



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

## FLORE

# Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

### **Fabry disease in Italy: first epidemiologic and collaborative study**

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

*Original Citation:*

Fabry disease in Italy: first epidemiologic and collaborative study / Ricci R; Castorina M; Di Lillo M; Antuzzi D; Frustaci A; Parini R; Menni F; Furlan F; Burlina A; Burlina A; Catuogno S; Gabrielli O; Burattini I; Borsini W; Buchner S; Ferriozzi S; Spisni C; De Vito R; Di Rocco M; Aricò M; Pistone G; Bongiorno AM; Morrone A; Cavicchi C; Zammarchi E.. - In: ANNALI ITALIANI DI MEDICINA INTERNA. - ISSN 0393-9340. - STAMPA. -

*Availability:*

The webpage <https://hdl.handle.net/2158/780170> of the repository was last updated on

*Terms of use:*

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

*Publisher copyright claim:*

La data sopra indicata si riferisce all'ultimo aggiornamento della scheda del Repository FloRe - The above-mentioned date refers to the last update of the record in the Institutional Repository FloRe

(Article begins on next page)

# Primo studio epidemiologico e collaborativo italiano sulla malattia di Fabry

Roberta Ricci, Mario Castorina, Mariangela Di Lillo<sup>1</sup>, Daniela Antuzzi, Andrea Frustaci<sup>2</sup>, Rossella Parini<sup>3</sup>, Francesca Menni<sup>3</sup>, Francesca Furlan<sup>3</sup>, Alberto Burlina<sup>4</sup>, Alessandro Burlina<sup>4</sup>, Susanna Catuogno<sup>4</sup>, Orazio Gabrielli<sup>5</sup>, Ilaria Burattini<sup>5</sup>, Walter Borsini<sup>6</sup>, Susanna Buchner<sup>6</sup>, Sandro Ferriozzi<sup>7</sup>, Claudio Spisni<sup>8</sup>, Raffaele De Vito<sup>8</sup>, Maia Di Rocco<sup>9</sup>, Mario Aricò<sup>10</sup>, Giuseppe Pistone<sup>10</sup>, Anna Maria Bongiorno<sup>10</sup>, Amelia Morrone<sup>11</sup>, Catia Cavicchi<sup>11</sup>, Enrico Zammarchi<sup>11</sup>

**The authors sought to define the prevalence of Fabry disease and to establish the incidence and its natural history in Italy. The aim of this study was to point out the first clinical signs and symptoms to perform an early diagnosis and hence to start a specific therapeutic treatment.**

**Fabry disease is an inborn error of metabolism caused by the deficiency of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Fabry disease is a severe X-linked disorder presenting with a higher morbidity between the third and the fourth decade of life. Fabry disease may be confused with other diseases or completely misdiagnosed: its frequency is estimated worldwide to be 1:117 000. In Italy, 65 patients have been identified by several specialized institutions; age, sex, onset of first clinical signs and symptoms were analyzed and reported.**

**In conclusion, this is the first Italian collaborative study that allows to delineate and point out the clinical signs of Fabry disease to perform a correct and early diagnosis. Enzyme replacement therapy is now available and its early beginning can prevent renal and cardiac failure, improve the quality of life and the expectation of life in these patients.**

(Ann Ital Med Int 2004; 19: 269-275)

*Key words:* Fabry disease; Italian epidemiological study; Natural history.

## Introduzione

La malattia di Fabry (MF) è una malattia metabolica rara (frequenza stimata 1:117 000) dovuta al deficit dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A, coinvolto nel catabolismo dei glicosfingolipidi<sup>1</sup>. Il deficit enzimatico determina una malattia, dovuta all'accumulo principalmente del globotriosilceramide (Gb3) in diversi organi e apparati<sup>2</sup>; il coinvolgimento ubiquitario è responsabile del-

la presentazione clinica estremamente varia, che rende la diagnosi difficoltosa, specie all'esordio.

