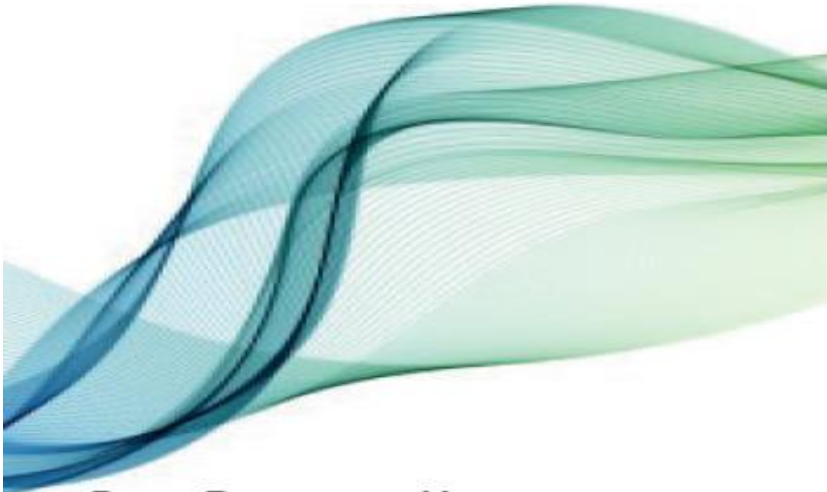


CORSO

**LA MALATTIA DI FABRY:
APPROCCIO
MULTIDISCIPLINARE ALLA
DIAGNOSI E ALLA TERAPIA**



POLO DIDATTICO UNIVERSITARIO
OSPEDALE SACCO
MILANO
21 SETTEMBRE 2019

approvato da:



con il patrocinio di:

Sistema Socio Sanitario



ASST Fatebenefratelli Sacco



Follow up del paziente

Quali esami eseguire e con che frequenza

Prof. Maurizio Gallieni

**Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'L. Sacco'
UO Nefrologia e Dialisi – ASST-FBF-Sacco Milano**

Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference



OPEN

Raphael Schiffmann¹, Derralynn A. Hughes², Gabor E. Linthorst³, Alberto Ortiz⁴, Einar Svarstad^{5,6}, David G. Warnock⁷, Michael L. West⁸ and Christoph Wanner⁹; for Conference Participants¹⁰

Monitoring of adult patients with Fabry disease

Follow-up recommendations

- Advise patients to seek care in expert centers
- Manage albuminuria and eGFR according to the KDIGO CKD Guideline
- Obtain baseline renal biopsy (against which future podocyte clearance could be evaluated) with review by pathologist experience in Fabry disease¹
- Perform renal biopsy if coincidental pathology suspected
- Perform cardiac MRI and echocardiography, EKG and 24-hr Holter monitoring
- Conduct exercise testing when clinically indicated
- Perform brain MRI (white matter lesions probably indicate higher stroke risk²)
- Measuring urinary and plasma Gb3 or lyso-Gb3 may be useful to assess effect of anti-agalsidase antibodies
- Perform pain and QoL assessments
- Acquire sample storage for future studies

Follow up del paziente

Quali esami eseguire e con che frequenza

- **Trattandosi di una malattia multisistemica, la valutazione periodica del paziente con MF deve prevedere un monitoraggio periodico, clinico e strumentale dei vari organi ed apparati coinvolti.**
- **Il timing di tali accertamenti varierà a seconda dell'età, del quadro clinico all'esordio e del fenotipo atteso nella famiglia.**

La frequenza dei controlli nefrologici nei pazienti affetti da malattia di Fabry:

- a) È la stessa per tutti i pazienti
- b) Varia in base al livello di compromissione della funzione renale e del grado di proteinuria**
- c) È indipendente dalla proteinuria
- d) Dipende solo dal grado di compromissione della funzione renale



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme

Minireview

Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients

Alberto Ortiz^{a,*}, Dominique P. Germain^b, Robert J. Desnick^c, Juan Politei^d, Michael Mauer^e,
Alessandro Burlina^f, Christine Eng^g, Robert J. Hopkin^h, Dawn Laneyⁱ, Aleš Linhart^j,
Stephen Waldek^k, Eric Wallace^l, Frank Weidemann^m, William R. Wilcoxⁱ

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

General

Complete history and physical examination including family history and evaluation of quality of life, gastrointestinal symptoms, work/study performance, level of depression/anxiety

- Every clinic visit

α -Gal A enzyme activity and GLA mutation analysis

- If not previously determined

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

Renal

Glomerular filtration rate (measured GFR [preferred] or estimated [eGFR])

- Annually if low risk, every 6 months if moderate risk, and every 3 months if high to very high risk; a measured GFR only once yearly because of complexity.

Albuminuria (preferred, more sensitive) and/or proteinuria (24-h or spot urine for total protein/creatinine and albumin/creatinine ratios)

- Annually if low risk, every 6 months if moderate risk, and every 3 months if high to very high risk

25 OH vitamin D

- As clinically indicated; vitamin D levels in late fall/early winter

Kidney biopsy

- As clinically indicated. Podocyte foot process effacement may precede pathological albuminuria

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

Cardiac

Blood pressure and cardiac rhythm

- Every clinic visit

ECG and echocardiography

- Annually, and as clinically indicated

48-h Holter monitoring to detect intermittent rhythm abnormalities; implantable loop recorder recommended for patients with significant hypertrophic cardiomyopathy

- Annually, but may be assessed more or less frequently depending on age and other risk factors; if arrhythmias detected, more frequent/detailed rhythm surveillance should be instituted (schedule determined individually)

Cardiac MRI with gadolinium

- If available, whenever there is evidence of clinical progression of disease or regularly at an interval > 2 years

Brain natriuretic peptide

- At least annually for patients with cardiomyopathy or bradycardia

Nei pazienti affetti da malattia di Fabry e ipertrofia ventricolare sinistra l'angiografia coronarica:

- a) Va eseguita periodicamente ogni 24 mesi
- b) È inutile
- c) È indicata solo nei pazienti che hanno anche insufficienza renale
- d) Non è un esame da eseguire come controllo periodico, ma è indicata nei pazienti con segni ECG o sintomi suggestivi di malattia coronarica.

