



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche
dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata

Tesi di laurea:

“Progetto di ricerca sulle malattie rare: studio osservazionale su
pazienti con malattia di Fabry”

Relatore: *Dott.ssa Duregon Federica*

Laureando: Eleonora Abazovska

N° di Matricola: 2092723

ANNO ACCADEMICO

2023/2024

INDICE

INDICE.....	
RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI FABRY	4
1.2 INCIDENZA DELLA MALATTIA DI FABRY	7
1.3 TERAPIE PER LA MALATTIA DI FABRY	7
CAPITOLO 2: RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA NELLA PATOLOGIA DI FABRY	9
2.1 EFFETTI BENEFICI DELL'ATTIVITÀ FISICA	9
2.2 RISCHI E LIMITAZIONI DELL'ATTIVITÀ FISICA	10
2.3 SCOPO DELLO STUDIO	12
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI.....	13
3.1 DESIGN E SETTING DELLO STUDIO	13
3.2 PARTECIPANTI	13
3.3 VALUTAZIONE CARDIOPOLMONARE	13
3.4 VALUTAZIONE DELLA FORZA MASSIMALE	14
3.5 VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE FISICA	15
3.6 TIMING DI VALUTAZIONE	18
CAPITOLO 4: RISULTATI	19
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE	22
CAPITOLO 6: CONCLUSIONE.....	26
CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA.....	27

RIASSUNTO

PRESUPPOSTI DELLO STUDIO:

La malattia di Fabry è una malattia genetica rara caratterizzata da un disturbo progressivo ereditato, legato al cromosoma X, del metabolismo dei glicosfingolipidi. In letteratura non ci sono ancora molti studi che dimostrino gli effetti benefici dell'esercizio fisico nei pazienti con malattia di Fabry. Tuttavia, l'importanza dell'attività fisica in questi pazienti è riconosciuta e potrebbe essere presa in considerazione come terapia non farmacologica.

SCOPO DELLO STUDIO:

In questo studio, di tipo osservazionale, ci si è limitati ad osservare i pazienti reclutati, senza intervenire con somministrazione di esercizio, ma sottoponendo dei test valutativi per fare una "fotografia" sulle condizioni e le capacità fisiche dei pazienti affetti dalla malattia e comprenderne i limiti e le prospettive future.

MATERIALI E METODI:

I pazienti che hanno acconsentito alla partecipazione sono stati reclutati dall'U.O.C Centro Regionale Malattie Rare dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Inizialmente il paziente è stato inviato agli ambulatori dell'U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio per eseguire la valutazione cardiopolmonare. Successivamente nella palestra medica afferente alla stessa Unità Operativa Complessa dove sono stati somministrati test di forza, resistenza, equilibrio, flessibilità.

RISULTATI:

Sono emerse delle differenze tra i risultati ottenuti dai test che sono stati somministrati ai pazienti con malattia di Fabry, rispetto ai valori di riferimento di una popolazione sana. Sia nei soggetti maschili che in quelli femminili è risultata una capacità funzionale ridotta rispetto ad una popolazione di riferimento sana, pari per sesso ed età dei partecipanti.

CONCLUSIONI:

I risultati ottenuti sono importanti perché permettono di fare una fotografia delle capacità e performance fisica di questi pazienti. In futuro, sarà importante andare a sviluppare ricerche per quanto riguarda un intervento di esercizio fisico in questi pazienti, e iniziare a considerarlo come terapia non farmacologica.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Fabry disease is a rare genetic disorder characterized by an inherited progressive X-linked disorder of glycosphingolipid metabolism. There are not yet many studies in the literature that demonstrate the beneficial effects of exercise in patients with Fabry disease. However, the importance of physical activity in these patients is recognized and could be considered as non-pharmacotherapy.

PURPOSE OF THE STUDY:

In this study, of an observational type, we limited ourselves to observing the patients recruited, without intervening with exercise administration, but subjecting to evaluation tests to take a "photograph" the physical condition and capabilities of patients affected by the disease, and to understand their limitations and prospects.

MATERIALS AND METHODS:

Patients who agreed to participate were recruited by the U.O.C Regional Centre for Rare Diseases of the University-Hospital Company of Padua. Initially the patient was sent to the U.O.C. Sports and Exercise Medicine clinics to perform the cardiopulmonary evaluation. Later in the medical gym, belonging to the same Complex Operating Unit, where tests of strength, resistance, balance, flexibility were administered.

RESULTS:

There were differences between the results of tests administered to patients with Fabry disease compared to the reference values of a healthy population. Both male and female subjects showed reduced functional capacity compared to a healthy reference population, equal in sex and age of the participants.

CONCLUSION:

The results achieved are important because they allow us to take a picture of the physical abilities and performance of these patients. In the future, it will be important to develop research into exercise intervention in these patients and start considering it as a non-drug therapy

INTRODUZIONE

La malattia di Fabry è una malattia da accumulo lisosomiale x-linked, dovuta al deficit dell'enzima alfa-galattosidasi A con conseguente accumulo di glicosfingolipidi in gran parte di cellule e tessuti (Nisticò & Pisani, n.d.). Questa malattia può manifestarsi già durante il periodo dell'infanzia con dolori localizzati soprattutto distalmente che poi andranno ad irradiarsi prossimalmente provocando anche dolori addominali (Ricci et al., 2004). Possiamo distinguere due forme di malattia di Fabry: classica e ad esordio tardivo. Nella forma classica le cause principali di morte derivano da problematiche a livello cardiaco, insufficienza renale e danni all'apparato cerebrovascolare (Pieruzzi et al., 2015). È una malattia multisistemica e multiorgano che porta problematiche a livello neurologico, cutaneo, oftalmico. Questi segni e sintomi possono ridurre significativamente la qualità della vita di questi pazienti (Naleschinski et al., 2009). Nella forma ad esordio tardivo, non si presentano manifestazioni di sintomi come la presenza di angiocheratomi, acroparestesie, ipoidrosi, e problematiche oculari. Per questa malattia esistono diverse terapie per l'attenuazione dei sintomi, come la terapia enzimatica sostitutiva e la terapia chaperonica. Una terapia, non farmacologica, potrebbe riguardare la pratica di attività motoria individualizzata e ben programmata.

CAPITOLO 1: FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI FABRY

1.1 GENERALITÀ SULLA MALATTIA

La malattia di Fabry è stata identificata nel 1898 come “Angiokeratoma Corporis Diffusum” dal chirurgo Anderson e dal dermatologo Fabry, e successivamente prende il nome di “malattia di Anderson-Fabry”. È una malattia rara, caratterizzata da un disturbo progressivo ereditato, legato al cromosoma X, del metabolismo dei glicosfingolipidi, causato dalla carenza o assenza dell'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A lisosomiale (Germain, 2010), con conseguente accumulo di glicosfingolipidi in gran parte di cellule e tessuti, che va a determinare una malattia multisistemica (Nisticò & Pisani, n.d.). Il difetto genetico legato a tale patologia comprende oltre 640 mutazioni del gene GLA e può essere pertanto trasmesso da entrambi i sessi. Le donne inizialmente erano considerate asintomatiche, ma successivamente si è visto che anche loro possono sviluppare sintomi, sia lievi che gravi. Il Gb3 si va ad accumulare specificatamente nelle cellule endoteliali, in quelle muscolari lisce, nei podociti, nei tubuli renali e nei cardiomiociti. I lisosomi sono organelli che svolgono una funzione vitale nel catabolismo e nel riciclo dei composti citosolici (Li et al., 2022). Sono coinvolti nella degradazione delle proteine, lipidi e acidi nucleici. Questa malattia è caratterizzata dall'incapacità di digerire il Gb3 nei lisosomi e questo può portare all'attivazione di diverse vie di segnalazione con l'obiettivo di andare a ridurre il Gb3 accumulato e come conseguenza questo può degenerare in uno sviluppo di diverse patologie (Biancini et al., 2012). La malattia di Anderson-Fabry può presentarsi in due forme: classica e ad esordio tardivo. Per quanto riguarda la variante classica i sintomi sono lievi nelle femmine eterozigoti e gravi nei maschi emizigoti. I principali eventi decisivi condizionanti la morbilità e mortalità nel paziente affetto da malattia di Anderson-Fabry nella forma classica sono rappresentati dall'insufficienza renale e dal coinvolgimento dell'apparato cardio-cerebrovascolare (Pieruzzi et al., 2015). Le manifestazioni cliniche della malattia di Fabry iniziano già durante il periodo dell'infanzia con segni e sintomi come l'acroparestesia, angiokeratomi, ipoidrosi, mentre altre complicanze come malattie renali, cardiache, e del sistema nervoso centrale si sviluppano più tardivamente (Eng et al., 2006). Esistono due tipi di dolore provocati dalla malattia: crisi episodiche e dolore cronico. Le crisi episodiche originano all'estremità e si espandono verso gli arti e altre parti del corpo provocando dolore bruciante e insopportabile, mentre il dolore cronico è caratterizzato da parestesie brucianti e

