

Terapia chelante orale

La salassoterapia non è l'unica terapia possibile per il sovraccarico di ferro. Vi sono alcune patologie in cui è necessario l'utilizzo di farmaci. Il farmaco più utilizzato oggi per l'eliminazione del ferro dall'organismo è la deferossamina (nome commerciale: Desferal®).

Deferossamina. È un farmaco disponibile in fiale da 500 mg l'una. La somministrazione regolare di deferossamina mediante pompa sottocutanea in 8-12 ore con frequenza settimanale variabile a seconda della gravità del sovraccarico di ferro oppure mediante iniezioni sottocutanee, è in grado di ridurre significativamente l'accumulo di ferro mantenendolo entro i limiti di sicurezza, prevenendo o ritardando la comparsa delle complicanze cliniche. La complessità della somministrazione, la possibilità di effetti collaterali e il costo di questo farmaco, hanno sempre stimolato la ricerca di nuovi farmaci leganti il ferro da somministrare per bocca. Nasce così il deferiprone (nome commerciale: Ferriprox) che è il chelante* orale meglio studiato finora e l'unico ad essere stato registrato in Europa e in alcuni paesi asiatici.

Deferiprone. Chelante orale prescrivibile sotto forma di compresse da 500 mg l'una, somministrato con dosaggio di 75 mg/kg/giorno. L'eliminazione del ferro con il deferiprone avviene soprattutto

per via renale (con le urine) e in parte per via biliare (con le feci). Questo farmaco è stato soprattutto studiato nei pazienti con accumulo di ferro post-trasfusionale affetti da β -talassemia major che non avevano risposto bene alla terapia con la deferossamina. Nella maggior parte di questi pazienti si sono osservate significative riduzioni dei livelli di ferritina nel sangue e una riduzione significativa della concentrazione di ferro nel fegato (valutato con la biopsia epatica). Come tutti i farmaci però anche per il deferiprone si sono osservati degli effetti collaterali:

- *riduzione dei globuli bianchi* e in particolare dei neutrofili (i globuli bianchi che intervengono nelle infezioni batteriche) per cui è necessario controllare un emocromo ogni 7-10 giorni durante la terapia;
- *aumento transitorio delle transaminasi*, riportato nel 30-60% dei pazienti;
- *disturbi gastrointestinali* come nausea, vomito, dolori addominali;
- *dolori articolari*;
- *fibrosi epatica* (suggerita da un unico studio internazionale peraltro molto contestato). È una condizione che potrebbe essere comunque solo spiegata dall'azione patogenetica del ferro accumulato in eccesso nel fegato o dalla concomitante infezione da virus epatici, evento molto frequente nei politrasfusi.

I primi quattro effetti collaterali sono co-

munque tutti reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Il deferiprone oggi in Italia può essere utilizzato solo a determinate condizioni: 1) in pazienti allergici alla deferossamina; 2) in pazienti che hanno manifestato gli effetti tossici della deferossamina; 3) in pazienti in cui è importante, per migliorare la qualità di vita (ridurre le somministrazioni settimanali di deferossamina per via sottocutanea), l'associazione dei due farmaci.

La terapia con deferossamina è indicata anche nei pazienti con sovraccarico di ferro non trasfusione-dipendente, in particolar modo in pazienti con anemia di seritropoietica.

Nei pazienti affetti da emocromatosi genetica o in pazienti con epatopatia cronica e sovraccarico di ferro la deferossamina è indicata qualora non fosse possibile eseguire la salassoterapia (cardiopatia severa, anemia o cirrosi avanzata). In queste stesse patologie, l'uso del deferiprone è fattibile ma limitato alle condizioni di cui sopra.

Il deferiprone oggi può essere prescritto solo da un medico specialista ospedaliero ed ha un utilizzo solo sperimentale nelle patologie da sovraccarico di ferro non trasfusionale.

Dott.ssa C. Corengia
Centro per lo Studio del Metabolismo del Ferro, Monza

* Farmaco in grado di legare ed eliminare il ferro.