Il difetto genetico si trasmette secondo la modalità "X-linked", i maschi, soggetti obbligatoriamente affetti, manifestano la malattia con caratteri di estrema gravità. Le femmine portatrici, possono essere completamente asintomatiche o anche gravemente affette, dato che le manifestazioni cliniche dipendono dal meccanismo di inattivazione del cromosoma X; la malattia nelle femmine ha comunque un esordio più tardivo, rispetto a quanto avviene nei maschi<sup>3</sup>, e ha connotazioni peculiari.

La MF esordisce già nell'infanzia con episodi ricorrenti di dolore urente, localizzato soprattutto alle estremità distali, spesso con irradiazione prossimale e talora addominale. Si associa, talvolta, ad angiocheratoma<sup>4</sup>. Quest'ultimo, quando presente, rappresenta un segno clinico quasi patognomonico della patologia e, trattandosi di una lesione cutanea si spiega perché, in questi casi, i primi a porre il sospetto diagnostico di MF siano i dermatologi.

La patologia è progressiva perché il danno d'organo da accumulo di Gb3, diventa sempre più grave con il passare degli anni e porta a morte per insufficienza renale o cardiaca o per danni cerebrovascolari tra la quarta e la quinta decade di vita<sup>5</sup>. Di recente si è resa disponibile una terapia enzimatica sostitutiva specifica che se fosse somministrata precocemente, consentirebbe un miglior con-

Dipartimento di Scienze Pediatriche (Direttore: Prof. Concezio Di Rocco), <sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Geriatria (Direttore: Prof. Giovanni B. Gasbarrini), <sup>2</sup>Dipartimento di Cardiologia (Direttore: Prof. Filippo Crea), Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

<sup>3</sup>Centro di Genetica Clinica dell'Infanzia (Direttore: Prof. Nicola Principi), Dipartimento di Pediatria, Istituti Clinici di Perfezionamento, Università degli Studi di Milano

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche (Direttore: Prof. Franco Zacchello), Università degli Studi di Padova

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche (Direttore: Prof. Gianni Coppa), Università degli Studi di Ancona

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche (Direttore: Prof. Graziano Arnetoli), Università degli Studi, Ospedale di Careggi (FI)

<sup>7</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi (Responsabile: Prof. Enzo Ancarani), Ospedale di Belcolle, ASL di Viterbo

<sup>8</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi (Responsabile: Dr. Claudio Spisni), Ospedale "Bernabeo" di Ortona (CH)

<sup>9</sup>Divisione Malattie Metaboliche, Struttura Semplice di Malattie Rare (Responsabile: Dr.ssa Maia Di Rocco), Ospedale "G. Gaslini" di Genova

<sup>10</sup>Cattedra di Dermatologia (Titolare: Prof. Mario Aricò), Università degli Studi di Palermo

<sup>11</sup>Unità Metabolica e Neuromuscolare (Responsabile: Prof. Enrico Zammarchi), Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze

trollo della patologia con positive ripercussioni sulla qualità e le aspettative di vita di questi pazienti<sup>6</sup>.

Una conoscenza sempre più ampia di questa patologia e la collaborazione tra diversi specialisti consentirebbe non solo di porre precocemente una corretta diagnosi e di iniziare la terapia specifica ma anche di seguirne meglio l'evoluzione per coglierne gli aspetti ancora poco noti.

### Materiali e metodi

Lo studio, primo di questo tipo svolto in Italia, si è avvalso della collaborazione di centri specializzati nello studio degli errori congeniti del metabolismo.

Le caratteristiche di ciascun paziente studiato sono state raccolte mediante un questionario che è stato sottoposto agli specialisti curanti. Sono state raccolte indicazioni sulla presenza e intensità delle manifestazioni cliniche: angiocheratoma, acroparestesie, cornea verticillata, patologia renale, patologia cardiaca, neuropatia, alterazioni dell'udito, sintomi neuropsichici e intestinali (Fig. 1).

In tutte le regioni italiane, è stato pertanto possibile arruolare 65 pazienti (36 maschi e 29 femmine): di questi, 5 maschi e 3 femmine di età < 20, 26 maschi e 10 femmine di età compresa tra 20 e 40 anni, 5 maschi e 16 femmine di età > 40 anni.