formicolio. Il dolore può diminuire con l'avanzare dell'età (Germain, 2010). Questi dolori appena descritti sono tra i primi sintomi che si manifestano in questa malattia e possono essere scatenati da ambienti con temperature ambientali elevate, esercizio fisico e febbre. La presenza di angiokeratomi è un segno che potrebbe portare a pensare a diagnosi di malattia di Fabry, e si tratta di lesioni cutanee che solitamente compaiono tra i 5 e i 13 anni, ma possono anche manifestarsi già durante l'infanzia e colpiscono più i maschi rispetto che le femmine (Möhrenschlager et al., n.d.). Altri segni e sintomi precoci che compaiono durante l'infanzia sono i disturbi gastrointestinali che possono persistere anche durante l'età adulta e spesso vengono sottovalutati. Si manifestano con sintomi quali dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e possono provocare anche anoressia (Hoffmann et al., 2007). Molti maschi hanno difficoltà nel prendere peso e spesso risultano, rispetto alle persone dello stesso sesso non affette dalla malattia, morfologicamente più magri e più bassi (Eng et al., 2006). Nella tabella (tabella 1) sottostante sono raccolti i danni d'organo con i vari sintomi e segni che si manifestano nelle fasi precoci della malattia di Fabry (Germain, 2010). Questi segni e sintomi possono ridurre significativamente la qualità della vita di questi pazienti (Naleschinski et al., 2009)

Tabella 1: segni e sintomi della malattia di Fabry (Germain, 2010)

Organo coinvolto	Segni e sintomi
Sistema nervoso	Acroparestesie, sordità nervosa, intolleranza al caldo, perdita dell'udito, acufeni.
Tratto gastrointestinale	Nausea, vomito, diarrea, gonfiore e dolore postprandiali, sazietà precoce, difficoltà ad aumentare il peso
Pelle	Angiokeratomi e ipoidrosi
Occhi	Opacità corneale e lenticolare, vasculopatia

Reni	Microalbuminuria, proteinuria, difficoltà nella concentrazione, iperfiltrazione e aumento dell'escrezione urinaria di Gb3
Cuore	Diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca, aritmie, insufficienza valvolare lieve
Scheletrico	Osteopenia

La malattia di Fabry è una malattia mutisistemica, con prevalente coinvolgimento renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale (Nisticò & Pisani, n.d.). Per quanto riguarda la malattia renale cronica, è una delle cause maggiori di morte (Eng et al., 2006). Due tipi di lesioni sono state evidenziate in questi pazienti: lesioni legate al deposito di glicolipidi e cambiamenti legati all'età che portano ad una degenerazione che colpisce inizialmente i vasi sanguigni e successivamente può portare allo sviluppo di danni glomerulari e tubulari (Gubler et al., 1978). Per quanto riguarda il coinvolgimento cardiaco, si manifesta in genere dopo la terza decade di vita ed è caratterizzata da una ipertrofia miocardica progressiva, soprattutto nei soggetti femminili. Vengono coinvolti i cardiomiociti, le fibrocellule muscolari lisce e le cellule endoteliali, e il coinvolgimento di queste cellule porta a problematiche a livello delle valvole cardiache, il miocardio, il tessuto di conduzione, i vasi intramurali e l'endocardio. I sintomi potrebbero manifestarsi con palpitazioni, alterazione della frequenza cardiaca, aritmie, angina, scompenso cardiaco. I disturbi del sistema nervoso periferico si manifestano già in giovane età e si presenta con sintomi come l'acroparestesia e disturbi gastrointestinali, mentre per il sistema nervoso autonomo la manifestazione più importante è l'ictus.

1.2 INCIDENZA DELLA MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry è una malattia rara con una frequenza di 1:117 000 anche se questa incidenza sembra sottostimata (Ricci et al., 2004). Uno studio condotto da Spada et al., ha rilevato che la forma classica dovuta alla carenza di alfa galattosidasi A ha un'incidenza di circa 1 su 50000 maschi (Spada et al., 2005). Tuttavia, esistono delle varianti per quanto riguarda questa malattia e l'incidenza delle persone affette, quindi, potrebbe risultare più alta. Lo spettro clinico della malattia di Fabry si è ampliato dalla variante classica includendo sottotipi a esordio più tardivo: le varianti "cardiaca" e "renale"(Hoichiro Akao et al., 1995). Lo studio di Spada et al. ha dimostrato esserci un'incidenza più alta rispetto alla variante classica della malattia. In particolare, la prima ha una prevalenza di circa 1: 3.100 a 1: 4.600 nei neonati, rispetto a una prevalenza di circa 1: 37.000 per la variante classica. Si sono sollevate delle questioni etiche per quanto riguarda il momento più corretto per effettuare lo screening genetico e questo perché la forma a esordio tardivo spesso presenta sintomi meno evidenti rispetto alla forma classica (Spada et al., 2005).

1.3 TERAPIE PER LA MALATTIA DI FABRY

Per andare a contrastare i sintomi provocati dalla malattia di Fabry esistono varie terapie farmacologiche, in particolare vengono descritte la terapia enzimatica sostitutiva e la terapia chaperonica. La terapia enzimatica sostitutiva: ha rappresentato una svolta fondamentale per il trattamento della malattia di Fabry (Germain, 2010). Prevede la somministrazione esogena dell'enzima GLA (Pisani et al., 2017). In particolare, sono stati approvati due enzimi ricombinanti, l'agalsidasi alfa e algasidasi beta. Il trattamento con agalsidasi determina una significativa riduzione dell'accumulo Gb3, va a migliorare il quadro clinico dei sintomi cardiaci e dei sintomi renali. L'agalsidasi alfa (Replagal) e l'agalsidasi beta (Fabrazyme) possiedono identiche proprietà biochimiche ma sono prodotte diversamente e sono approvate per la somministrazione a dosi diverse. L'agalsidasi alfa è prodotta in una coltura cellulare umana mediante attivazione genica e viene somministrata in infusione endovenosa alla dose di 0,2 mg/kg ogni due settimane e di solito senza premedicazione, mentre l'agalsidasi beta è prodotta in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecniche ricombinanti ed è somministrata in infusione endovenosa alla dose di 1,0 mg/kg ogni 2

settimane, di solito previa premedicazione. Un trattamento precoce potrebbe prevenire la progressione della malattia, anche se questo non è ancora dimostrato. In particolare, lo studio di Rombach et al., ha evidenziato che questa terapia non può prevenire lo sviluppo dei danni alla sostanza bianca del cervello, potrebbe non incidere troppo sulla funzionalità renale e potrebbe avere effetti sulla massa del ventricolo sinistro (Rombach et al., 2014). È una terapia sicura ed efficace con eventi avversi limitati (Lenders et al., 2016). Abbiamo delle linee guida per l'inizio della terapia di sostituzione enzimatica che variano da paziente a paziente e da un paese all'altro. In particolare, nei maschi adulti sopra i 16 anni si può iniziare il trattamento di sostituzione enzimatica al momento della diagnosi della malattia di Fabry, nei ragazzi somministrarla nel momento dello sviluppo di sintomi significativi o se sono asintomatici considerare l'inizio tra i 7 e i 10 anni, mentre nelle femmine in presenza di sintomi o se è evidente una progressione del coinvolgimento degli organi (Germain, 2010). La Terapia Chaperone è la prima terapia orale per trattare la malattia di Fabry. È stata introdotta da poco in Italia e ha dimostrato una buona efficacia soprattutto per quanto riguarda il coinvolgimento cardiaco. I chaperoni sono delle piccole molecole che svolgono un ruolo fondamentale nel ripiegamento della proteina. Oltre a questo, sono fondamentali per il mantenimento della corretta struttura tridimensionale. Questa terapia ha lo scopo di stabilizzare la conformazione spaziale dell'alfa galattosidasi A e porta ad un aumento dell'attività enzimatica. Non tutti possono usufruirne, infatti possono utilizzarla solo chi è affetto da mutazioni suscettibili (Mignani, 2018). Migalastat è un imisaccaride a basso peso molecolare che potrebbe evitare il rischio di sviluppare reazioni avverse e complicazioni associate alla terapia di sostituzione enzimatica (Germain et al., 2016). Questa terapia chaperonica va a legarsi al sito della forma mutata dell'alfa galattosidasi A, aiutandola così a stabilizzarla e migliorando il suo trasporto verso il lisosoma. È efficace solo in pazienti con specifiche mutazioni, per questo l'identificazione della mutazione è di fondamentale importanza per capire se è possibile utilizzare la terapia chaperonica (Nowicki et al., 2024). Nello studio di Hughes et al. è stato dimostrato che Migalastat e la terapia di sostituzione enzimatica hanno portato ad una diminuzione dei livelli di lyso-Gb3, e questo ci conferma che entrambe le terapie sono efficaci per portare ad un miglioramento dei segni e sintomi della malattia (Hughes et al., 2017).

