

L'emocromatosi nel 2002

Definizione

L'emocromatosi è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo accumulo di ferro nell'organismo. Si riconoscono oggi quattro forme ereditarie di emocromatosi, tre di esse sono a trasmissione autosomica recessiva e una dominante. La forma più comune (emocromatosi tipo 1), è dovuta a mutazioni del gene *HFE* situato sul cromosoma 6p. Le altre tre forme sono rare: l'emocromatosi giovanile (emocromatosi tipo 2), il cui gene, non ancora identificato, è sito sul cromosoma 1, una forma di emocromatosi dell'adulto (emocromatosi tipo 3), recentemente identificata, determinata da mutazioni del gene del recettore 2 della transferrina (*TfR2*), sito sul cromosoma 7 e, infine, una forma dominante (emocromatosi tipo 4) dovuta a mutazioni del gene denominato *IREG1* o ferroportina, sito sul cromosoma 2. È possibile che esista almeno un'altra forma ereditaria di emocromatosi distinta da queste. Esistono poi altre forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinate che vanno distinte dall'emocromatosi, ma che conducono a complicanze cliniche simili: il sovraccarico di ferro da eritropoiesi inefficace nelle sindromi talassemiche, nell'anemia sideroblastica congenita e nelle anemie diseritropoietiche ereditarie; il sovraccarico di ferro da deficit ereditario di ceruloplasmina e transferrina. Infine esistono forme di sovraccarico di ferro acquisite o che richiedono la compresenza di fattori genetici e acquisiti per rendersi manifeste. La **tabella 1** riporta le condizioni oggi note che determinano o si associano allo sviluppo di un sovraccarico di ferro.

Sebbene la maggior parte dei dati relativi alla clinica, alla diagnosi e alla terapia dell'emocromatosi siano desunti dagli studi sull'emocromatosi classica (tipo 1), in considerazione della sua maggior conoscenza e frequenza, buona parte di questi dati può essere applicata anche alle altre forme di emocromatosi.

Clinica

L'emocromatosi classica (tipo 1) è una malattia **a) relativamente comune** la cui frequenza nelle popolazioni di origine nord europea varia da 1 a 3 casi su 1000 individui; **b) con elevata morbilità** (se non diagnosticata e trattata in tempo

conduce allo sviluppo di gravi danni a carico di vari organi: cirrosi epatica, diabete mellito, cardiopatia, ipogonadismo, artropatia); **c) potenzialmente mortale** (in genere per epatocarcinoma e insufficienza cardiaca); **d) prevenibile** (la diagnosi e la terapia precoce impedisce lo sviluppo delle complicanze e conferisce una normale aspettativa ai pazienti). Le altre forme di emocromatosi sono come già detto più rare, ma presentano quadri clinici simili all'emocromatosi classica, a parte l'emocromatosi giovanile che si manifesta, in genere, prima dei trent'anni e con complicanze più severe soprattutto a carico dell'asse ipofisi-gonadi (impotenza ed infertilità) e del cuore (cardiopatia dilatativa e scompenso cardiaco).

Diagnosi

L'obiettivo è quello di identificare soggetti affetti prima che si sviluppino i danni conseguenti all'accumulo di ferro. La diagnosi di emocromatosi è semplice e si basa su **e) test biochimici**: saturazione della transferrina e ferritina e su **f) test genetici**: analisi molecolare del gene *HFE* o di altri geni.

È importante ricordare che l'emocromatosi non dovrebbe essere diagnosticata od esclusa solo sulla base del risultato del test genetico. Questa considerazione si basa sulla dimostrata **esistenza** di individui con condizione genetica a rischio senza espressione di sovraccarico di ferro e di forme di emocromatosi non correlate al gene *HFE* alcune delle quali ancora non definibili dal punto di vista genetico. Nell'iter diagnostico dell'emocromatosi è spesso necessaria la conoscenza delle altre cause di sovraccarico di ferro (tabella 1) per condurre un'adeguata anamnesi e gli esami opportuni per la diagnosi specifica.

Terapia

La terapia consiste nel rimuovere il ferro in eccesso fino a raggiungere la ferroplesione (assenza di depositi di ferro) o la normalizzazione dei depositi di ferro. Essa consiste nel **g) Salasso terapeutico**, che è il modo più semplice e più efficace per eliminare il ferro accumulato, oppure in casi particolari nella **h) Terapia ferrochelante** che prevede l'uso della desferrioxamina (Desferal®).

