

L'emocromatosi nel 2002

Completiamo con questo articolo l'aggiornamento dei criteri per la diagnosi e la terapia dell'emocromatosi, le cui parti precedenti sono state riportate sui numeri 21 e 22 del notiziario ai quali si rimanda. Queste informazioni, nel loro insieme, andranno a far parte di un opuscolo dal titolo «Linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'emocromatosi» edito ad opera dell'Associazione e che sarà disponibile tra qualche mese.

Studio familiare e definizione del danno d'organo correlato alla malattia

Una volta posta diagnosi di emocromatosi è essenziale lo studio familiare e, in casi selezionati, lo studio dei danni d'organo correlati alla malattia (vedi tabella 5).

a) **Studio familiare.** Nell'emocromatosi ereditaria di tipo 1, poiché la malattia è autosomica recessiva (si manifesta cioè quando il difetto genetico è trasmesso sia dal padre che dalla madre), il

rischio di malattia è maggiore nei fratelli che nei figli del malato; tuttavia, data la possibilità di matrimoni con persone a loro volta affette o portatrici di un difetto genetico (eterozigoti) l'analisi nei figli è più che giustificata. In ogni caso sarebbe consigliabile estendere l'analisi degli indici del ferro a tutti i famigliari. Lo studio familiare prevede in prima istanza l'esecuzione degli indici del ferro (percentuale di saturazione della transferrina e ferritina sierica) e del test molecolare per il gene *HFE*. Nel caso d'identificazione di nuovi soggetti affetti, si riproduce l'iter diagnostico previsto nei probandi (soggetti affetti).

Nelle altre forme di emocromatosi (non legate al gene *HFE*), lo studio familiare (che dovrebbe comprendere tutti i famigliari di 1° grado) si basa prevalentemente sugli esami biochimici (sideremia, transferrina e ferritina) e, qualora sia stato identificato il difetto genetico, si può ricorrere all'analisi molecolare. Diversamente dalle altre forme di emocromatosi, nell'emocromatosi di un tipo 4, legata a difetti del gene della *ferroportina*, l'eredità è di tipo dominante ed è quindi facile trovare persone affette in tutte le generazioni.

b) **Studio dei danni d'organo.** Studi recenti hanno messo in evidenza che per valori di ferritina sierica inferiori a 1000 µg/L, in presenza di transaminasi normali, non c'è rischio di cirrosi epatica (a meno che non coesista un introito elevato di alcool o una coinfezione dei virus epatici), rendendo praticamente inutile, in questi casi, la biopsia epatica. Poiché nell'emocromatosi dell'adulto le altre complicanze, esclusa l'artropatia, sono in genere presenti solo nelle fasi più avanzate di malattia, non è necessario ricorrere con sistematicità alla valutazione approfondita delle complicanze nei soggetti in fase precoce, a meno che non esistano dei sintomi o segni che possano suggerirle. La *tabella 5* riassume le indicazioni da seguire nei pazienti in relazione al loro status clinico, indicazioni che possono comunque essere modificate in presenza di situazioni particolari. Nell'emocromatosi giovanile il danno cardiaco e gonadico (deficit di produzione degli ormoni da cui dipende lo sviluppo sessuale), può precedere il danno epatico, per cui, in tal caso, il protocollo diagnostico deve comprendere la valutazione di tutte le possibili complicanze.

segue in 2° pagina

Informazioni generali sull'emocromatosi

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

Quale la causa - Principalmente ereditaria, si riconoscono oggi quattro forme di emocromatosi ereditaria: l'emocromatosi classica, *HFE* o tipo 1, la più comune, e forme più rare quali l'emocromatosi giovanile o tipo 2, l'emocromatosi tipo 3 e l'emocromatosi tipo 4 (rispettivamente da difetti del gene del Recettore 2 della Transferrina e della Ferroportina-1).

Sintomi più comuni - Stanchezza, dolori articolari (prevalentemente le mani), alterazioni del ritmo cardiaco, dolore addominale. Sono comunque sintomi aspecifici e spesso compaiono tardivamente.

Complicanze più comuni - Fibrosi e cirrosi epatica, cardiopatia (scompenso e aritmie), diabete, artrite, alterazioni ormonali (impotenza, infertilità, ipotiroidismo).

Esami richiesti per la diagnosi - Indici del metabolismo del ferro:

sideremia, transferrina (per calcolare la percentuale di saturazione della transferrina), ferritina e test genetico.