In tutti i pazienti arruolati è stato effettuato il dosaggio dell'attività dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A nei leucociti o nei fibroblasti<sup>7</sup>. La determinazione enzimatica per la conferma diagnostica è stata richiesta dallo specialista a malattia conclamata, ed è stata effettuata quindi tardivamente, quasi sempre durante la terza-quarta decade (età media  $29.73 \pm 16.36$  anni), con un conseguente ritardo dell'accertamento di circa 15 anni rispetto all'esordio clinico.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'esecuzione della biopsia ha dimostrato deposizione di materiale lipidico a livello glomerulare<sup>8</sup>, specifico della MF.

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica del ventricolo sinistro e/o insufficienza cardiaca non altrimenti classificabili, la biopsia miocardica ha dimostrato la presenza di vacuoli lipidici nei miocardiociti<sup>9</sup>.

Le pazienti femmine, tutte eterozigoti obbligatorie, che manifestano gravi segni di malattia, sono madri e sorelle di maschi affetti, e sono state arruolate e diagnosticate nella quarta-quinta decade di vita (età media  $42.56 \pm 15.31$  anni).

Dodici (18.46%) dei pazienti arruolati sono membri della stessa famiglia e proprio per il loro grado di parentela riconosciuti come tali.

### Risultati

La distribuzione per età della popolazione studiata riflette a pieno le differenze nella storia naturale della malattia tra maschi e femmine (Fig. 2). Tale differenza è strettamente correlata al modello di trasmissione della malattia e al meccanismo di inattivazione del cromosoma X<sup>10</sup> (Fig. 3).

In tutti i pazienti studiati l'attività dell' $\alpha$ -galattosidasi A è risultata compresa tra 1-10% dei valori riscontrati nei controlli normali, e in tutti è stata identificata la mutazione genetica.

Nella popolazione esaminata l'angiocheratoma è presente nel 50% dei pazienti maschi (18/36) e nel 10.34% delle femmine (3/29). Distribuzione e localizzazione primaria si modificano con l'età: le macchie rosso-brunastre a focolaio dapprima localizzate prevalentemente in area genitale<sup>11</sup>, possono estendersi con il tempo anche ad al-

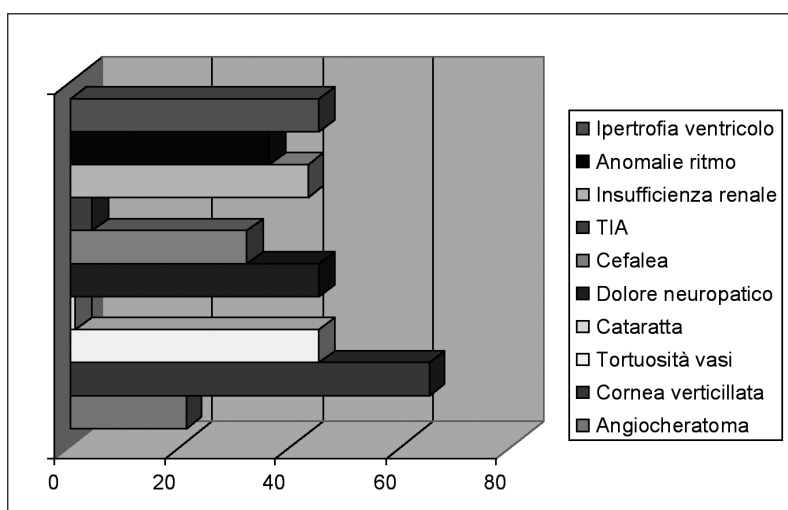


FIGURA 1. Manifestazioni cliniche nella popolazione studiata. TIA = attacco ischemico transitorio.