Informazioni generali sull'emocromatosi

Cos'è - Una condizione caratterizzata da un eccesso di ferro nell'organismo.

Qual è la causa - Principalmente ereditaria.

Sintomi più comuni - Stanchezza, dolori articolari (prevalentemente alle mani), alterazione del ritmo cardiaco, dolore addominale.

Complicanze più comuni - Fibrosi e cirrosi epatica, cardiopatia (scompenso e aritmie), diabete, artrite, alterazioni ormonali (impotenza, infertilità, ipotiroidismo), ciascuna con le loro ulteriori complicazioni.

Esami richiesti per la diagnosi - Profilo ematico del ferro (sideremia e transferrina per calcolare la percentuale di saturazione della transferrina, ferritina); test genetico.

Terapia - Salassi periodici. Più raramente ed in casi particolari si ricorre a farmaci quali il Desferal® (da somministrare per infusione sottocutanea) oppure, in via sperimentale, al Ferriprox® (somministrabile per via orale).

Ferro e morbo di Alzheimer

Il morbo di Alzheimer è tra le più comuni cause di demenza nell'uomo, responsabile di un declino progressivo e permanente delle diverse funzioni intellettuali tale da interferire in maniera sostanziale con la normale attività sociale. L'età avanzata è un fattore che predispone alla malattia, tuttavia sarebbe sbagliato considerare il morbo di Alzheimer come una malattia inevitabilmente associata all'invecchiamento. Le manifestazioni cliniche iniziali sono sfuggenti e insidiose, e sono prevalentemente a carico della memoria per gli eventi recenti.

Le caratteristiche salienti a livello cerebrale sono costituite dalla morte e dalla scomparsa dei neuroni della corteccia cerebrale e dall'accumulo di materiale filamentoso (*grovigli neurofibrillari*) e dallo sviluppo delle cosiddette *placche senili o neuritiche* costituite da neuroni addensati e raggruppati a forma di anelli attorno a depositi sferici di fibrille di amiloide (sostanza amorfa).

La TAC e la Risonanza Magnetica (RM) mostrano un'estesa atrofia delle circosvoluzioni cerebrali della regione frontale, parietale e temporale.

L'associazione tra ferro e malattie neu-

rodegenerative è stata identificata più di 70 anni fa con la scoperta della *Malattia di Hallervorden-Spatz*, una rara malattia neurodegenerativa ereditaria a carattere autosomico recessivo. Essa si manifesta principalmente durante l'infanzia ed è caratterizzata da manifestazioni extrapiramidali (dystonia e rigidità muscolare, movimenti afinalistici di tipo coreo-atectosici) conseguenti ad un imponente deposito di ferro a livello cerebrale (globo pallido e sostanza nigra) peraltro con valori degli indici del ferro nella norma sia nel sangue che nel liquido cerebrospinale. Nell'ultimo decennio l'associazione con i depositi di ferro è stata osservata anche in altre malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla e il morbo di Alzheimer appunto.

I nuovi progressi tecnologici della RM rendono possibile una valutazione sempre più accurata del ferro cerebrale negli individui viventi. Infatti il ferro determina un segnale caratteristico e ben distinguibile da parte della RM. È stato così possibile osservare che molti di questi disordini neurologici sono caratterizzati dalla presenza di un importante accumu-

lo di ferro nelle aree interessate dal processo degenerativo.

È ormai sempre più evidente che la causa principale della morte cellulare in queste situazioni sia lo stress ossidativo ferro-mediato (*vedi numero 7 del notiziario*).