CAPITOLO 2: RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA NELLA PATOLOGIA DI FABRY

2.1 EFFETTI BENEFICI DELL'ATTIVITÀ FISICA

Ad oggi i dati sull'attività fisica, sulla capacità di esercizio e sulla forza nei pazienti con malattia di Fabry sono abbastanza mancanti (Schmitz et al., 2016). Nello studio pilota condotto da Schmitz et al. sono state reclutate 14 persone presso il Centro interdisciplinare Fabry dell'ospedale universitario di Munster nel 2014, e nello studio sono stati inclusi pazienti con gravità della malattia da lieve a grave e con un'età maggiore di 18 anni. Inizialmente è stato eseguito un test su cicloergometro ed è stata rilevata una capacità di esercizio significativamente ridotta. Durante la prova non sono state riscontrate problematiche particolari e non ci sono state segnalazioni per intolleranza all'esercizio. Dopo l'intervento di allenamento, la capacità di questi pazienti era notevolmente migliorata, con un aumento della capacità massima di lavoro di circa 12% e una concentrazione massima di lattato che mostrava un incremento superiore al 50% rispetto ai valori basali. Sono stati effettuati successivamente all'ergometro, 30 minuti dopo, test sulla macchina isocinetica per valutare la forza isometrica e isocinetica. Inoltre, ai pazienti è stato imposto un programma di esercizi di forza da eseguire per 12 mesi a casa, utilizzando il peso corporeo e un leggero sovraccarico, ed è stato chiesto a loro di svolgere tre sessioni di allenamento a settimana. Dopo un mese dall'inizio degli allenamenti, i pazienti potevano intensificare l'esercizio individualmente. È stato osservato solo un miglioramento individuale della forza. Complessivamente, alla fine del programma di allenamento è stato riscontrato che il 58% dei pazienti ha avuto una riduzione dei livelli di affaticamento. Questo studio ha dimostrato che l'attività fisica può portare dei benefici a livello della resistenza, della forza muscolare e del benessere generale (Schmitz et al., 2016). Ad oggi non sono presenti molti studi sull'effetto dell'allenamento fisico su pazienti con malattia di Fabry, ed è importante dunque sollecitare l'urgenza di studi mirati all'attività fisica e sull'impatto che ha su questi pazienti, e fino adesso solo uno studio pilota, quello di Schmitz et al. ha valutato i potenziali benefici della prescrizione dell'esercizio fisico (Gambardella et al., 2024). Nello studio di Gambardella del 2024 è stata sottolineata l'importanza di eseguire esercizio fisico, e che questo venga anche prescritto come terapia, in quanto ha la capacità di prevenire, gestire e

riabilitare varie condizioni mediche, oltre che a migliorare la funzionalità fisica, ridurre il dolore e aumentare il benessere generale (Gambardella et al., 2024).

L'attività fisica per i pazienti con malattia di Fabry è importante in quanto questi ultimi presentano problematiche a livello cardiovascolare, renale e neurologico. In particolare, un programma di allenamento strutturato e individualizzato potrebbe portare dei miglioramenti per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare, con possibile riduzione di ipertensione, condizione presente frequentemente nei pazienti con malattia di Fabry. Inoltre, l'esercizio fisico potrebbe portare a maggiori benefici se combinato con le terapie farmacologiche (Muscogiuri et al., 2024). È importante eseguire un'analisi completa della funzionalità fisica delle persone con malattie di Fabry e quindi una valutazione di tipo cardiorespiratorio, velocità del cammino, forza, equilibrio è fondamentale per poi andare a capire quale sia il programma di allenamento migliore per questi pazienti (Baciga et al., 2024).

2.2 RISCHI E LIMITAZIONI DELL'ATTIVITÀ FISICA

Oltre ai benefici, l'attività fisica può avere delle limitazioni e dei rischi dovuti ai vari sintomi che si manifestano a causa della malattia. Una delle condizioni principali che affligge questi pazienti è la condizione di fatigue generale, un'alterazione nella capacità di svolgere le attività quotidiane abituali. I principali sintomi che i pazienti manifestano sono: apatia, mancanza di energia, stanchezza, esaurimento, affaticamento, sonnolenza, debolezza fisica. La fatigue e il dolore sono due delle caratteristiche che colpiscono i pazienti con malattia di Fabry durante l'esercizio fisico (Gambardella et al., 2024). Uno studio di Gabarella del 2023 ha ipotizzato che il difetto genetico che comporta la malattia di Fabry, induca uno stress metabolico intrinseco, determinando un'alterazione del metabolismo muscolare e scheletrico con conseguente riduzione delle prestazioni, fatigue e intolleranza all'esercizio fisico (Gambardella et al., 2023). Sempre in questo studio è stata dimostrata un'alterazione delle fibre muscolari con un aumento di fibre brevi veloci, e una riduzione delle fibre lente, con una capacità ossidativa compromessa. Questo può comportare la manifestazione di crampi muscolari e dolore, con una riduzione significativa della qualità della vita. È stato dimostrato che quest'ultima è significativamente inferiore nei pazienti con malattia di Fabry (Arends et al., 2015). Si possono avere limitazioni derivanti dalle problematiche del sistema

cardiovascolare. L'intolleranza all'esercizio fisico è causata dalla manifestazione di sintomi quali palpitazioni, aritmie, dispnea da sforzo, angina. Le complicanze cardiache sono le principali cause di morte nei pazienti con malattia di Fabry e sono anche uno dei fattori principali di intolleranza all'esercizio; infatti, più del 50% delle persone mostra un coinvolgimento cardiaco, tra cui ipertrofia ventricolare, insufficienza cardiaca, dolore toracico (Gambardella et al., 2024). Inoltre, abbiamo un'alterazione del flusso ematico in questi pazienti, con una diminuzione del flusso sanguigno. Questo comporta una ridotta ossigenazione a livello muscolare, con conseguente riduzione della capacità di esercizio e aumento della fatica. I danni neurologici portano ad una degenerazione delle piccole fibre e compromissione dei canali ionici che potrebbero essere associati a dolore diffuso e fatica muscolare. In particolare, i neurotrasmettitori, come la serotonina e la dopamina, svolgono un ruolo importante durante l'esercizio fisico e l'alterazione di questi neurotrasmettitori può generare fatica (Burlina et al., 2011). Il sistema nervoso centrale è uno degli organi maggiormente colpiti nei pazienti con malattia di Fabry, e circa il 12% dei pazienti maschi e il 27% delle femmine sono colpiti da ictus e attacchi ischemici transitori. L'ictus potrebbe portare alla compromissione della funzionalità fisica, mentre l'ischemia a un declino cognitivo, demenze, e problematiche a livello psicologico e psichiatrico. Questi pazienti potrebbero manifestare sintomi come: problemi di attenzione, ridotto funzionamento esecutivo, scarsa memoria, depressione e suicidio. Questi deficit neuropsicologici possono avere un impatto significativo sulla capacità e sull'impegno nei confronti dell'attività fisica e degli esercizi (Baciga et al., 2024). Oltre a problematiche derivanti dal coinvolgimento cardiaco, neurologico, muscolo-scheletrico, sono riscontrati anche altri tipi di limitazione nello svolgimento dell'attività fisica, come sintomi gastrointestinali con dolori addominali, diarrea, sintomi che possono manifestarsi già in età precoce. È stato dimostrato che un intervento dietetico potrebbe portare a un maggior beneficio in questi pazienti e questo potrebbe portare una maggior adesione all'attività fisica in questi pazienti (Baciga et al., 2024). In conclusione, l'intolleranza all'esercizio fisico è una delle caratteristiche distintive della malattia di Fabry. Oltre ai rischi e alla limitazione derivanti dalle manifestazioni sintomatiche e il coinvolgimento degli organi che comporta la malattia di Fabry, è importante concentrarsi sull'importanza e sul beneficio che l'attività fisica, individualizzata e ben programmata, potrebbe portare a questi pazienti (Gambardella et al., 2024).**2.3**