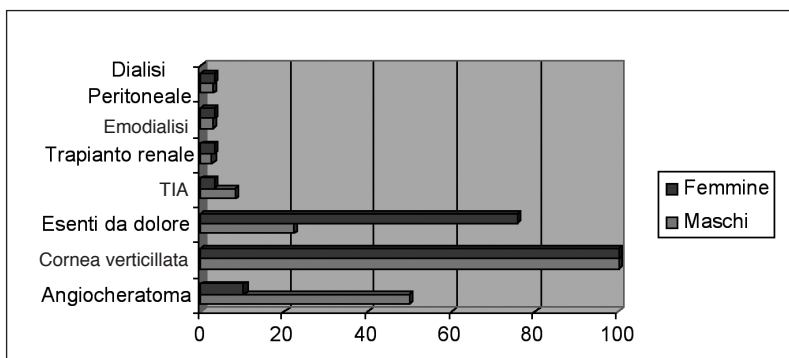


FIGURA 2. Differenze cliniche in percentuale tra maschi e femmine con malattia di Fabry.

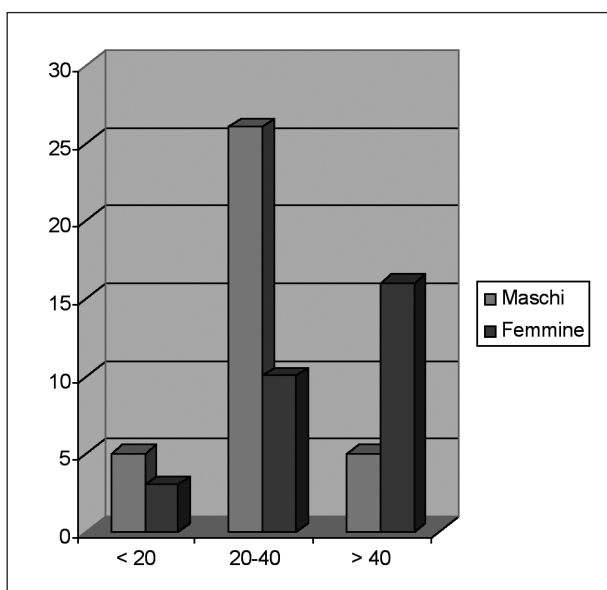


FIGURA 3. Distribuzione dei pazienti per età anagrafica.

tre regioni cutanee: volto, epitelio buccale, labbra, palpebre (3/36, 8.33% dei nostri pazienti) o, come nelle femmine (2/29, 6.89% nostre pazienti), alla regione periombelica o lungo un emilato.

I depositi progressivi di Gb3 a livello della cornea sono responsabili di un particolare reperto evidenziabile con la lampada a fessura, la cornea verticillata, segno clinico particolarmente suggestivo per la MF e che è stato documentato in tutta la popolazione esaminata (65/65, 100%).

Con il progredire della malattia è possibile dimostrare altri segni di coinvolgimento oculare: tortuosità dei vasi retinici e congiuntivali (45/65, 69.23%) e cataratta subcapsulare (1/65, 1.53%) osservata in una sola paziente di 70 anni.

La gran parte dei pazienti (45/65, 69.23%) ricorda già nell'infanzia dolori urenti che dalle estremità si irradiano

a tutto il corpo. Gli episodi insorti all'improvviso erano per lo più scatenati dall'esposizione al caldo, dalla febbre, dall'esercizio fisico, da condizioni di stress psicologico, ma potevano presentarsi anche indipendentemente da questi stimoli. Il dolore acuto e della durata di pochi minuti, poteva essere protratto e persistere per giorni. In molti casi si trattava di attacchi ricorrenti che hanno reso e rendono difficile lo svolgimento delle normali attività quotidiane.

Nell'infanzia il dolore ha compromesso e compromette la frequenza scolastica e la vita di relazione<sup>12</sup>, influenzando negativamente lo sviluppo emotivo e della personalità. Talvolta i sintomi scemano di intensità con il tempo come osservato in 6 pazienti esaminati (6/65, 9.23%), altre volte compaiono più tardivamente, come osservato anche nel nostro gruppo (5/65, 7.69%). Alcuni pazienti restano o diventano completamente esenti dal dolore (22/29, 75.86% delle femmine esaminate; 8/36, 22.22% dei maschi osservati) (Fig. 4).