La maggior complessità di questo tipo di

terapia e la sua minor efficacia limita il suo utilizzo a situazioni specifiche in cui esiste una controindicazione assoluta alla salassoterapia (anemia associata all'emocromatosi, cardiopatia, cirrosi di grado avanzato). L'uso di chelanti per via orale come il deferiprone (Ferriprox®) è ancora da considerarsi sperimentale nell'emocromatosi.

Lo screening

Alcune caratteristiche fanno dell'emocromatosi classica (tipo 1) un possibile candidato per lo screening di massa:

1. La prevalenza: l'emocromatosi è relativamente comune.
2. L'elevata morbilità associata all'emocromatosi.
3. L'efficacia della terapia in termini di prevenzione e miglioramento del quadro clinico.
4. L'accuratezza dei test di screening.
5. L'efficacia dello screening: la diagnosi precoce e la terapia sono vantaggiose in termini di salute e costo-beneficio rispetto al trattamento di pazienti dopo lo sviluppo di segni e sintomi clinici.

Il vantaggio di uno screening di massa per l'emocromatosi è strettamente dipendente da due fattori principali: 1) la **prevalenza** della malattia che dovrebbe essere non inferiore ad 1 caso su 500 abitanti e 2) la **penetranza** della malattia, cioè la **percentuale di soggetti che, se non trattati, svilupperanno le complicanze della malattia**.

La **prevalenza** della malattia varia, nelle diverse popolazioni di origine caucasica, da 1 caso su 100 abitanti in Irlanda ad 1 su 400 in Francia. In Italia, la prevalenza della malattia è soggetta ad ampie differenze tra le popolazioni di origine nordica, in cui la prevalenza è più alta (1 caso su 500 abitanti), e centro-meridionale (probabilmente meno di un caso su 2000). Per tale ragione, non è a nostro avviso proponibile uno screening di massa in Italia. Tuttavia le caratteristiche della malattia giustificano lo sviluppo di programmi di informazione e di educazione sia tra i medici di base che nella popolazione in generale per intensificare la diagnosi precoce della malattia.

La **penetranza** della malattia viene calcolata attorno al 50%, valore che giustifica comunque programmi volti alla diagnosi precoce della malattia.

Dr. Alberto Piperno

Tabella 1. Cause di sovraccarico di ferro e criteri diagnostici

Definizioni	Cause	Commenti
Emocromatosi HFE-correlata	Omozigosi C282Y Eterozigosi composta: C2826Y/H63D C282Y/altre mutazioni Omozigosi H63D	L'omozigosi C282Y ha espressione variabile, il genotipo C282Y/H63D e H63D omozigote hanno espressione lieve e bassa penetranza
Emocromatosi Non-HFE-correlata Forma giovanile Forma adulta	cromosoma 1q gene TFR2; ferroportina; altri?	Mutazioni private
Altre forme ereditarie Aceruloplasminemia Ipotransferrinemia congenita	mutazione gene ceruloplasmina mutazione gene transferrina?	Ceruloplasmina o transferrina indosabili o quasi nel plasma
Altre forme a genesi mista Sovraccarico di ferro di tipo africano Emocromatosi perinatale	fattori genetici e acquisiti (ignota)	
Sovraccarico di ferro secondario Anemie con eritropoiesi inefficace	talassemia, anemia sideroblastica e diseritropoietica congenita	
Altre anemie emolitiche	deficit di PK, sferocitosi...	
Trasfusioni	Talassemia, anemia aplastica	
Somministrazione di ferro parenterale	Terapie inadeguate	
Epatopatie croniche	HCV, HBV, alcool, cirrosi, PCT...	
Sindrome dismetabolica	Insulino-resistenza?	

Legenda

HFE: gene responsabile dell'emocromatosi tipo 1

Tfr2 (recettore 2 della transferrina): gene responsabile dell'emocromatosi tipo 3

Hb: emoglobina

PK: piruvato kinasi

HCV e HBV: virus dell'epatite C e B rispettivamente

PCT: porfiria cutanea tarda

Attività dell'Associazione Raccolta fondi per il progetto di screening in Brianza

Uova pasquali

Anche quest'anno, forti del successo 2001, sarà riproposto l'allestimento dei banchi vendita delle uova di cioccolato durante il periodo pasquale.

Vogliamo anche sottolineare il favore con cui i nostri banchi di vendita sono stati accolti ovunque, probabilmente anche per l'eccezionale bontà delle nostre uova!

Per il momento gli Ospedali che hanno dato la loro disponibilità sono:

Ospedale Bassini (23 e 24 marzo)

Ospedale S. Gerardo

(19, 20, 23 e 24 marzo)

Istituto dei Tumori (16 e 17 marzo).

