

Misdiagnosi

Paolo Colomba

Centro di Ricerca e Diagnosi Malattie da Accumulo Lisosomiale, Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "A. Monroy" (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Misdiagnosis

Fabry disease is associated with a wide range of clinical manifestations, some of which overlap with other disorders, thus resulting in diagnostic errors and delays in diagnosis. We performed various studies to identify patients affected by Fabry disease among subjects who received a different diagnosis not fully supported by diagnostic criteria. In particular, we evaluated patients with a previous diagnosis of anomalous familial Mediterranean fever, individuals with presumptive/possible multiple sclerosis, and subjects with severe renal impairment. To date we have identified 11 Fabry patients who had not yet received a proper diagnosis. Studying the relatives of the patients, we found 31 individuals affected by Fabry disease. Since misdiagnosis and diagnostic delay may impact on patient outcomes, clinicians should consider a diagnosis of Fabry disease in subjects with atypical clinical courses, uncertain diagnoses, and clinical pictures with unclear systemic involvement, especially in the presence of painful crises, heat and/or cold intolerance, hypohidrosis, or angiokeratomas.

Keywords: Anderson-Fabry disease, Familial mediterranean fever, Misdiagnosis, Multiple sclerosis

Introduzione

La malattia di Fabry (mF) è una patologia considerata rara ma in realtà, come emerge dalla recente letteratura, sarebbe più giusto considerarla un disordine non comune, poco conosciuto. La diagnosi risulta ancora oggi difficile proprio per le peculiarità della malattia, che si presenta con manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle di altre patologie e un'ampia possibilità di diagnosi differenziali che coinvolgono diverse specializzazioni mediche (1). Le difficoltà nel diagnosticare questa patologia sono evidenziate da studi retrospettivi che hanno rilevato un ritardo considerevole nella diagnosi in circa il 40% dei pazienti maschi e nel 70% delle femmine. Tipicamente il paziente Fabry viene visitato da circa dieci specialisti, nel corso di dieci anni, prima che venga correttamente dia-

gnosticata la malattia (2). Inoltre, l'errore diagnostico è un rischio concreto e determina una sottostima del reale numero di soggetti affetti, come evidenziato nello studio retrospettivo di Lidove et al, in cui la malattia di Fabry viene definita un "grande impostore" (3). Questi dati confermerebbero le considerazioni di Hoffmann e Mayatepek, secondo cui la malattia di Fabry è un disordine "spesso visto, ma raramente diagnosticato" (2).

Dal 2005 presso i Laboratori di Biotecnologie Applicate alle Scienze Mediche, dell'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del CNR di Palermo, il nostro gruppo di ricerca si dedica allo studio della malattia di Fabry. Nel nostro progetto di *case-finding*, in questi anni, abbiamo studiato circa 15.000 soggetti, con segni e sintomi riconducibili alla malattia, e abbiamo documentato vari casi di misdiagnosi o di mancata diagnosi di mF. Quindi, a partire da queste osservazioni, abbiamo sviluppato dei progetti di ricerca che ci hanno permesso di individuare un numero considerevole di pazienti Fabry che fino ad allora non avevano ancora ricevuto una diagnosi.

Febbre Mediterranea Familiare

Nei pazienti da noi studiati che si sono rivelati affetti dalla malattia di Fabry, abbiamo riscontrato una frequenza inaspettatamente elevata di soggetti che avevano ricevuto in precedenza una diagnosi di Febbre Mediterranea Familiare (FMF). Infatti, la FMF è una malattia autoinfiammatoria, dovuta a mutazioni nel gene *MEFV*, che presenta delle manifestazioni cliniche sovrapponibili alla mF, come febbre, dolori addomi-

Accepted: June 26, 2017

Published online: July 28, 2017

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Paolo Colomba, PhD
Centro di Ricerca e Diagnosi
Malattie da Accumulo Lisosomiale
Istituto di Biomedicina
e Immunologia Molecolare "A. Monroy"
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Via Ugo La Malfa, 153
90146 Palermo
paolo.colomba@ibim.cnr.it

nali, dolori articolari, segni cutanei, proteinuria. Una percentuale degli individui con diagnosi di FMF non presentano una conferma genetica, non rispondono alla terapia con colchicina e/o presentano caratteristiche insolite per questa malattia. Tra questi soggetti potrebbero esserci pazienti che in realtà non sono affetti dalla FMF ma da un'altra patologia con manifestazioni sistemiche, come la malattia di Fabry. Pertanto abbiamo esteso lo studio della mF in 845 pazienti con diagnosi clinica di FMF e abbiamo individuato fra questi 6 soggetti che in realtà erano affetti dalla malattia di Fabry. Gli studi familiari ci hanno consentito di individuare altri 8 soggetti affetti dalla mF, con manifestazioni cliniche riconducibili alla malattia, che ancora non avevano ricevuto una diagnosi.