2.3 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di svolgere un'osservazione dello stato funzionale dei pazienti affetti da malattia di Fabry, concentrandosi in particolare sulle loro capacità fisiche. Non si andrà a proporre un intervento di esercizio fisico, ma lo studio si limiterà a condurre dei test valutativi sulla forza, equilibrio, elasticità, resistenza per raccogliere e fornire più dati possibili per interventi futuri.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 DESIGN E SETTING DELLO STUDIO

Lo studio osservazionale su pazienti con malattia di Fabry si propone di analizzare lo stato di funzionalità fisica di pazienti affetti da tale malattia genetica. L'obiettivo principale è quello di valutare le capacità fisiche tramite dei test: una valutazione cardiopolmonare, test di forza e dei test per la valutazione di altre funzionalità fisiche.

3.2 PARTECIPANTI

I pazienti che hanno acconsentito allo studio sono stati reclutati dall'U.O.C Centro Regionale Malattie Rare dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Inizialmente il paziente è stato inviato agli ambulatori dell'U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio per eseguire la valutazione cardiopolmonare, e successivamente nella palestra medica afferente alla stessa Unità Operativa Complessa dove sono stati somministrati test di forza, resistenza, equilibrio, flessibilità. Tutti hanno scelto volontariamente di partecipare. Questi pazienti non avevano nessuna controindicazione nell'eseguire esercizio fisico. Tale progetto ha avuto inizio nel marzo 2024 e il reclutamento dei partecipanti si è concluso a settembre 2024. Questi pazienti affetti da malattia di Fabry sono stati contattati e informati riguardo l'impatto della loro partecipazione sulla ricerca, ed è stata evidenziata l'importanza del loro contributo nell'ampliare la conoscenza scientifica sull'esercizio fisico in relazione alla malattia di Fabry. Questa sequenza di valutazioni ha fornito dati importanti per comprendere meglio la loro funzionalità fisica.

3.3 VALUTAZIONE CARDIOPOLMONARE

Il CPET è un test molto avanzato che consente la valutazione funzionale dell'apparato cardiovascolare e polmonare, di tipo non invasivo, e permette di studiare la risposta cardiaca, polmonare e muscolare allo sforzo fisico e di valutare la capacità e la tolleranza di un soggetto a sostenere l'esercizio. I risultati ottenuti da questo test forniscono indicazioni necessarie per pianificare programmi di esercizio fisico specifici e individuali, utili al ricondizionamento funzionale in pazienti affetti da patologie cardiovascolari e polmonari. Questo test permette la misurazione dei gas espirati da un soggetto durante un esercizio fisico e di determinarne la capacità lavorativa reale. Misura il volume corrente, frequenza

respiratoria, consumo di ossigeno, produzione di anidride carbonica. Il test va a registrare l'attività elettrica del cuore attraverso l'elettrocardiogramma, andando a posizionare gli elettrodi sul torace e sul dorso. Viene misurato il consumo di ossigeno e i gas espirati (O₂ e CO₂) attraverso una maschera o un boccaglio. Con un bracciale viene tenuta sotto controllo la pressione arteriosa. Il paziente esegue il test su un cicloergometro o camminando/correndo su un treadmill, seguendo protocolli clinici specifici per carico di lavoro. La durata totale del test è di circa 60 minuti, compresa la preparazione del paziente. Quest'ultimo deve indossare abbigliamento comodo e può continuare la terapia farmacologica abituale, ma deve astenersi da alcol e fumo nelle due ore precedenti (Servizi, n.d.). Lo scopo è quello di raggiungere la frequenza cardiaca massima, andando a evidenziare successivamente eventuali alterazioni non riscontrabili a riposo (Guazzi et al., 2012). *Il CPET* è importante quindi per i pazienti con malattia di Fabry poiché permette di andare a valutare la capacità funzionale del sistema cardiovascolare e polmonare e ci permette di raccogliere più informazioni possibili per fare una "fotografia" sul loro stato fisico e di rendere più accurato il nostro studio osservazionale.

3.4 VALUTAZIONE DELLA FORZA MASSIMALE

Per valutare la forza massimale degli arti inferiori e della caviglia è stata utilizzata la macchina isocinetica. Questa macchina fornisce dati molto accurati per quanto riguarda la forza muscolare e può essere regolata adattandosi al livello di forza del paziente. Nella nostra valutazione sono state eseguite due prove per la forza isometrica e due prove per la forza isocinetica degli arti inferiori, due prove isocinetiche monolaterali per ciascuna caviglia (destra e sinistra). Al paziente verrà chiesto di sedersi sulla macchina e verrà agganciato al sedile tramite un'imbracatura. Successivamente il braccio del macchinario sarà fissato all'altezza delle estremità della tibia, e al paziente sarà richiesto di eseguire cinque ripetizioni per valutare la forza isocinetica, durante le quali dovrà effettuare movimenti di flessione ed estensione della coscia. Sempre per quest'ultima verrà valutata anche la forza isometrica. In questo caso, al paziente sarà richiesto di mantenere la posizione con massima espressione di forza per cinque secondi. Per quanto riguarda la forza isocinetica delle caviglie, verrà modificato il braccio del macchinario e la caviglia sarà fissata ad una specie di pedale. Al paziente sarà quindi richiesto di eseguire movimenti di flessione ed estensione per cinque ripetizioni, sia per la caviglia destra, che quella sinistra. Per quanto riguarda la

valutazione della forza isocinetica, la velocità angolare sarà fissata dal macchinario e rimarrà costante per tutte le ripetizioni, sia per quanto riguarda la valutazione della forza isocinetica dei muscoli flessori ed estensori della coscia, sia per quanto riguarda la forza isocinetica della caviglia. Per quanto riguarda la forza isometrica, i dati che sono stati presi in considerazione sono:

- Coppia massima di estensione
- Coppia media di estensione
- Lavoro di estensione

Per quanto riguarda la forza isocinetica dei muscoli flessori ed estensori del ginocchio, sono stati presi in considerazione:

- Picchi di coppia di estensione/ flessione
- Media dei picchi di coppia di estensione/flessione
- Potenza massima estensione/ flessione
- Rapporto flessione / estensione
- Lavoro totale estensione/flessione

Per quanto riguarda la forza isocinetica dei muscoli flessori ed estensori della caviglia sono stati presi in considerazione:

- Picco di coppia sia della caviglia destra che della caviglia sinistra
- Media picchi sia della caviglia destra che sinistra
- Potenza massima di entrambe le caviglie
- Rapporto flessione/estensione

3.5 VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE FISICA

Oltre alla valutazione cardiopolmonare e ai test sulla forza massimale degli arti inferiori e superiori, vengono effettuate altre tipologie di valutazioni in palestra. In particolare, dei test per quanto riguarda la forza, l'equilibrio, la flessibilità e la resistenza:

- Six minute Walking test: al paziente viene chiesto di camminare ad una velocità sostenuta, sempre nei limiti di capacità della persona, per sei minuti lungo un

corridoio di 20 metri. Vengono posti due coni all'estremità del percorso, sia all'inizio che alla fine. Prima di iniziare con il test si prende nota della dispnea nel tempo T0 con la scala di Borg per la dispnea da 0 a 10, e la fatica muscolare ad un tempo T0 con la scala di Borg muscolare da 0 a 10. Queste verranno poi richieste al paziente alla fine dei sei minuti, quindi in un tempo T1.