Se sei disponibile ad offrire anche qualche ora del tuo tempo presso i banchetti che verranno allestiti, puoi contattare il seguente numero telefonico 039 2333622 dalle ore 9,00 alle ore 17,00. Può essere un'esperienza che ti permetterà di conoscere altre persone che fanno parte della tua Associazione e trascorrere qualche ora in modo diverso, il tutto con molta simpatia e un pizzico di divertimento.

Se non puoi, contiamo almeno nella promozione utile alla vendita di uova presso amici e conoscenti.

Spettacolo musicale

Segnaliamo che l'organizzazione Maori di Milano, con il patrocinio della nostra associazione, ha allestito lo spettacolo «Mi ritorni in mente» con il complesso 10 HP, i più bei successi di Lucio Battisti. Esibizione presso il teatro San Luigi a Concorezzo, via Manzoni 17, nella serata del 10 aprile p.v. I biglietti possono essere acquistati direttamente presso la stessa organizzazione telefonando al numero 02 48300260 (posto unico Euro 21,00), che provvederà anche a consegnarli direttamente a casa oppure a farli trovare al botteghino del teatro.

**Aiutiamo l'Associazione
a mantenere e migliorare
i propri servizi
e ad aumentare il sostegno
che fornisce
alle persone malate.**

**Renditi disponibile
per le iniziative dell'Associazione.
Telefona allo 039 2333220
al mercoledì mattina ore 10-12
(risponde il signor Donati),
oppure tutte le mattine allo 039 2333622
(rispondono le dott.sse Arosio e Mauri)**

Against all odds (Contro ogni probabilità)

Ci scuseranno gli appassionati di cinema se prendiamo in prestito il titolo di un film (Kris Kristofferson e Barbara Streisand, indimenticabile colonna sonora di Phil Collins), ma la cena del gruppo +Fe, tenutasi lo scorso 13 dicembre 2001, è stata degna di un copione da grande schermo.

La cronaca, in sintesi: giovedì 13 dicembre si era presentato, sin dalle prime luci dell'alba, come una stupenda giornata d'inverno, con cielo limpido e aria frizzante.

Tutto il giorno, fino al pomeriggio inoltrato, sembrava seguire questo prologo, lasciandoci assai fiduciosi nell'approssimarsi dell'evento: la cena di ferro!

Ma, verso le 17, le prime nubi provenienti da est si addensavano sui cieli lombardi, foriere di oscuri presagi meteorologici: nel breve volgere di un istante (o, almeno, così è parso ai più)... una tempesta di neve!!

Alle ore 18 l' hinterland milanese si era già trasformato nel mondo di Zanna Bianca, con l'impressione di veder spuntare, da un momento all'altro, slitte coi cani ed esploratori d'altri tempi.

La circolazione stradale, che notoriamente a quell'ora è particolarmente scorrevole (sic!), impazzita sfuggiva al controllo di ogni elementare regola, comprese quelle fisiche sulla cinetica. L'ambiente caotico favoriva la disputa tra automobilisti, colpa anche di vecchie ruggini...

Macchine come coriandoli portati dalla casualità, impossibilitate a seguire la benché minima volontà umana; uomini come pedine di un gioco dell'oca, tre passi in avanti e due indietro.

Su questo sfondo si ricollocava, con prospettive del tutto nuove, la cena sepradetta e non v'è dubbio che per raggiungere il luogo prescelto (ristorante "Le Mollette" di Muggiò. A proposito, grazie a tutto il personale!) ci voleva proprio... una volontà di ferro!

Pochi indomiti e temerari, pur consci del fatto che riuscire nell'impresa era dura come il ferro, si sono avventurati sul

percorso, ove ogni cavalcavia, rotonda, stop o semaforo era di colpo diventato un ostacolo di immane portata, come in una nuova saga di Tomb Raider.

Ma, come si sa, bisogna battere il ferro finché è caldo, per cui... avanti tutta!

Chi scrive ha provato l'esperienza di impiegare 4 ore e mezza per fare 4 km, ma ognuno dei presenti ha conquistato la propria medaglia al merito, la meritatissima Croce di Ferro al Valore.

Alfine solo circa 20 intrepidi (o incoscienti??) si sono ritrovati al desco, seppur con tempi assai diversi: chi è arrivato alle 7 di sera (pare fosse partito subito dopo pranzo), chi alle 8, chi alle 9, chi alle 10 (quelli usciti di casa alle 6), chi ancor dopo. Pare (ma la notizia attende ancora conferma dalla Redazione di «Chi l'ha visto?») che qualcuno sia arrivato alle 3 del pomeriggio del 20 dicembre.