Il 50% dei pazienti, anche tra quelli da noi osservati (32/65, 49.23%) lamenta cefalea anche persistente<sup>13</sup>.

La terapia antalgica con i comuni analgesici da banco risulta parzialmente e spesso totalmente inefficace, per cui è necessario il ricorso ad antalgici maggiori (oppiacei) o anticonvulsivanti (5/65 dei pazienti esaminati, 7.69%), senza peraltro ottenere la remissione completa del dolore.

Sebbene il dolore neuropatico abbia connotazioni così incisive e possa di per sé costituire un "canarino" per la MF, nella pratica clinica viene comunemente confuso con dolori reumatici e/o appendicolari con conseguente ritardo della diagnosi.

Il coinvolgimento neurologico in corso di MF può manifestarsi sotto forma di attacchi ischemici transitori e/o permanenti a causa della deposizione di Gb3 a livello vascolare. Nella popolazione studiata 4 pazienti (6.15%) sono stati colpiti da ischemia cerebrale: una femmina di 53 anni (1/29, 3.44%) e 3 maschi (8.33%), uno dei quali

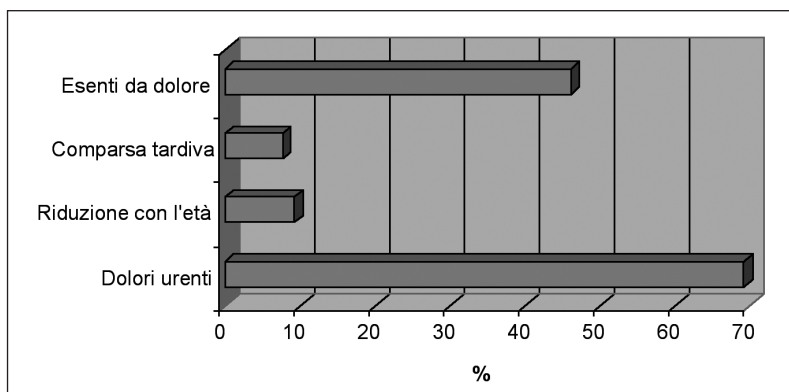


FIGURA 4. Dolore nella malattia di Fabry (popolazione totale).

a 26 anni di età che ha riportato una paresi del muscolo retto dell'occhio sinistro<sup>14</sup>.

La demenza su base vascolare è una complicanza frequente<sup>15</sup>. È comune anche la sordità neurosensoriale ad esordio improvviso.

Il danno a livello renale, determinato dall'accumulo del Gb3 sia a livello glomerulare che tubulare, ha esordio imprevedibile, con un ampio spettro di variabilità intra e interfamiliare: alcuni pazienti giungono ad una precoce insufficienza renale grave e al trattamento dialitico nel corso della terza decade di vita (2/65, 3.07% della nostra casistica sottoposti a dialisi già a 30 anni); nella maggioranza dei casi il deperimento della funzione renale è lento e graduale e si annuncia con proteinuria e microalbuminuria.

Quarantacinque (69.23%) dei pazienti studiati presentano proteinuria persistente; 2 pazienti (1 maschio, 2.77% ed 1 femmina, 3.44%) sono stati sottoposti a trapianto renale, 2 (3.07%) sono in trattamento emodialitico e 2 (3.07%) in dialisi peritoneale. Di tutti 32 (49.23%) presentano quadri di insufficienza renale lieve o moderata; solo 22/65 (33.84%), soprattutto giovani, presentano una funzionalità renale ancora nella norma (Fig. 5).

L'accumulo di sfingolipidi si verifica anche a livello cardiaco: uno dei segni clinici più precoci si manifesta con alterazioni del ritmo: l'allungamento del tempo di conduzione atrioventricolare è osservabile in 36/65 pazienti (55.38%); 45 (69.23%) presentano una grave ipertrofia del setto e del ventricolo sinistro, che con il tempo può interessare anche entrambi gli atri.