Sclerosi multipla

A causa del coinvolgimento del sistema nervoso e della presenza talvolta di lesioni della sostanza bianca, la malattia di Fabry può anche essere inizialmente confusa con la sclerosi multipla (SM). La SM è una patologia autoimmune cronica demielinizante, che colpisce il sistema nervoso centrale. A causa dell'ampio spettro di segni e sintomi, in alcuni pazienti la diagnosi di questa malattia è particolarmente difficile e si stima che nel 5-10% dei casi tale diagnosi sia errata (4). Basandoci su questi dati, abbiamo esteso lo studio della malattia di Fabry anche ai soggetti con una **ipotesi dubbia** di sclerosi multipla, non supportata pienamente dai criteri diagnostici in uso, con l'obiettivo di individuare pazienti Fabry misdiagnostici. Ad oggi abbiamo studiato 86 pazienti con queste caratteristiche e tra questi abbiamo individuato 4 soggetti con mutazioni nel gene *GLA*, responsabili della malattia di Fabry. Estendendo lo studio ai loro familiari abbiamo identificato altri 15 individui con le mutazioni nel gene *GLA*.

Pazienti dializzati

I disturbi renali sono tra le principali manifestazioni cliniche della malattia di Fabry che, come la maggior parte dei sintomi tipici della malattia, peggiorano con l'età. La nefropatia nella malattia di Fabry esordisce clinicamente con la comparsa di microalbuminuria e proteinuria, che caratterizza il 50% dei pazienti di sesso maschile oltre i 35 anni e il 100% dei pazienti oltre i 50 anni. Superata la quinta decade di vita non è rara l'insufficienza renale terminale. Per questo motivo abbiamo avviato uno studio su soggetti dializzati, in cui la causa del danno renale non è stata identificata, con l'obiettivo di individuare pazienti Fabry misconosciuti. Tra i 250 pazienti ad oggi analizzati, abbiamo identificato un soggetto affetto dalla mF. Aver individuato in questo paziente la causa dell'insufficienza renale ha permesso di sottoporlo alla terapia enzimatica sostitutiva, per arrestare o rallentare la progressione delle manifestazioni cliniche sistemiche. Anche in questo caso è stato

realizzato lo studio familiare, grazie al quale sono stati identificati altri 8 soggetti, con la stessa mutazione del probando, che presentavano segni e sintomi riconducibili alla Fabry, ma in nessuno dei quali in precedenza era stata presa in considerazione questa malattia.

Conclusioni

Da quanto riportato si evince che la diagnosi di malattia di Fabry può risultare difficile, per vari motivi. Anzitutto la sua espressione clinica può essere confusa con altri disordini sistemici più comuni, che presentano sintomi simili, e/o essa è spesso trattata come patologia d'organo. Inoltre, una percentuale elevata di pazienti Fabry manifesta un fenotipo atipico, con sintomatologia sfumata ed esordio tardivo, che è ancora più difficile da diagnosticare. Infine, ancora oggi, la malattia risulta poco conosciuta.

Per ridurre il rischio di misdiagnosi o di mancate diagnosi, la malattia di Fabry dovrebbe essere presa in considerazione quando giungono all'osservazione del medico pazienti con decorso clinici atipici, diagnosi incerte, o quadri clinici con coinvolgimento sistemico non chiari, soprattutto in presenza di crisi dolorose non giustificate, parestesie, intolleranza al freddo o al caldo, ipoidrosi, angiocheratomi, crampi addominali e cornea verticillata. In soggetti adulti in cui vengono rilevati ictus criptogenetico, cardiomiopatia ipertrofica o danno renale manifestato con proteinuria, può essere sospettata la forma classica o possibili varianti atipiche della malattia. Anche lo studio della storia clinica familiare può indirizzare il medico, tenendo conto della trasmissione della patologia legata al cromosoma X. Una diagnosi precisa e tempestiva è essenziale per avviare precocemente i pazienti alla terapia enzimatica sostitutiva, che è in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia, migliorandone così la qualità della vita.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The author has no conflict of interest.

Bibliografia

1. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr*. 2010;156(5):828-31.
2. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(26):440-7.
3. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, et al; FIMeD investigators. Fabry disease 'The New Great Imposter': results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. 2012;81(6):571-7.
4. Solomon AJ, Weinschenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(12):403.