Nei soggetti malati di Alzheimer il ferro è depositato a livello delle placche senili e attualmente sono in corso studi per determinare la relazione tra ferro e formazione delle placche. Prova dell'ipotesi che sia il ferro a promuovere lo stress ossidativo è il rallentamento del processo neurodegenerativo dopo somministrazione di vitamina «E», noto antiossidante, e nei pazienti sottoposti a terapia ferrochelante con deferossamina (Desferal®). Un'ulteriore conferma del ruolo del ferro nello sviluppo del danno neurodegenerativo viene da studi recenti che indicano che la presenza della mutazione H63D del gene dell'emocromatosi (HFE) facilita la comparsa della malattia in età più precoce.

Dott.ssa R. Mariani

Centro per lo Studio del Metabolismo del Ferro, Monza

Ora parliamo di soldi...

L'Associazione ringrazia, per i generosi contributi ricevuti nel periodo 20 febbraio 12 maggio 2001, i signori:

Bon Antonietta, Lissone
Del Zotto Vitaliano, Nova Milanese
Opreni Andrea, Brugherio
Colombo Giuseppe, Seregno
Monguzzi Guglielmina, Lissone
Molteni G. Vittorio, Seregno
Sala Paolo, Monza
Negri Fulvio, Brescia
Barbieri Sergio, Verbania
Vairetti Pierina, Segrate
Mascheroni Felicità, Meda
Matera Katia, Sesto S. Giovanni
Biazzi Silvana, Monza
Maggi Alberto, Villasanta
Villa Vincenzo, Burago Molgora
Sirtori Giuseppe, Monza
Venturini Piera, Ciserano (BG)
Colombo Amneris, Seregno
Gatti Walter, Monza
Massignan Alberto, Trezzo Adda
Venturini Giovanna, Brignano

Banterla Sandra, Albiate
Allevi Vincenzo, Monza
Tasso Bruna, Desio
Fumagalli Cesare, Carate
Scuratti Mario, Monza
Vasi Romano, Cormano
Meroni Valentino, Monza.

Il Consiglio Direttivo presenta la situazione patrimoniale e il relativo conto economico del periodo 5 luglio / 31 dicembre 2000.

ATTIVO

Cassa contanti	2.600
c/c postale	16.245.190
Cariplo	14.444.787
Immobilizzi	3.718.800
Totale attivo	34.411.377

PASSIVO

Fondo ammortamenti	622.500
Avanzo ges. prec.	32.830.750
Avanzo di gestione	958.127
Totale passivo	34.411.377

COSTI

Affitto+riscaldam.	186.867
Cancelleria e stampati	151.500
Postali e telegrafici	357.500
Materiale informativo	1.056.000
Diversi	2.989.000
Ammortamenti	311.250
Spese bancarie	148.308
Spese c/c postale	67.100
Sopravv. passive	29.000
Totale costi	5.296.525
Avanzo di gestione	958.127
	6.254.652