Questa evenienza comporta la comparsa di aritmie maggiori (fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare) che contribuiscono a rendere inefficace il compenso cardiaco<sup>16</sup>.

Il coinvolgimento cardiaco è grave in tutti i pazienti, anche nelle femmine, e spesso rappresenta la sintomatologia di esordio della MF, ma si verifica oltre i 20 anni di età.

L'ipertensione arteriosa, resistente ai comuni farmaci antipertensivi è un reperto frequente.

Completano il quadro clinico anche altre manifestazioni quali dolori addominali, diarrea, costipazione presenti in 6/65 (9.23%) dei pazienti studiati.

### Discussione

La MF è una malattia rara con una frequenza stimata di 1:117 000. Questa frequenza sembra tuttavia sottostimata per le difficoltà diagnostiche, per l'esordio insidioso e aspecifico, per l'erronea convinzione che la malattia potesse esprimersi solo nei soggetti maschi, vista la modalità di trasmissione del difetto genetico. La mancanza di un registro nazionale per questa patologia in Italia giustifica il discostamento della frequenza nazionale da quella osservata in altre nazioni.

Anche nella popolazione studiata emerge la difficoltà di formulare un sospetto diagnostico precoce per cui si arriva ad un accertamento solo quando il coinvolgimento multiorgano diventa conclamato, inficiando l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva ora disponibile.

Il riscontro di alcuni segni clinici precoci, anche se singolarmente aspecifici (dolori ricorrenti, ridotta tolleranza al caldo e al freddo), dovrebbe indurre ad una ricerca di segni più caratteristici (angiocheratoma, cornea verticillata, alterazioni del ritmo cardiaco, proteinuria, microalbuminuria) per attuare una corretta diagnosi differenziale.

Nella figura 6 viene proposto un iter di approfondimento diagnostico specifico per la MF.

L'accertamento di MF si attua con valutazione dell'attività dell' $\alpha$ -galattosidasi lisosomiale nei linfociti di sangue periferico dei soggetti maschi. Nelle donne, eterozigoti obbligate, il dosaggio enzimatico può risultare non informativo a causa del fenomeno dell'inattivazione del cromosoma X per cui è necessario ricorrere alla ricerca della mutazione.

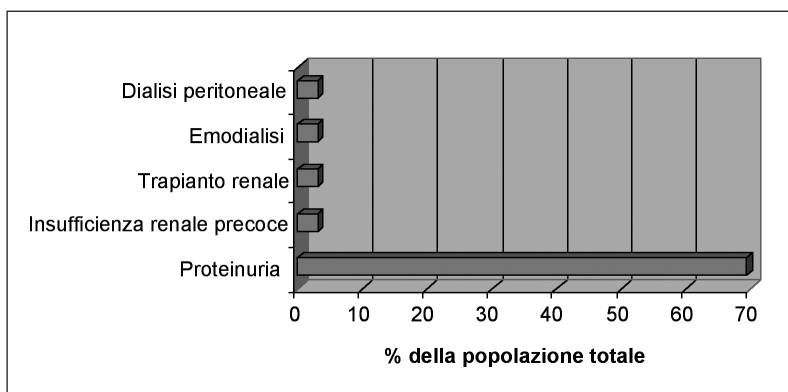


FIGURA 5. Compromissione renale nei pazienti con malattia di Fabry (popolazione totale).