- SPPB: Lo short physical performance battery, comprende la valutazione dell'equilibrio in tre prove: piedi uniti, semi-tandem, tandem. Il paziente dovrà rimanere in equilibrio per 10 secondi, e il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" a un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove. La valutazione del cammino viene eseguito su 4 metri lineari e il punteggio della sezione varia in base al tempo che ci si impiega per la prova: da 0 se incapace, a 4 se riesce ad eseguire il compito in meno di 4,1". L'ultimo test di questa batteria comprende il sit to stand. Al paziente è chiesto di alzarsi e sedersi per cinque volte consecutive da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che devono essere incrociati davanti al petto. Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2". Il punteggio massimo della scala va da un range da 0 a 12. Questo test valuta le prestazioni fisiche attraverso la forza, l'equilibrio e il cammino, ed è composto appunto da tre test spiegati precedentemente (de Fátima Ribeiro Silva et al., 2021).
- 30 Chair stand test: questo test va a valutare la forza e la resistenza muscolare degli arti inferiori. Al paziente viene chiesto di sedersi su una sedia, con le mani appoggiate sulle cosce in modo tale da non utilizzarle durante lo svolgimento del test. Il paziente da questa posizione dovrà alzarsi e sedersi più velocemente possibile per 30 secondi. È un test valutativo semplice, rapido nella somministrazione, non richiede attrezzature minime. Il numero di volte in cui lui riesce alzarsi e sedersi può essere un indicatore della forza delle gambe, dell'equilibrio e della mobilità (Bowman et al., 2023).
- Back scratch: Per valutare la mobilità della spalla, si esegue il back scratch. In particolare, il paziente per eseguire il test sarà in stazione eretta. Viene calcolata la

distanza tra il dito medio della mano superiore e quello della mano inferiore, o eventualmente la sovrapposizione tra le due (Aparicio et al., 2024) ci permette di valutare contemporaneamente sui tre piani la mobilità di entrambe le spalle. Per quanto riguarda il braccio superiore andiamo a eseguire un movimento di flessione, extra-rotazione e abduzione in combinazione. Il braccio inferiore contemporaneamente eseguirà una estensione, un'intra-rotazione e un'adduzione. In questo modo abbiamo anche la possibilità di valutare la mobilità della colonna toracica, della gabbia toracica e dell'articolazione scapolo-toracica (project invictus, test valutazione spalla). La mano sopra la spalla e dietro la testa va a valutare l'abduzione e la extrarotazione della spalla, mentre quella dietro la schiena va a valutare l'adduzione e intrarotazione della spalla (Jones & Rikli, n.d.). Avere una ridotta mobilità della spalla potrebbe causare importanti disabilità in circa il 30% della popolazione adulta sana sopra i 65 anni di età (Chakravarty K, Webley M). Per eseguire il test è necessario disporre di un metro con il quale andremo appunto a misurare la distanza tra il dito medio della mano superiore e quello della mano inferiore. Il paziente sarà in stazione eretta, con una mano sulla spalla opposta e il gomito in su, palmo rivolto verso il basso, e le dita ben distese. La mano sotto invece è rivolta con il palmo verso l'alto, e assicurarsi di controllare se le due dita medie siano rivolte una verso l'altra. La distanza o la sovrapposizione delle dita, e la misuriamo in centimetri. Entrambi i punteggi vengono tenuti e poi viene scelta la misura migliore. Viene dato un segno meno se le dita non si toccano, 0 se si sfiorano e + se si incrociano.

- Sit and reach: Per valutare la flessibilità della catena posteriore degli arti inferiori, al paziente verrà chiesto di sedersi all'estremità di una sedia. Una gamba dovrà essere mantenuta flessa, mentre l'altra ben distesa con il ginocchio ben teso, il tallone è appoggiato al suolo e il piede forma un angolo di 90 gradi. Chiedere successivamente di sovrapporre le mani una sopra all'altra e lentamente di flettersi in avanti per raggiungere le dita dei piedi. Verrà misurata la distanza tra le dita delle mani e le dita dei piedi. Avere una buona flessibilità è importante per una corretta postura, per gli schemi di deambulazione normali e per varie attività quotidiane (Jones & Rikli, n.d.).

- Misure angolari: il paziente sarà condotto in un ambulatorio dove gli verrà chiesto inizialmente di togliersi le scarpe e di sedersi sopra al lettino. Da una posizione neutra del piede verrà chiesto di andare in flessione dorsale e successivamente in flessione plantare. Si prenderà nota degli angoli raggiunti da entrambe le caviglie attraverso un goniometro. Effettuate queste misurazioni, verrà chiesto al paziente di distendersi e di effettuare una flessione di coscia, in questo modo andremo a valutare la flessione dell'anca. In ambito riabilitativo o nella diagnosi di disfunzione e limitazione, la misurazione delle misure angolari può essere utile e spesso utilizzata per la valutazione della mobilità e la funzionalità articolare. Se prendiamo in considerazione la caviglia vengono valutati gli angoli di flessione e di estensione. Possono esserci diversi fattori che portano ad un'alterazione degli angoli normali di flessione ed estensione, che normalmente sono rispettivamente di 40-50 gradi per quanto riguarda la flessione plantare e 20 gradi l'estensione dorsale, e questi sono l'avanzamento dell'età, presenza di patologie o traumi, debolezza e rigidità muscolare. Questi fattori tendono a ridurre l'angolo della caviglia, ma potrebbero anche ridurre gli angoli di altre articolazioni, come ad esempio l'anca. Quest'ultima, in condizioni normali ha una flessione che va dai 110 gradi ai 120 gradi, mentre in condizioni particolari l'angolo può ridursi fino ai 90 gradi. L'estensione ha un range che va dai 10 gradi ai 30 gradi in condizioni normali e tende a ridursi in condizioni cliniche alterate.

3.6 TIMING DI VALUTAZIONE

I pazienti reclutati hanno svolto esclusivamente i test di valutazione iniziale. Dato che si sta svolgendo uno studio di tipo osservazionale, questi test vengono eseguiti una volta solo e permettono di farci un'idea sulla capacità funzionale di questi soggetti portatori di malattia di Fabry.

CAPITOLO 4: RISULTATI

Questo progetto di ricerca è stato condotto a partire da marzo 2024, e si è concluso a settembre 2024. I pazienti sono stati reclutati dall'U.O.C Centro Regionale Malattie Rare dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Inizialmente il paziente è stato inviato agli ambulatori dell'U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio per eseguire la valutazione cardiopolmonare. Successivamente nella palestra medica afferente alla stessa Unità Operativa Complessa dove sono stati somministrati test di forza, resistenza, equilibrio, flessibilità. I pazienti coinvolti complessivamente sono stati 37, di età compresa tra i 17 e i 62 anni (due hanno svolto solo il CPET), tutti con diagnosi di malattia di Fabry, e senza controindicazioni per lo svolgimento dei test di valutazione. L'età media dei partecipanti è di 45 anni. Le caratteristiche antropometriche e cliniche di tutti i pazienti li troviamo nelle *Tabella 2 e 3*. In particolare, sono stati riportati il genere, età, peso, altezza, BMI (calcolato come il rapporto peso e altezza al quadrato).

Parametri	Media (\pm deviazione standard)
Età	45,91(\pm 14,23)
Peso	71,76(\pm 17,13)
Altezza	1,69(\pm 0,09)
BMI	25,36(\pm 6,01)

Tabella 2: descrizione antropometrica dei pazienti

Nella tabella 3 sono state riportate invece la percentuale di pazienti che pratica attività fisica e pazienti che invece sono sottoposti a terapia

Parametri	Percentuale
Pazienti che praticano attività fisica	45,71%
Pazienti sottoposti a terapia	48,57%

Tabella numero 3: percentuale di pazienti che praticano attività fisica e pazienti sottoposti a terapia

Nella tabella numero 4 sono stati riportati i parametri dei test di valutazione somministrati ai pazienti di sesso maschile. L'età media e la deviazione standard degli 11 soggetti maschili del nostro campione è di 46, 82 ($\pm 19,63$). I vari test che sono stati somministrati e presi in considerazione per confrontarli con i valori normali di una popolazione sana (senza malattia di Fabry), includono: il Six minute Walking test, il 30" chair stand test, la media della coppia massima di estensione e di flessione unilaterale, eseguite entrambe sulla macchina isocinetica., l'handgrip sia della mano destra che quella sinistra, e la media totale delle due mani, il back scratch (sia di destra che di sinistra), il sit and reach (sia di destra che di sinistra), picco massimo del VO₂ e la percentuale del VO₂ predetto.