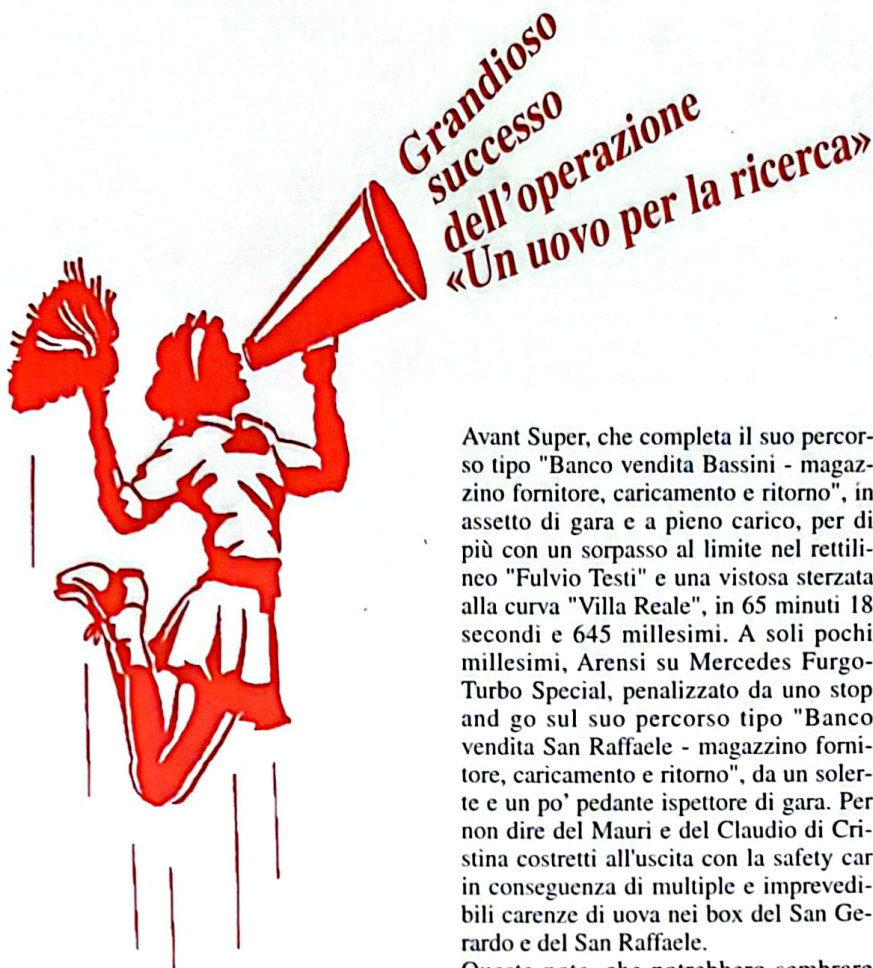
RICAVI E PROVENTI

Versamento soci	5.305.000
Int. attivi c/c postale	74.933
Int. attivi Cariplo	3.399
Sopravv. attive	871.320
Totale ricavi	6.254.652

Aiutiamo l'Associazione a mantenere e migliorare i propri servizi e ad aumentare il sostegno che fornisce alle persone malate. Tutto ciò che facciamo si basa sul volontariato. Possiamo farlo solo con il Suo generoso contributo.

Bollettino di CC postale:
37937208

Bonifico bancario:
Cassa di Risparmio PPLL
Monza Centro, 31380/1



Pasqua e... uova rotte

Racconto semi-serio di una benefica attività dell'Associazione

Febbrile, tenace e piccante l'attività del Consiglio associativo monzese sugli spalti più avanzati degli ospedali della provincia, per la promozione e vendita delle uova pasquali nell'ambito dei programmi di raccolta fondi e di promozione dell'attività dell'Associazione per l'Emocromatosi.

Vedeste, ragazzi, le facce tese, grintose, arrabbiate ma nel complesso felici, invitanti, coinvolgenti e accattivanti dei nostri amici e colleghi operatori ai banchi vendita!

Vedeste il ritmo vertiginoso e le giostre pazze dei furgoni destinati al rifornimento, movimentazione, installazione e smantellamento a fine giornata!

Per completezza d'informazione o a titolo di mera cronaca semi-sportiva, la pole-position è toccata ad Antonio Tamborino su Fiat Ducato Maxi Turbo Sprint che ha coperto il percorso base "Banco vendita Istituto dei Tumori - magazzino fornitore, caricamento e ritorno", negli ultimi minuti del warm-up, con pesante traffico in pista e una rischiosa sgommatata sul cordolo della parabolica "Rubattino", in 63 minuti 47 secondi e 274 millesimi (cose da brividi!). Al secondo posto, un rampante Gigi, su Renault Traffic

Avant Super, che completa il suo percorso tipo "Banco vendita Bassini - magazzino fornitore, caricamento e ritorno", in assetto di gara e a pieno carico, per di più con un sorpasso al limite nel rettilineo "Fulvio Testi" e una vistosa sterzata alla curva "Villa Reale", in 65 minuti 18 secondi e 645 millesimi. A soli pochi millesimi, Arensi su Mercedes Furgoturbo Special, penalizzato da uno stop and go sul suo percorso tipo "Banco vendita San Raffaele - magazzino fornitore, caricamento e ritorno", da un solerte e un po' pedante ispettore di gara. Per non dire del Mauri e del Claudio di Cristina costretti all'uscita con la safety car in conseguenza di multiple e imprevedibili carenze di uova nei box del San Gerardo e del San Raffaele.