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

Terapia

Scopo della terapia nei pazienti affetti da emocromatosi è di rimuovere il deposito di ferro in eccesso dall'organismo. Questo obiettivo viene raggiunto mediante la rimozione periodica di sangue (salasso terapia). L'organismo, per ricostruire i globuli rossi persi ad ogni salasso, utilizzerà così, di volta in volta, parte del ferro depositato nell'organismo. La terapia prevede una fase iniziale in cui si mira al raggiungimento della ferrodiplozione (cioè a rimuovere completamente il ferro in eccesso) e una fase di mantenimento che mira a mantenere i depositi di ferro nell'organismo nello stato di normalità raggiunta con la fase iniziale.

a) **Fase iniziale.** Il regime terapeutico iniziale prevede la rimozione di un'unità di sangue (circa 400 ml nell'uomo e 350 ml nella donna) alla settimana; ogni ml di sangue intero rimosso corrisponde a circa 0,5 mg di ferro rimosso. Questo regime terapeutico standard può essere comunque ridotto per frequenza o entità dei salassi nei casi diagnosticati in fase iniziale in cui il regime può essere adattato al singolo individuo. Si suggerisce di iniziare la terapia per valori di ferritina > 200 µg/L nella donna e > 300 µg/L nell'uomo. Per valori di ferritina inferiori il soggetto potrebbe essere proposto come donatore di sangue, una volta che le disposizioni nazionali per i centri trasfusionali permettano le donazioni ai soggetti affetti da emocromatosi, come avviene in altri paesi nel mondo. Durante la terapia vanno controllati regolarmente i valori di ferritina, di percentuale di saturazione della transferrina e dell'e-

mocromo con una frequenza variabile ogni 4 o 8 salassi a seconda dell'entità del sovraccarico, per evitare lo sviluppo di un'anemizzazione, possibile soprattutto nei casi con minor sovraccarico di ferro. La ferrodiplozione viene definita quando i valori di ferritina sono inferiori a 50 µg/L e la percentuale di saturazione della transferrina inferiore al 50%; alcuni autori tuttavia suggeriscono valori più bassi fino ad indurre una lieve anemia. Nell'emocromatosi di tipo 4 va applicato un protocollo a minore frequenza e entità di prelievo. Questi pazienti, infatti, possono tollerare male la terapia e sviluppare un'anemizzazione anche nelle fasi precoci del trattamento che va quindi adattato alla singola persona. In alcuni casi specifici (cirrosi epatica con deficit di sintesi epatica) si può ricorrere alla salassoterapia con reinfusione del plasma o all'eritrocitoferesi (procedura con cui vengono rimossi dal torrente circolatorio solo i globuli rossi risparmiando così il plasma e le altre cellule del sangue). La reinfusione con plasma o derivati o con semplice glucosata al 5%, può essere proposta (previa valutazione della riserva cardiaca) anche nei soggetti con iniziale cardiopatia. L'uso di eritropoietina (molecola che stimola la produzione dei globuli rossi) in supporto alla salassoterapia è proponibile nei casi di associazione con forme di anemia quali per esempio la β-talassemia, assai comune in Italia. Tale procedura non è però prevista nelle condizioni di prescrivibilità del farmaco. Si tratta, comunque, di situazioni rare da valutare caso per caso.

b) **Fase di mantenimento.** Una volta

raggiunta la ferrodiplozione il paziente viene inserito in un regime terapeutico che prevede la rimozione di un'unità di sangue con una frequenza variabile, a seconda delle caratteristiche di ciascun individuo (in genere ogni 2-3 mesi). In questa fase il soggetto potrebbe essere nuovamente proposto come donatore di sangue (vedi sopra).

c) **Terapie alternative ai salassi.** Nei rari casi di emocromatosi in cui non è possibile ricorrere alla salassoterapia (cardiopatia, cirrosi di grado avanzato, anemia associata) ci si può avvalere dei chelanti del ferro. La desferioxamina (Desferal) è il farmaco più consolidato nell'uso, ma non è efficace per via orale. Esso viene somministrato mediante pompa infusoriale per via sottocutanea alle dosi di 20-40 mg/kg/die per infusione continua, come avviene per pazienti affetti da talassemia major e intermedia. Un'altra modalità prevede l'infusione sottocutanea di 1000 mg di Desferal diluiti in 10 ml di soluzione, somministrati sottocute in 10 minuti due volte al giorno. Questa modalità di somministrazione, già sperimentata nei pazienti con sovraccarico di ferro trasfusionale (talassemia major), ma non in quelli con emocromatosi, è risultata altrettanto efficace della via di somministrazione più tradizionale ed ha il vantaggio di evitare l'uso dell'infusore, spesso non accettato psicologicamente, in particolare dagli adulti.