Test	Media Valori (\pm deviazione standard)
Six minute Walking test	515,36 ($\pm 135,67$)
30" chair stand test	13,18 ($\pm 3,92$)
Media di coppia massima di estensione unilaterale (isocinetica).	118,57 ($\pm 38,49$)
%predetto forza di estensione (isocinetica)	64,82 ($\pm 16,39$)
Media di coppia massima di flessione unilaterale (isocinetica).	61,08 ($\pm 21,89$)
%predetto forza di flessione (isocinetica)	65,64 ($\pm 21,15$)
Media handgrip mano destra	38,15 ($\pm 4,88$)
Media handgrip mano sinistra	37,07 ($\pm 5,49$)
Media handgrip totale	37,60 ($\pm 4,67$)
Back scratch destra	-11,05 ($\pm 14,73$)
Back scratch sinistra	-11,55 ($\pm 14,26$)
Sit&Reach destra	-17,27 ($\pm 15,14$)
Sit&Reach sinistra	-16,27 ($\pm 14,11$)
VO ₂ peak ml/kg/min	28,43 ($\pm 14,55$)
%VO ₂ predetto	82,27 ($\pm 27,66$)

Tabella numero 4: medie e deviazione standard dei test somministrati ai soggetti maschili

Nella tabella numero 5, invece sono stati riportati i parametri relativi ai test di valutazione somministrati ai soggetti di sesso femminile. Il numero totale di femmine del nostro

campione è di 24, con un'età media e deviazione standard di 45,5 ($\pm 11,46$). Sono stati presi in considerazione gli stessi test di valutazione dei soggetti maschili.

Test	Media Valori (\pm deviazione standard)
Six minute Walking test	535,88($\pm 72,91$)
30" chair stand test	13,33($\pm 3,56$)
Media di coppia massima di estensione unilaterale (isocinetica).	84,25($\pm 37,19$)
%predetto della forza di estensione (isocinetica).	68,38($\pm 25,91$)
Media di coppia massima di flessione unilaterale (isocinetica).	44,32($\pm 22,57$)
%predetto della forza di flessione (isocinetica).	77,46($\pm 40,65$)
Media handgrip mano destra	25,36($\pm 5,59$)
Media handgrip mano sinistra	23,59($\pm 5,94$)
Media handgrip totale	24,47($\pm 5,55$)
Back scratch destra	-0,79($\pm 7,46$)
Back scratch sinistra	-3,58($\pm 8,18$)
Sit&Reach destra	-6,98($\pm 9,75$)
Sit&Reach sinistra	-6,76($\pm 9,81$)
VO ₂ peak ml/kg/min	26,50 ($\pm 5,58$)
% VO ₂ predetto	108,88($\pm 17,73$)

Tabella numero 5: medie e deviazione standard dei test somministrati ai soggetti femminili

In sintesi, lo studio ha coinvolto 11 soggetti maschili e 24 soggetti femminili con diagnosi di malattia di Fabry, e con un'età media e una deviazione standard di 45,91 (± 14). I risultati ottenuti dai test di valutazione forniscono una fotografia delle performance fisiche dei pazienti con malattia di Fabry.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

Lo scopo di questo studio osservazionale è quello di andare a fare una “fotografia” sulla performance e sulle capacità fisiche di pazienti con diagnosi di malattia di Fabry, e sono dunque stati somministrati dei test di valutazione sulla forza, resistenza, flessibilità ed equilibrio. Dall’analisi che abbiamo effettuato, e dai risultati che abbiamo ottenuto, possiamo andare a confrontare la performance fisica di questi pazienti con quella della popolazione sana. Per quanto riguarda l’handgrip test, andiamo a distinguere innanzitutto i soggetti maschili e i soggetti femminili. Partendo dal sesso maschile, e confrontando i dati ottenuti con le tabelle di riferimento di uomini sani con un’età media di 46 anni, si osserva che il valore medio dei soggetti affetti da malattia di Fabry, ossia di 37,60 kg, si colloca sopra il quinto percentile, che ha rispettivamente valore di 36,9 kg e al di sotto del decimo percentile, che presenta un valore di 39,4 kg. Da questo confronto si capisce che i pazienti maschi affetti da malattia di Fabry, presentano una forza inferiore rispetto alla media della popolazione sana compresa tra i 45 e 49 anni. Considerando la deviazione standard ottenuta, ossia di ($\pm 4,67$), si deduce che c’è una variabilità tra i soggetti e questo può indicare che non tutti presentano una riduzione della forza simile. I risultati ottenuti ci indicano una diminuzione complessiva della forza di prensione nei soggetti maschili affetti da malattia di Fabry. Per quanto riguarda invece i soggetti femminili, con un’età media di 45 anni, abbiamo ottenuto un valore della forza di presa di 24,97 kg, andiamo a collocare questo dato tra il decimo percentile, con valore di 23,0 kg e, e il venticinquesimo percentile, con valore di 25,4 kg, della tabella di riferimento di una popolazione sana. Possiamo dedurre che c’è una diminuzione della forza di presa nei soggetti femminili, ma non è così impattante come quella dei soggetti maschili. Tenendo conto della deviazione standard, capiamo che c’è una variabilità nella forza di presa tra questi soggetti femminili (Wong, n.d.). Considerando il Six-minute Walking Test, per quanto riguarda i maschi, abbiamo ottenuto come valore medio 515,36 metri. Comparando questo dato con i valori di riferimento per uomini sani, età media di 46 anni, vediamo che la media di riferimento per i maschi è di 693 metri e una deviazione standard di $\pm 83,6$. Quindi, confrontando il nostro risultato con il valore di riferimento dei maschi sani, otteniamo una differenza di circa 177,64 m. In conclusione, i pazienti maschi con malattia di Fabry presentano una performance ridotta rispetto alla popolazione sana per quanto riguarda la resistenza e la capacità di cammino. Le pazienti di

sesto femminile, invece, presentano una media di 535,88 m. Confrontando il nostro dato con i dati della tabella di riferimento per la popolazione sana, osserviamo che la media per le donne con età compresa tra i 20 e i 59 anni è di 736 m e una deviazione standard di $\pm 88,3$. Anche nel caso dei soggetti femminili quindi, il valore da noi ottenuto è inferiore rispetto alla popolazione sana, indicando una riduzione significativa della prestazione fisica per quanto riguarda la capacità aerobica e di cammino (McKay et al., 2017). Il 30-second Chair Stand Test, mostra delle differenze significative per quanto riguarda i soggetti maschili affetti da malattia di Fabry rispetto alla popolazione sana. La media e la deviazione standard ottenuta dal nostro studio è di 13,18 (± 92), mentre la tabella di riferimento per la popolazione sana, mostra una media di 24,3 ($\pm 5,9$) per una fascia di età che va dai 20 ai 59 anni. Questo ci indica una riduzione significativa della capacità di forza e resistenza, causata appunto dalla malattia. Questa compromissione significativa la troviamo anche nei soggetti femminili. Il nostro campione, la media ottenuta è di 13,33($\pm 3,56$), mentre il valore della popolazione sana femminile è di 24,2 ($\pm 6,3$). Questo ci indica una diminuzione della capacità significativa nella forza di resistenza muscolare (McKay et al., 2017). Facendo riferimento sempre alla forza degli arti inferiori, abbiamo valutato la forza di flessione e la forza di estensione del ginocchio con la macchina isocinetica. Considerando i soggetti maschili, la media e la deviazione standard della forza di estensione del ginocchio ottenuta è di 118,57 ($\pm 38,49$). Se mettiamo a confronto questo dato con il valore di riferimento per una popolazione sana, con media e deviazione standard di 120,04($\pm 66,4$), possiamo vedere che il valore di pazienti con malattie di Fabry è lievemente inferiore, quindi ci indica una lieve diminuzione di forza di estensione del ginocchio. Per quanto riguarda invece la forza di flessione, il valore medio di forza dei soggetti maschili con la malattia risulta di 61,08 ($\pm 21,89$), mentre il valore medio di forza dei maschi sani è di 68,6 ($\pm 33,8$). Questo ci indica una differenza maggiore nella flessione tra i pazienti con malattia i soggetti sani rispetto alla forza di estensione. Possiamo concludere con il dire che i nostri dati suggeriscono una diminuzione complessiva della forza muscolare degli arti inferiori, sia in flessione che in estensione. La flessione risulta maggiormente compromessa rispetto alla forza di estensione nei pazienti di sesso maschile affetti da malattia. Per i soggetti femminili, invece, abbiamo ottenuto un valore medio di forza di estensione del ginocchio pari a 84,25 ($\pm 37,19$). Confrontando questo dato con i dati di riferimento, cioè di 124.0 ($\pm 66,4$) osserviamo che c'è una notevole compromissione della forza di estensione nelle pazienti con malattia di Fabry.