Queste note, che potrebbero sembrare marginali, sono per sottolineare doverosamente l'impegno dei conduttori e degli operatori dei servizi che hanno profuso durante tutta la manifestazione prestazioni di fulgida generosità, disponibilità e sprezzo del pericolo. Ma è altrettanto, forse ancora più doveroso e importante, parlare dei coordinatori e dei tecnici ai box, cioè ai banchi vendita, che hanno sostenuto il lavoro di smistamento, rifornimento, promozione e vendita con una tenacia formidabile e una "cattiveria" commerciale che ha del prodigioso. Vedeste, ragazzi, le facce sorridenti e accattivanti di Cristina e compagnia, di Maddalena, di Giuliano e della sua futura consorte e quelle sotto sotto feroci, stringenti, impietose, ma anche dolci della Paola, Alessandra, Luigi, Angelo, Mario, Viviana, Laura, Chiara e company, e quella, a tratti, tratti occasionali ma pesantissimi, del Piperno; un Piperno con la consueta classe, sceso dai piani alti della teorizzazione e ricerca tecnico-scientifica ai marciapiedi puzzolenti, ma vivi e animati del quotidiano. Sentite poi, ragazzi, i continui, ossessionanti, impietosi inviti all'acquisto della Pia, dell'Antonio e della Franca, di Gigliola con le due figliole, Alessandra e Alessia: "un uovo per la ricerca", "una dolce sorpresa per i vostri nipotini", "dai, portate un bell'uovo ai vostri piccoli", "un bell'uovo è una magnifica Pasqua"... e via con altre fantasiose e ingegnose trovate del genere...

Vedeste poi, ragazzi, alla fine, le "trattative" di sapore solo apparentemente

"basso-commerciale" dell'Antonio, dell'Aldo, Ambrogio e Giovanni, "forza, amici, siamo alla liquidazione di fondo magazzino: svendiamo! Paghi due, prendi tre, paghi tre, prendi cinque" e... (vedremo cosa ne dirà il vostro confessore!). Beh, alla fine però di uova ne abbiamo vendute veramente tante, 2400 (il Piperno era, in fondo, compostamente soddisfatto e, anche meno compostamente, ma sicuramente la Paola, Gigi, Cristina...).

In circa 480 ore abbiamo realizzato gli obiettivi preposti: una mezza borsa di studio... o un supporto per la ricerca, diffusione e promozione dell'Associazione ovvero, magari, uno stimolo concreto per capire ciò che potrebbe voler dire "lavoro" quotidiano dell'Associazione +Fe. Però, ecco, a dir la verità, di uova ne abbiamo rotte parecchie! Ce l'ha fatto rilevare, piuttosto sul serio e un po' impietosamente e senza mezzi termini... il Gigi. E' vero, la generosa e aperta azienda fornitrice ci ha riconosciuto un buon compenso sui rientri e sui rottami di fine campagna, permettendoci di non sbancare rovinosamente la già non florida cassa.

Sì, le abbiamo rotte, ma voi, provate a movimentare, al ritmo di pronta vendita al minuto ben duemilaquattrocento uova, talvolta fragilissime come quelle al latte, magari al sole di un sabato scottante al San Raffaele, senza un tetto di riparo; caricamento, scarico e dettaglio, in poche ore, in mezzo a nugoli di bambini golosastri, genitori riottosi, zii puntualizzanti, nonni e nonne lacrimose e morosi imbranati. Provateci, per favore e ci saprete dire...!

Sì, di uova ne abbiamo rotte parecchie! Ma, un momento, Gigi, chiarisci, di che uova parli? Perché a noi che rompevamo un po' le scatole ai papà, mamme, nonni, morose e morosi, bimbi piagnucolosi e vecchi cadenti, ci è venuto un dubbio. Di la verità, Gigi, il tuo è un rimprovero o un complimento?