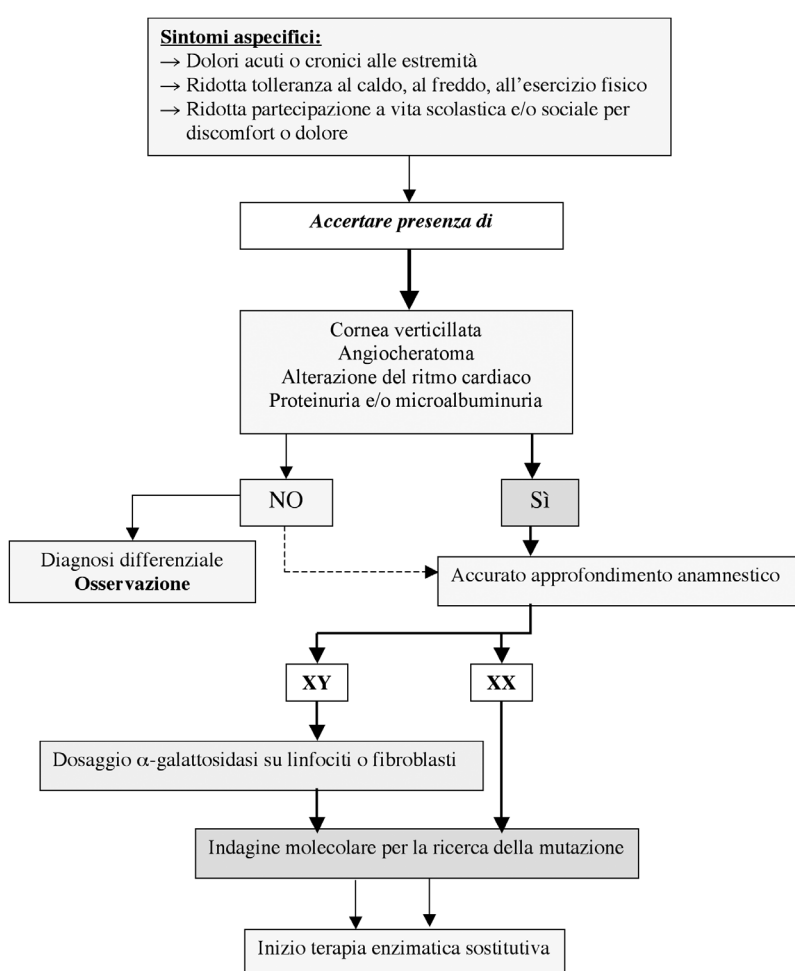


FIGURA 6. Algoritmo diagnostico precoce della malattia di Fabry.

La diagnosi non rappresenta solo un dovere etico nei confronti dei pazienti, ma anche un'efficace prevenzione della disabilità: la MF infatti è una patologia sistemica e progressiva che porta ad insufficienza renale, cardiaca e del sistema nervoso centrale, in cui le terapie di suppor-

to si dimostrano di scarsa utilità per il paziente ed un grave onere per la società.

Dal 2001 si è resa disponibile una terapia enzimatica sostitutiva che dovrebbe essere in grado di prevenire le manifestazioni cliniche della malattia; 51/65 (78.46%) pazienti

riportati sono attualmente in trattamento con tale terapia e sono arruolati in un follow-up per valutarne efficacia e sicurezza.

I risultati ottenuti sono molto incoraggianti: la cardiomiopatia ipertrofica, dopo circa 1 anno di trattamento, migliora in tutti, con riduzione della massa cardiaca e normalizzazione del ritmo.

La funzionalità renale migliora in tutti i pazienti che presentavano, prima del trattamento, una clearance della creatinina compresa tra 60-89 mL/min, mentre si è osservata una stabilizzazione nei pazienti che presentavano valori di creatinina inferiori.

Il dolore neuropatico si riduce fino a scomparire, ma solo in alcuni pazienti.

I dati sull'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva in pazienti adulti, in cui l'interessamento multiorgano si è già verificato, fanno ritenere fondamentale arrivare ad un'individuazione precoce dei pazienti affetti per iniziare tempestivamente il trattamento enzimatico sostitutivo, non solo per ridurre l'entità dei danni d'organo ma, soprattutto, per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Questo è il primo studio epidemiologico sulla MF in Italia, che vuole dare una sintetica rassegna sulla complessità del quadro clinico quale il grave e progressivo coinvolgimento di organi vitali come cuore, rene, sistema nervoso centrale per i quali le terapie di supporto sono onerose e parzialmente efficaci. Dai dati riportati in letteratura<sup>3,17</sup> è intuibile supporre che i 65 casi identificati e studiati rappresentino soltanto una parte di quella ancora sommersa, visto che per la frequenza attesa di malattia dovrebbero esserci 500 pazienti in Italia.