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

Cerebrovascular

Brain MRI (TOF MRA at first assessment in male patients aged over 21 and female patients over 30, then according to the clinical picture)

- Every 3 years and when clinically needed (e.g., presence of neurological changes that could potentially relate to stroke)

CT imaging

- In case of acute stroke and only if MRI is contraindicated due to cardiac pacing

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

Peripheral nervous system

Pain evaluation and history: pain measurement scale such as the Neuropathic Pain Symptom Inventory or Brief Pain Inventory

- Annually

Cold and heat intolerance, vibratory thresholds (quantitative sensory testing, if available)

- Annually (less frequently in older patients)

Autonomic symptom evaluation by orthostatic blood pressure

- Annually

Skin biopsy (for quantification of intra-epidermal nerve fiber density (IENFD), if available)

- Consider

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

ENT (Ears, Nose, Throat)

Audiometry

- As required

Pulmonary

Spirometry, including response to bronchodilators, treadmill exercise testing, oximetry, chest X-ray

- Every 2 years or more frequently for clinical indications; chest X-ray according to clinical indications

Gastrointestinal

Referral to gastroenterology specialist for endoscopic or radiographic evaluation

- If symptoms persist or worsen despite treatment

Recommended assessments and schedule for monitoring organ involvement in adult patients with Fabry disease.

Overall glycolipid burden

Plasma and urinary sediment lyso-GL-3, GL-3

- At baseline and then annually (at the moment, this is for research purposes only); biobanking of plasma/serum samples recommended if feasible

Skeletal

Bone dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

- Consider

Ophthalmological

Ophthalmological screening

- As clinically indicated

Quale delle seguenti NON è una valutazione routinaria periodica del paziente affetto da malattia di Fabry?

- a) Valutazione della funzione renale con misurazione di creatinina e proteinuria
- b) Ecocardiogramma
- c) Audiometria
- d) Visita ginecologica / andrologica



MALATTIA DI FABRY

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di ottobre 2016 a cura dei Centri di: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Policlinico Universitario Umberto I, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli)

TIPO DI VALUTAZIONE	CLINICA/INDAGINI DIAGNOSTICHE	TIMING
VALUTAZIONE GENERALE	Valutazione stato generale, qualità della vita (es. SF36®, Health Survey, EuroQoL o PedsQL®), performance scolastiche o lavorative, depressione, ansia, uso di droghe, crescita somatica. Esame obiettivo	Prima visita e poi ogni 6-12 mesi
FUNZIONALITA' RENALE	Creatinina sierica, ionogramma, BUN, spot urinario per rapporto proteine/creatinina e albumina/creatinina, microalbuminuria, Gb3 urinaria (opzionale)	Prima visita, ogni 3 mesi se nefropatia cronica allo stadio 1 o 2 e >1g/die di proteinuria o nefropatia cronica allo stadio 4. Ogni 6 mesi se nefropatia cronica allo stadio 3. Ogni 12 mesi se nefropatia cronica allo stadio 1 o 2 o < 1g/die di proteinuria.

TIPO DI VALUTAZIONE	CLINICA/INDAGINI DIAGNOSTICHE	TIMING
VALUTAZIONE CARDIOLOGICA	Presenza di palpitazioni o angina? Valutazione pressione arteriosa e ritmo cardiaco	Prima visita e poi ogni 6 mesi
	ECG, Ecocardiogramma 2 D con doppler	Ogni 6-12 mesi
	ECG holter	In caso di palpitazioni o se presenti aritmie o
	Risonanza cardiaca	Nel paziente adulto
	Angiografia coronarica	In caso di segni di angina
VALUTAZIONE NEUROLOGICA	Valutazione presenza acro parestesie, astenia, febbre, intolleranza al caldo o al freddo, segni o sintomi di stroke o TIA	Prima visita e poi ogni 12 mesi
	Esame neurologico, questionari (Brief Pain inventory)	Prima visita e poi ogni 12 mesi
	RM senza contrasto	Alla prima valutazione o in caso di segni di TIA o stroke o nelle femmine per documentare il coinvolgimento cerebrale e poi ogni 3 anni
	Angio RM cerebrale	Per escludere eventi trombotici
	Valutazione presenza di fattori di rischio per strokes (assetto lipidico, omocisteina plasmatica)	Ogni 12-24 mesi

TIPO DI VALUTAZIONE	CLINICA/INDAGINI DIAGNOSTICHE	TIMING
VALUTAZIONE ORL	Valutazione presenza tinnitus, perdita di udito, vertigini, acufeni	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
	Audiometria, Timpanogramma, emissioni otoacustiche	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA	Esame oftalmologico generale (lampada a fessura, oftalmoscopia, esame dell'acuità visiva, campo visivo)	Prima valutazione e poi ogni 12-24 mesi
VALUTAZIONE PNEUMOLOGICA	Valutazione presenza di tosse, dispnea, wheezing, intolleranza all'esercizio	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
	Spirometria	In caso di indicazione clinica
VALUTAZIONE GASTROENTEROLOGICA	Valutazione presenza di dolore addominale post-prandiale, diarrea, nausea, vomito, sazietà precoce, scarso accrescimento, eventuale valutazione endoscopica	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
VALUTAZIONE SCHELETRO	DEXA, livelli ematici di 25OH vitamina D	Prima valutazione