Si mormora di un ragioniere di Carate Brianza che ha dovuto annullare le va-

canze natalizie a Cortina perché stava ancora tornando a casa da Muggiò, dopo aver trovato chiuso il 25 dicembre, alle 6 del mattino. Tant'è.

Danze, canti e balli (grazie ai musicanti!) hanno subito fatto scordare le peripezie necessarie a raggiungere l'agognata meta. Alfine la torta, degno suggello di altrettanto degna serata, che, ahimè, non nascondeva alcuna lima... ma era buonissima!

Ma se è vero, com'è vero, che «è il fegato che traccia il solco, ma è il ferro che lo difende» (almeno così mi pare...), non possiamo che concludere con l'orgoglio di una serata, a tratti irresistibile, che aspetta solo un degno «replay».

Il luogo e la data sono ancora da decidere, ma di una cosa siamo certi: sarà un'altra indimenticabile serata tra persone unite da una vera amicizia... di ferro!

Claudio Mariani



A proposito di detrazioni...

Le erogazioni alla nostra Associazione, effettuate da privati cittadini, danno luogo ad una detrazione di imposta del 19% su una cifra massima di L. 4.000.000 ai sensi dell'art. 13 bis del D.P.R. 917/86, come introdotto dall'art. 13 D.Lgs.

460/97. Vale a dire che su un possibile versamento di L. 1.000.000 è possibile detrarre L. 190.000 dalle imposte dovute in base alla dichiarazione dei redditi: modello 730/2002 c/o Unico 2002.

Per usufruire della agevolazione

è sufficiente conservare l'attestazione del versamento effettuato, oppure richiedere alla Associazione il rilascio di una ricevuta. In questo caso si raccomanda di comunicare con esattezza i dati anagrafici completi e l'importo totale per la verifica.

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite e-mail alla nostra Associazione e le relative risposte fornite dallo staff medico guidato dal dr. A. Piperno

D.: Da inizio anno ho scoperto, dopo una serie di esami e biopsia al fegato, di avere l'emocromatosi (per fortuna prima di causare gravi danni).

Mi sono sottoposto a febbraio a tre cicli di salassoterapia ripetuta per altre tre sedute in ottobre.

Essendo iscritto all'associazione, ho ricevuto a casa la rivista informativa dove ho letto che la prima terapia da praticare consiste nella dieta. Dove sono in cura invece non è stata data molta importanza all'alimentazione.

Ora sono un po' confuso. Potete chiarirmi le idee ed eventualmente indicare una dieta idonea che in ogni caso penso non faccia male, magari riesco a dilatare i tempi tra un salasso e l'altro.

Inoltre ho letto dell'esenzione, cosa devo fare per ottenerla?

R.: Attenzione a non confondere le diverse forme di sovraccarico di ferro.

Esistono: a) forme di emocromatosi ereditaria in cui la causa del sovraccarico di ferro è un difetto primitivo nella regolazione dell'assorbimento del ferro; b) forme di sovraccarico di ferro associate ad alterazioni metaboliche come obesità, aumento dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi), diabete, ipertensione arteriosa.

L'approccio terapeutico cambia nelle due condizioni, perché diversa è la causa che porta al sovraccarico di ferro. Nelle forme di emocromatosi ereditaria la terapia primaria è la rimozione del ferro in eccesso con i salassi (o in casi specifici con farmaci); la dieta è un aiuto, ma non è così rilevante.

In queste forme di emocromatosi è sempre comunque utile ridurre l'introito di alcoolici (se esiste) e di alimenti carnei (non è necessario diventare vegetariani!).

Nel sovraccarico di ferro associato ad alterazioni metaboliche si consiglia la dieta come primo approccio e in seconda istanza i salassi. La dieta (ipocalorica e ipolipidica) è molto utile perché migliora tutte quelle alterazioni metaboliche che, in questi casi, partecipano allo sviluppo dell'accumulo di ferro con meccanismi ancora imprecisati. Spero di averle chiarito le idee.

Per l'esenzione bisogna farsi fare dal medico specialista la richiesta da presentare all'ASL che dichiara che lei è affetto da emocromatosi ereditaria, malattia che rientra nell'elenco delle

Malattie rare (DL 124 del 24-4-98), codice di esenzione RCG100, e quindi esente per le prestazioni inerenti la patologia (D. 18-5-2001 n. 279).