Ci si augura una più ampia conoscenza della realtà della MF in Italia perché la sensibilizzazione al problema possa portare ad una più rapida identificazione dei pazienti, all'esplorazione delle femmine e quindi all'avvio precoce di un trattamento enzimatico sostitutivo, che è efficace nella quasi totalità dei casi finora trattati.

### Riassunto

Il presente studio si propone di definire prevalenza e incidenza della malattia di Fabry in Italia e di descriverne la storia naturale affinché risulti più semplice, per un numero sempre maggiore di specialisti, porre una diagnosi precoce e iniziare rapidamente un trattamento specifico.

La malattia di Fabry è una malattia congenita del metabolismo determinata dal deficit dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A. È una malattia rara, trasmessa come carattere "X-linked", la sua frequenza è stimata dell'1:117 000 con una morbilità più elevata tra la terza e quarta decade di vita.

La malattia di Fabry è spesso confusa con altre patologie, quando addirittura non riconosciuta affatto. Sono stati identificati 65 pazienti affetti da malattia di Fabry mediante studio epidemiologico multicentrico che ha coinvolto diverse istituzioni specializzate nello studio di enzimopatie lisosomiali, in Italia. Ai medici curanti di questi pazienti è stato sottoposto un questionario che ha permesso di stabilire, per ciascuno di essi, età, sesso, periodo di insorgenza dei primi segni clinici e sintomatologia. È stato possibile delineare un quadro generale della malattia di Fabry e della sua storia naturale. Il sintomo più frequente e precoce è il dolore neuropatico, associato ad un'alterazione del ritmo cardiaco, a danno renale e, talvolta, alla comparsa di angiocheratoma.

In conclusione, questo studio collaborativo permette di caratterizzare meglio la malattia di Fabry e di fornire i mezzi per porre una corretta diagnosi. Dal punto di vista terapeutico, è attualmente disponibile una terapia enzimatica sostitutiva, che, se iniziata precocemente, può prevenire la comparsa di danni d'organo gravi e migliorare la qualità e le aspettative di vita di questi pazienti.

*Parole chiave:* Malattia di Fabry; Storia naturale; Studio epidemiologico italiano.

### Bibliografia

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexoside deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-7.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver C, Baudet A, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 3733-4774.
3. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 715-24.
4. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 215-9.
5. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1999; 40: 8-17.
6. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 365-70.
7. Suzuki K. Enzymatic diagnosis of sphingolipidosis. In: Ginsburg V, ed. *Methods in enzymology*. New York, NY: Academic Press, 1978; vol L: 456-88.
8. Singh HK, Nickleit V, Kriegsmann J, Harris AA, Jennette JC, Mihatsch MJ. Coexistence of Fabry's disease and necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 73-9.
9. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement on cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
10. Puck JM, Willard HF. X-inactivation in females with X-linked disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 325-8.

11. Fimiani M, Mazzatenta C, Rubegni P, Andreassi L. Idiopathic angiokeratoma corporis diffusum. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 205-6.
12. Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* 2000; 84: 361-5.
13. Crutchfield HE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50: 1746-9.
14. Borsini W, Giuliacci G, Torricelli F, Pelo E, Martinelli F, Scordo MR. Anderson-Fabry disease with cerebrovascular complications in two Italian families. *Neurol Sci* 2002; 23: 49-53.
15. Mendez MF, Stanley TM, Medel MN, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 252-7.
16. Eckart RE, Kinney KG, Belnap CM, Le TD. Ventricular fibrillation refractory to automatic internal cardiac defibrillator in Fabry's disease. Review of cardiovascular manifestations. *Cardiology* 2000; 94: 208-12.
17. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-60.

Manoscritto ricevuto il 7.11.2003, accettato il 26.10.2004.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Roberta Ricci, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma. E-mail: r.ricci@rm.unicatt.it