Anche la forza di flessione presenta una grande differenza rispetto ai valori di riferimento. Il valore medio da noi ottenuto è di $44,32(\pm 22,57)$, mentre il valore medio per una popolazione sana è di $68,6 (\pm 33,8)$. Quindi abbiamo una diminuzione significativa della forza in entrambi i movimenti, sia in estensione sia in flessione, anche se la forza di estensione risulta essere più compromessa (McKay et al., 2017). Per quanto riguarda invece il $VO_2\max$, i maschi affetti da malattia di Fabry presentano un valore medio e una deviazione standard di $28,43(\pm 14,55)$. Mettendo a confronto questo valore con i valori delle tabelle di riferimento, dove la media e la deviazione standard per la popolazione sana risulta essere di $38,8 (\pm 9,6)$, capiamo che il nostro dato è significativamente ridotto rispetto alla media della popolazione sana, e questo comporta una ridotta capacità aerobica. La percentuale del $VO_2\max$ predetto, $82,27\% (\pm 27,66)$, ci suggerisce che i pazienti affetti da malattia raggiungono circa l'80 % del $VO_2\max$ che ci si aspetterebbe dalla popolazione sana, con una variabilità che dipende appunto da ciascun individuo (Myers et al., 2017). Le pazienti femmine, invece, hanno una media di $VO_2\max$ di $26,50(\pm 5,58)$, e questo valore è molto vicino al valore medio di $27,9(\pm 7,8)$ per una popolazione sana. Questo indica che le pazienti femminili con malattia hanno un $VO_2\max$ simile alle donne sane. (Myers et al., 2017). Per quanto riguarda invece la percentuale del predetto, abbiamo una percentuale del $108,88\% (\pm 17,73)$. Questo indica che il $VO_2\max$ è superiore al massimo predetto e una buona capacità aerobica, che supera anche la percentuale del predetto. Prendendo in considerazione i due test di flessibilità, sit and reach test e il back scratch test, possiamo mettere a confronto il valore medio dei nostri pazienti con patologia di Fabry con il valore medio di una popolazione sana. In letteratura esistono però valori di riferimento di uomini e donne anziane, con un'età superiore ai 60 anni. Non abbiamo ancora delle tabelle di riferimento per quanto riguarda uomini e donne con un'età media inferiore ai 60 anni. Quello che possiamo fare per andare a confrontare il nostro campione di popolazione con un'età media di 45-46 anni con le tabelle di riferimento di anziani con un'età media superiore di 60 anni è quello di fare una speculazione. Per quanto riguarda il back scratch la media che abbiamo ottenuto per gli uomini portatori di malattia di Fabry è di $-11,05$ per la spalla destra, mentre la sinistra di $-11,55$. La media tra questi due valori risulta di $-11,3$. Prendendo questo valore di riferimento e andando a confrontarlo con la tabella di una popolazione sana vediamo che questo valore è comparabile al cinquantesimo percentile di un uomo di età compresa tra 70 -74 anni. La considerazione che possiamo andare a fare per quanto riguarda questi dati è che teoricamente

gli uomini di 70-74 anni dovrebbero avere una flessibilità inferiore rispetto ad un campione di giovani uomini adulti di età media 46 anni. Questo potrebbe significare che la malattia di Fabry va a ridurre e compromettere la mobilità di questi pazienti già in giovane età. Le donne invece presentano una mobilità della spalla di destra di -0,79, mentre quella di sinistra di -3,58. La media tra questi due valori risulta di -2,185. Possiamo andare a collocare questo risultato nel cinquantesimo percentile, tra 60 e 69 anni. Anche in questo caso, la speculazione che possiamo andare a fare e osservare è come la malattia vada a colpire e ridurre la mobilità delle pazienti donne con malattie di Fabry. In quanto le donne sane di età compresa tra i 60 e 69 anni dovrebbero avere una mobilità inferiore rispetto a donne di età media di 45 anni (30 second chair stand 30 second arm curl, n.d.). Il sit and reach test, per quanto riguarda i maschi portatori di malattia di Fabry, presentano una media tra gamba destra e gamba sinistra di -16,77. Questo valore, se guardiamo le tabelle di riferimento di una popolazione sana, lo collochiamo nel decimo percentile di uomini tra i 70 e i 79 anni. Se vogliamo fare una speculazione possiamo dire che la flessibilità negli uomini con malattia di Fabry risulta significativamente ridotta con dei risultati comparabili a uomini anziani sani tra i 70 e i 79 anni. Le donne presentano un valore medio tra gamba destra e gamba sinistra di -6,87. Questo dato lo possiamo andare a collocare nel venticinquesimo percentile, tra le donne di età media compresa tra 85 e 94 anni. La speculazione che possiamo andare a fare in questo caso è che c'è una riduzione di flessibilità muscolare significativa che si manifesta già a 45 anni, risultato comparabile a donne anziane sane di età compresa 85-94 anni (Rikli RE, Jones CJ). In genere, quello che notiamo è una compromissione leggermente più alta nei maschi rispetto che le femmine. I maschi sviluppano sintomi già in adolescenza, e per questo potrebbero avere delle capacità più ridotte, mentre le donne hanno sintomi che si manifestano più tardivamente (Möhrenschlager et al., n.d.).

CAPITOLO 6: CONCLUSIONE

In conclusione, possiamo dire che la malattia di Fabry è una malattia che va a compromettere negativamente molte capacità della performance fisica, tra cui: forza muscolare, capacità di resistenza, capacità aerobica e la flessibilità. L'impatto che la malattia ha su un soggetto può variare da individuo a individuo; quindi, è importante tenere monitorate le capacità fisiche dei pazienti affetti da tale malattia. Per quanto riguarda l'attività fisica, abbiamo visto che può essere importante nel miglioramento delle condizioni fisiche dei pazienti. Purtroppo, la letteratura scientifica ha ancora pochi studi che valutano, attraverso un programma di allenamento specifico, l'efficacia dell'esercizio fisico sui pazienti con diagnosi di malattia di Fabry. Pertanto, la prescrizione dell'attività fisica come terapia per questi pazienti, può essere un obiettivo da raggiungere in futuro.

CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA

- Aparicio, V. A., Marín-Jiménez, N., Castro-Piñero, J., Flor-Aleman, M., Coll-Risco, I., & Baena-García, L. (2024). Association between Flexibility, Measured with the Back-Scratch Test, and the Odds of Oxytocin Administration during Labour and Caesarean Section. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(17), 5245.
<https://doi.org/10.3390/jcm13175245>
- Arends, M., Hollak, C. E. M., & Biegstraaten, M. (2015). Quality of life in patients with Fabry disease: A systematic review of the literature. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0296-8>
- Baciga, F., Marchi, G., Caccia, F., Momentè, C., Esposito, P., Aucella, F., Vitturi, N., Pederzoli, L., Shakkour, M., Granata, A., Zicarelli, M. T., Girelli, D., Andreucci, M., Carraro, G., & Battaglia, Y. (2024). How Do Physical Activity and Exercise Affect Fabry Disease? Exploring a New Opportunity. In *Kidney & blood pressure research* (Vol. 49, Issue 1, pp. 699–717). <https://doi.org/10.1159/000540236>
- Biancini, G. B., Vanzin, C. S., Rodrigues, D. B., Deon, M., Ribas, G. S., Barschak, A. G., Manfredini, V., Netto, C. B. O., Jardim, L. B., Giugliani, R., & Vargas, C. R. (2012). Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(2), 226–232.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.11.001>
- Bowman, A., Denehy, L., Benjemaa, A., Crowe, J., Bruns, E., Hall, T., Traill, A., & Edbrooke, L. (2023). Feasibility and safety of the 30-second sit-to-stand test delivered via telehealth: An observational study. *PM and R*, *15*(1), 31–40.
<https://doi.org/10.1002/pmrj.12783>
- Burlina, A. P., Sims, K. B., Politei, J. M., Bennett, G. J., Baron, R., Sommer, C., Møller, A. T., & Hilz, M. J. (2011). Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. In *BMC Neurology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-61>