Quelli di CUP/ONE
«carambola uova pasquali 2001»

Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro	
Registrazione	Tribunale di Monza N. 1245 del 19 marzo 1997
Edito da	Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro
Direzione e Redazione	Ospedale Nuovo S. Gerardo Tel. 039-2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Aldo Rossi
Segreteria	Antonietta Bon
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corti, 7

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite e-mail alla nostra Associazione, e le relative risposte fornite dal dr. Piperno o dai suoi collaboratori (D.ssa Vergani, D.ssa Trombini, D.ssa Salvioni, D.ssa Mariani, D.ssa Coregna).

D.: Durante un'indagine per sospetta emocromatosi a mio marito (età 37) sono stati rilevati i seguenti risultati:

Mutazione HLA-H C282Y = Presenza di Omozigosi

Mutazione HLA-H H63D = Assente

Ferro totale (50-150) = 218

Ferritina (30-400) = 668

Proteine totali (6,4-8,0) = 8,3

Transferrina (200-374) = 178

Vi sarei grata se, in base ai dati sopra riportati, poteste dirmi qualcosa di specifico su come affrontare la malattia e soprattutto il suo grado di gravità. Dai vostri articoli ho anche appreso che uno dei problemi a cui la malattia può portare è l'infertilità. Vi sarei grata se poteste dirmi il grado di incidenza e soprattutto se si tratta di infertilità permanente oppure solo legata al periodo critico della malattia, ovvero se una volta svuotati i depositi di ferro è possibile tornare alla normalità.

R.: Gentile Signora, gli esami da lei riportati indicano inequivocabilmente che suo marito è affetto da quella malattia ereditaria che va sotto il nome di emocromatosi. Presenta infatti la mutazione classica (quella denominata C282Y) in omozigosi. Vuol dire che ha ereditato questo difetto sia dal padre che dalla madre, che sono o erano portatori della malattia. Lo stato di portatore è quasi sempre indistinguibile dal soggetto normale e non comporta in genere problemi particolari. I valori di sideremia, percentuale di saturazione della transferrina e della ferritina di suo marito, sono adeguati alla situazione genetica e dimostrano la presenza di un sovraccarico di ferro di entità significativa, ma ancora entro limiti che in genere non comportano alcuna complicanza. Per tale ragione non è necessario proporre l'esecuzione della biopsia epatica. Da ciò si può dedurre che nel caso di suo marito è poco probabile che la malattia possa essere la causa di infertilità, che non ho capito se è presente o se è solo temuta; nell'emocromatosi l'infertilità è dovuta allo sviluppo di un'ipofunzione delle gonadi (testicoli) che è facilmente valutabile con degli esami ormonali (testosterone, LH e FSH). Il danno è permanente solo nei quadri più avanzati ed è comunque pos-

sibile intervenire con terapie, se necessarie. Anche le altre complicanze (diabete, cardiopatia) compaiono in presenza di un sovraccarico più rilevante; comunque sono facilmente valutabili con gli esami del sangue (glicemia) o con un'ecocardiografia. Una sola complicanza, l'artropatia può comparire in fase precoce: si tratta in genere di dolori articolari alle dita delle mani o altrove con segni di tipo artrite/artrosico. È comunque essenziale iniziare la terapia per rimuovere il ferro in eccesso. Ciò è fattibile mediante salassi regolari (uno alla settimana) fino al raggiungimento di valori di ferritina sotto i 50 ng/ml e una percentuale di saturazione sotto il 50%, con controlli regolari dell'emocromo nel corso della terapia. Essendo la malattia ereditaria, è opportuno che tutti i familiari di primo grado, ed in particolare i fratelli o le sorelle, eseguano l'indagine molecolare e gli esami indicatori dello stato del ferro (sideremia, transferrina e ferritina).

