g di galattosio in infusione per 4 ore), ogni giorno, per 2 anni (**Frustaci A et al., N Engl J Med 2001, 345:25-32**). Nella variante cardiaca della malattia di Fabry è interessato solo il cuore: esiste un'attività residua dell'enzima fra il 5 e il 10%. Il reperto che il galattosio, come altri inibitori competitivi della a-galattosidasi A, possa aumentare o stabilizzare l'attività residua della a-galattosidasi A mutante, suggerisce che il galattosio per via venosa può entrare nelle cellule e aumentare la stabilità e l'attività dell'enzima residuo. E' questo concetto che ha giustificato l'impiego del galattosio nel trattamento di questa paziente. Si tratta della somministrazione di uno "chaperon chimico", il galattosio, che aumenta l'attività dell'enzima mutante. Le mutazioni a carico della a-galattosidasi A sono più di 160. Quindi per

i pazienti con la malattia di Fabry classica, la sostituzione dell'enzima sembra decisiva. Per i pazienti con la variante cardiaca, nei quali è presente un certo grado di attività dell'enzima, sia pure ridotto, la terapia chaperon-mediata con galattosio può essere altrettanto sicura ed efficace.