D.: Ho letto che l'assorbimento del ferro avviene essenzialmente in certe zone dell'intestino e gradirei sapere se per caso (come nella cura di una diversa patologia quale l'obesità) si sia provato a ridurre chirurgicamente il tratto intestinale più sensibile all'assorbimento del ferro per contrastare il fenomeno. La dieta può influire in maniera sostanziale sul controllo della malattia?

Esistono studi sull'accoppiamento di principi nutritivi che favorisca/inibisca il fenomeno dell'assorbimento del ferro?

R.: L'assorbimento avviene a livello del duodeno-digiuno. Non c'è ragione di intervenire così drasticamente. Troppi sono gli effetti collaterali e potenzialmente peggiori della malattia che è invece molto ben controllabile con i salassi periodici, soprattutto quando è in fase iniziale.

La dieta può influire in parte sull'espressione della malattia. Persone che mangiano molta carne (vedi per esempio australiani) possono avere un'espressione più severa della malattia (maggiore accumulo di ferro). Tuttavia non c'è una prova che dimostri in modo non equivoco l'influenza della dieta sulla malattia. È più probabile che esistano altri fattori genetici in grado di modulare l'espressione dell'emocromatosi. Nella fase di terapia, la dieta non serve a niente. L'unica cosa importante è ridurre l'apporto alcolico al minimo per il noto effetto sinergico del ferro e dell'alcool nello sviluppo del danno epatico, evitando eccessive quantità di grassi animali.

Comunque, se proprio uno volesse, una dieta più ricca di vegetali e meno di carne riduce la quantità di ferro biodisponibile per l'assorbimento, ma l'efficacia è limitata. Consideri che la quantità di ferro che si assorbe ogni giorno è di 1 mg a fronte delle migliaia di mg di ferro accumulati nei pazienti con emocromatosi.

Le sostanze che favoriscono l'assorbimento di ferro sono gli acidi (ascorbico, citrico, ecc...), quelli che lo inibiscono sono i fitati, polifenoli e tannini presenti in alcuni alimenti. Se fa un giro sugli argomenti nel sito, può trovare altre informazioni.

Ora parliamo di soldi...

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti fino al 31 dicembre 2001 dai signori:

Valperta Angela, Sesto S. G.
 Cesana Vittoriano, Carate B.
 Tognacca Nazarena, Seregno
 Brivio Mario, Monza
 Meani Asvero, Brugherio
 Bellotti Ezio, Cabiato
 Baga Giovanni, Milano
 Perego Adalberto, Monza
 Varisco Luigi, Monza
 Minotti Cesare, Meda
 Cesana Alessandro, Carate B.
 Villa Fausta, Macherio
 Gastaldi Alfonso, Novara
 Fumagalli Cesare, Casatenovo
 Tasso Bruna, Desio
 Todisco Alfredo, Varese
 Rossetti Carlo, Cologno M.
 Zavaglia Vincenzo, Bresso
 Negri Antonio
 Colombo Elio, Verano Brianza
 Mascherpa Dario, Rozzano
 Venturini Giovanni, Brignano
 Colombo Carlo, Giussano

Cazzaniga M. Luisa, Sovico
 Monguzzi Guglielmina, Lissone
 Parravici Luigi, Verano Brianza
 Pasquale Pina, Camogli
 Famiglia Donati, Monza
 Trasporti Pubblici Monzesi
 Expopack srl, Villasanta
 Donghi Pier Carlo, Bresso
 Pozzi Luigi, Novara
 Riva Salvatore-Opreni, Monza

Lumaca Anna, Monza
 Cesana Franco, Carate B.
 Arenzi Angelo, Peschiera B.
 Meroni Valentino, Monza
 Mariani Arnaldo, Lissone
 Malegori Cristiano, Monza
 Rizzi Franco, Carate Brianza
 Tedesco Bruno, Monza
 Meroni Giovanni, Cinisello B.
 Spada Roberto, Monza

Isella Angela, Veduggio
 Gallabati Lorenzo, Meda
 Camesasca Renato, Monza
 Fumagalli Cesare, Casatenovo
 Varisco Luigi, Monza
 Rottoli Leonardo, Bergamo
 Pittaluga Domenico, Monza
 Sirtori Giuseppe, Monza
 Lostrangio Domenico, Monza
 Ortale Marcello, Campomorone

Ha già provveduto a versare il contributo annuale?

Bollettino di CC postale: 37937208
Bonifico bancario:
IntesaBci - Cariplo-Monza c/c 31380/1
Codice Banca 30609.2 Cab 20407.3

+Fe	
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 Corbi, 7 Machero