D.: Vorrei sapere fino a quale valore di ferritina sierica è utile arrivare in un paziente con emosiderosi secondaria a epatopatia cronica/cirrosi da epatite C. Il valore di 200 può essere un traguardo accettabile o si deve ridurre ancora? Nei soggetti con emocromatosi qual è il valore di mantenimento della ferritina e della saturazione?

R.: Suppongo che lei parli di epatite cronica/cirrosi di origine virale o alcolica con sovraccarico di ferro secondario (esclusa la presenza di difetti genetici del gene dell'emocromatosi?). In questi casi il valore di ferritina può sovrastimare il reale sovraccarico di ferro e suggerire la presenza di accumuli di ferro nel fegato che in realtà non ci sono. Sarebbe quindi opportuno sapere se nella biopsia epatica erano segnalati depositi di emosiderina e in che entità. Nell'emocromatosi l'obiettivo da raggiungere e da mantenere è intorno ai 50 ng/ml per la ferritina con una saturazione della transferrina <50%. La salassoterapia nelle epatiti croniche è giustificata dal fatto che sembra migliorare la risposta alla terapia antivirale. Tuttavia i dati disponibili non sono conclusivi in tal senso. Nelle epatiti la terapia è stata e viene condotta fino alla ferrodeplezione completa e cioè fino al raggiungimento dei valori suddetti. Resta ancora da stabilire se questo approccio, che teoricamente potrebbe essere vantaggioso (riduce l'effetto tossico del ferro), migliori effettivamente l'andamento della malattia.

D.: Sono affetto da emocromatosi ereditaria ed ho 31 anni. Da circa due anni mi sottopongo a salassoterapia una volta ogni due mesi. Vorrei sapere se posso assumere vitamina C attraverso integratori (tipo cebion) e se sì con che modalità e dosaggi. Vi ringrazio della cortese attenzione.

R.: Per la vitamina C non c'è problema, meglio comunque lontano dai pasti (la vitamina C aumenta l'assorbimento del ferro alimentare). Non capisco invece il perché di una salassoterapia così blanda a meno che non sia già arrivato alla ferrodeplezione (ferritina <50, % di saturazione della transferrina <50%).

D.: Ho fatto gli esami del sangue ed il valore della ferritina era 2 mg/ml. Sono una ragazza di 23 anni. Cosa significa un valore così basso? Cosa può succedere nel caso non mi curassi per reintegrarla nei valori? A che cosa è dovuto questo valore?

R.: Un valore di ferritina così basso indica l'assenza dei depositi di ferro. Non essendo disponibili gli altri esami (emocromo, sideremia e transferrina) non è possibile dire se si tratta solo di una carenza dei depositi oppure di una carenza di ferro più importante associata ad un'anemia. La carenza di ferro è un fenomeno molto comune nelle donne in età fertile ed è generalmente dovuto alle difficoltà di equilibrare in modo completo le perdite dovute al flusso mestruale. La decisione di reintegrare il ferro è correlata ai disturbi e al possibile rischio di sviluppare nel tempo una vera anemia. Infine è sempre importante chiarirsi le idee sulle cause che hanno condotto allo sviluppo di uno stato ferrocarenziale. Ne parli con il medico ed eventualmente consulti uno specialista ematologo. Se lei abita in zona può riferirsi all'ambulatorio del metabolismo del ferro presso l'Ospedale San Gerardo di Monza.

www.emocromatosi.it

- L'unico sito italiano dedicato all'emocromatosi.
- Visitatori dal 1° gennaio 2000: oltre 2000.
- Richieste di informazioni via e-mail: 27.
- Termini più ricercati per arrivare al sito:

- emocromatosi	- sideremia
- ferro	- ferritina
- cirrosi	- epatite
- salassoterapia	- transferrina
- Presente nei più importanti motori di ricerca:

- Virgilio	- Arianna
- Altavista	- Excite
- Link diretto nel sito di Telethon.