- de Fátima Ribeiro Silva, C., Ohara, D. G., Matos, A. P., Pinto, A. C. P. N., & Pegorari, M. S. (2021). Short physical performance battery as a measure of physical performance and mortality predictor in older adults: A comprehensive literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(20).
<https://doi.org/10.3390/ijerph182010612>
- Eng, C. M., Germain, D. P., Banikazemi, M., Warnock, D. G., Wanner, C., Hopkin, R. J., Bultas, J., Lee, P., Sims, K., Brodie, S. E., Pastores, G. M., Strotmann, J. M., & Wilcox, W. R. (2006). Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. In *Genetics in Medicine* (Vol. 8, Issue 9, pp. 539–548). <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6>
- Gambardella, J., Fiordelisi, A., Cerasuolo, F. A., Buonaiuto, A., Avvisato, R., Viti, A., Sommella, E., Merciai, F., Salviati, E., Campiglia, P., D'Argenio, V., Parisi, S., Bianco, A., Spinelli, L., Di Vaia, E., Cuocolo, A., Pisani, A., Riccio, E., Di Risi, T., ... Iaccarino, G. (2023). Experimental evidence and clinical implications of Warburg effect in the skeletal muscle of Fabry disease. *IScience*, 26(3).
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106074>
- Gambardella, J., Riccio, E., Bianco, A., Fiordelisi, A., Cerasuolo, F. A., Buonaiuto, A., Di Risi, T., Viti, A., Avvisato, R., Pisani, A., Sorriento, D., & Iaccarino, G. (2024). Fatigue as hallmark of Fabry disease: role of bioenergetic alterations. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 11). Frontiers Media SA.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1341590>
- Germain, D. P. (2010). Fabry disease. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
- Germain, D. P., Hughes, D. A., Nicholls, K., Bichet, D. G., Giugliani, R., Wilcox, W. R., Feliciani, C., Shankar, S. P., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Sharaf El Din, U., Lourenco, C. M., Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., ... Schiffmann, R. (2016). Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 545–555. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510198>

- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., Arena, R., Fletcher, G. F., Forman, D. E., Kitzman, D. W., Lavie, C. J., & Myers, J. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, *126*(18), 2261–2274. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826fb946>
- Gubler, M. C., Lenoir, G., Grunfeld, J. P., Ulmann, A., Droz, D., & Habib, R. (1978). Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney International*, *13*(3), 223–235. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.32>
- Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A., & Keshav, S. (2007). Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *5*(12), 1447–1453. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.08.012>
- Hoichiro Akao, S. N., Oshihiro Akenaka, T. T., Asato Aeda, M. M., Hihaya Odama, C. K., Kihiro Anaka, A. T., Inoru Ahara, M. T., Ichi Oshida, A. Y., Asaru Uriyama, M. K., Idemasa Ayashibe, H. H., Itoshi Akuraba, H. S., & Iromitsu Anaka, H. T. (1995). *AN ATYPICAL VARIANT OF FABRY'S DISEASE IN MEN WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY*.
- Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., Vockley, G., Hamazaki, T., Lachmann, R., Ohashi, T., Olivotto, I., Sakai, N., Deegan, P., Dimmock, D., Eyskens, F., Germain, D. P., Goker-Alpan, O., Hachulla, E., Jovanovic, A., ... Feldt-Rasmussen, U. (2017). Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of Medical Genetics*, *54*(4), 288–296. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178>
- Jones, C. J., & Rikli, R. E. (n.d.). To design an effective exercise program, you must know your clients' physical state. But choosing the right assessment tools can prove a challenge Measuring functional. In *The Journal on Active Aging*.
- Lenders, M., Canaan-Kühl, S., Krämer, J., Duning, T., Reiermann, S., Sommer, C., Stypmann, J., Blaschke, D., Üçeyler, N., Hense, H. W., Brand, S. M., Wanner, C., Weidemann, F., & Brand, E. (2016). Patients with fabry disease after enzyme

replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(3), 952–962.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2015030337>

Li, X., Ren, X., Zhang, Y., Ding, L., Huo, M., & Li, Q. (2022). Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1025740>

McKay, M. J., Baldwin, J. N., Ferreira, P., Simic, M., Vanicek, N., Burns, J., Nightingale, E., Pourkazemi, F., Sman, A., Hiller, C., Mousavi, S., Nicholson, L., Rose, K., Chard, A., Mackey, M., Moloney, N., Raymond, J., Yan, A. F., Hübscher, M., ... Quinlan, K. (2017). Reference values for developing responsive functional outcome measures across the lifespan. *Neurology*, 88(16), 1512–1519.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003847>

Mignani, R. (2018). La malattia di Fabry oggi. *Giornale Di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*, 30(1), 56–59. <https://doi.org/10.1177/0394936218760839>

Möhrenschlager, M., Braun-Falco, M., Ring, J., & Abeck, D. (n.d.). *Fabry Disease Recognition and Management of Cutaneous Manifestations*.

Muscogiuri, G., De Marco, O., Di Lorenzo, T., Amicone, M., Capuano, I., Riccio, E., Iaccarino, G., Bianco, A., Di Risi, T., & Pisani, A. (2024). Diet and Physical Activity in Fabry Disease: A Narrative Review. In *Nutrients* (Vol. 16, Issue 7).

<https://doi.org/10.3390/nu16071061>

Myers, J., Kaminsky, L. A., Lima, R., Christle, J. W., Ashley, E., & Arena, R. (2017). A Reference Equation for Normal Standards for VO2 Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). In *Progress in Cardiovascular Diseases* (Vol. 60, Issue 1, pp. 21–29). W.B. Saunders.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.002>

Naleschinski, D., Arning, K., & Baron, R. (2009). Fabry disease - Pain doctors have to find the missing ones. In *Pain* (Vol. 145, Issues 1–2, pp. 10–11).

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.025>

- Nisticò, R., & Pisani, A. (n.d.). *Terapia della malattia di Fabry: focus su agalsidasi alfa e agalsidasi beta*.
- Nowicki, M., Bazan-Socha, S., Błażejewska-Hyżorek, B., Kłopotowski, M. M., Komar, M., Kuształ, M. A., Liberek, T., Małyszko, J., Mizia-Stec, K., Oko-Sarnowska, Z., Pawlaczyk, K., Podolec, P., & Sławek, J. (2024). A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03028-w>
- Pieruzzi, F., Pieroni, M., Zachara, E., Marziliano, N., Morrone, A., & Cecchi, F. (2015). Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Anderson-Fabry: nuove raccomandazioni sulla diagnosi, il follow-up e la terapia. In *NOVEMBRE* (Vol. 16). www.sift.jcvi.org
- Pisani, A., Bruzzese, D., Sabbatini, M., Spinelli, L., Imbriaco, M., & Riccio, E. (2017). Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: A systematic review and meta-Analysis of the literature. In *Genetics in Medicine* (Vol. 19, Issue 3, pp. 275–282). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.117>
- Ricci, R., Castorina, M., Lillo, M. Di, 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., Rocco, M. Di, ... Zammarchi, E. (2004a). *Primo studio epidemiologico e collaborativo italiano sulla malattia di Fabry*.
- Ricci, R., Castorina, M., Lillo, M. Di, 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., Rocco, M. Di, ... Zammarchi, E. (2004b). *Primo studio epidemiologico e collaborativo italiano sulla malattia di Fabry*.
- Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60-94. *J Aging Phys Act*. 1999;7(2):162-181.
- Rombach, S. M., Smid, B. E., Linthorst, G. E., Dijkgraaf, M. G. W., & Hollak, C. E. M. (2014). Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: A systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different

disease stages. In *Journal of Inherited Metabolic Disease* (Vol. 37, Issue 3, pp. 341–352). Kluwer Academic Publishers. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9677-8>

Schmitz, B., Thorwesten, L., Lenders, M., Duning, T., Stypmann, J., Brand, E., & Brand, S. M. (2016). Physical Exercise in Patients with Fabry Disease - A Pilot Study. *International Journal of Sports Medicine*, 37(13), 1066–1072. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110205>

Servizi, D. (n.d.). *Regione del Veneto AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA SCHEDE INFORMATIVE TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE.*

Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., Tukul, T., Thiagarajan, G., Sakuraba, H., Ponzzone, A., & Desnick, R. J. (2005). ARTICLE High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening *. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 79). www.ajhg.org

Wong, S. L. (n.d.). *Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013.* www.statcan.gc.ca