Un altro chelante, il deferiprone (Ferriprox) è invece somministrabile per via orale (75 mg/kg/die), ma attualmente non autorizzato per i pazienti con emocromatosi.

dr. Alberto Piperno

Tabella 5. Screening delle complicanze nei pazienti identificati affetti da emocromatosi

Organo	Ferritina sierica < 1000 µg/L	Ferritina sierica > 1000 µg/L
Fegato	Esame obiettivo Transaminasi, Ecografia	Idem+Biopsia epatica, Gastroscopia
Pancreas	Glicemia basale	Profilo glicemico,fruttosomana, Emoglobina glicata, Peptide C ore 8-15
Cuore	Dato anamnestico, esame obiettivo, Elettrocardiogramma	Ecocardiografia, ECG (Holter)
Asse Ipofisi-gonadi	Dato anamnestico, esame obiettivo	Testosterone, LH, FSH, Test di stimolazione gonadica (eventuale)
Articolazioni	Dato anamnestico, esame obiettivo, Rx distrettuale in funzione sintomi	Idem+Rx mani, ginocchia o altro distretto in funzione dei sintomi

Attività dell'Associazione

L'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi «ONLUS» ha elargito nell'anno 2002 altre due borse di studio per sostenere l'attività di ricerca nell'ambito dell'emocromatosi, da svolgere presso il laboratorio di biologia molecolare afferente al centro per l'emocromatosi dell'Ospedale San Gerardo di Monza.

Le beneficiarie sono due dottoresse in biologia: la dr.ssa Viviana Mauri e la dr.ssa Laura Fossati.

Le due borse sono state conferite per completare l'indagine epidemiologica condotta nell'area della Val D'Ossola per definire la frequenza dei difetti genetici dell'emocromatosi in oltre 600 donatori della zona. I risultati di questo studio, di grande interesse scientifico, sono stati presentati alla riunione annuale dell'Associazione e al congresso europeo per lo studio delle malattie del fegato.

Ora parliamo di soldi...

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti fino al 17 agosto 2002 dai signori:

Orsi Maria Maddalena, Seveso
Bonacina Fausto, Meda
Fumagalli Onello, Carate B.
Panzeri Enrico, Veduggio
Mosconi Ambrogio, Monza
Fnp Cisl Brianza, Monza
Scuratti Giuseppe, Cinisello B.
Sirtori Giuseppe, Monza
Venturini Giovanni, Brignano A.
Motta Eugenia, Milano
Mora Mario, Romano di L.
Arnoldi Irene, Monza
Cioffi Silvana, Roma
Malegori Cristiano, Monza
Venturini Piera, Ciserano
Banterla Sandra, Albiate B.
Famigliari Paravano
Barbieri Livio, Tocco (VB)
Allevi Vincenzo, Monza
Andreotti Fedele, Verderio I.
La Man, Firenze
Viscardi Giulio, Campearada
Casati Antonio, Verano B.
Castellazzi Luisa, Monza
Casati Pierina Felicità, Monza
Opreni Mariarosita, Monza
Scarabelli Giuseppina, Cornate
Ricci Abo, Seregno
Opreni Andrea, Brugherio
Polliotto Roberto, Torino
Vasi Romano, Cormano
Malegori Cristiano, Monza
Endrici Fabio
Mascheroni Felicità, Meda
Villa Vincenzo, Burago M.
Venturini Piera, Ciserano
Perego Adalberto, Monza

Sala Paolo, Monza
Braghetto Giuliano, Albiate
Rosa Giuseppe, Crevoladossola
Barbieri Sergio, Tocco
Calandra Ruggero, Cinisello B.
Fumagalli Cesare, Casatenovo
Brivio Adriano, Monza
Banterla Sandra, Albiate B.
Scuratti Mario, Monza
Beretta Giuseppe, Cabiato
Valperta Angela, S. S. Giovanni
Ortale Marcello, Campomonte (GE)
De Ionna Francesco, Cinisello B.
Zardone Rodolfo, Triuggio
Baio Giuseppina, Giussano
Motta Eugenia, Milano
Bugo Maria, Triuggio
Camesasca Renato, Monza
Zavaglia Vincenzo, Bresso
Gianoli Daniela, Monza
Galbusera Cristiano
Atella Massimo G., Saltrio (VA)

Berardi Luca, Villasanta
Mottadelli Alfredo, Verano B.
Negri Fulvio, Brescia
P. Giampietro Beretta, Saronno
Galbiati Lorenzo, Meda
Donati Luigina, Monza
Donati Marco, Monza
Arienti Renato, Muggio
Rottoli Leonardo, Bergamo
Massignani Alberto, Trezzo Adda
Ballabio Luigi, Giussano
Di Francisca Leonardo, Brugherio
Panzeri Enrico, Veduggio
Barbieri Umberto, Lissone
Todesco Alfredo, Varese
Viscardi Giulio, Campearada
Pennati Lorenzo, Basiglio
Sirtori Giuseppe, Monza
Monguzzi Guglielmina, Lissone
Montanari Corrado Arturo, Fano
Baccaglio Gianclemente, Domodossola
M. Gabbini Emanuele, Arese

Printing Organization, Milano
Galbiati Piero, Lissone
Donati Angelo, Monza
Ferrari Giuliana, Monza
Boga Giovanni, Cesano M.
Sirimarco Antonio, Seregno
Soldano Giuseppe, Monza
Moscatelli Alessandro, Carate B.
Cazzaniga Luisa, Sovico
Arosio Lino, Biassono
Brivio Mario, Monza
Sirtori Giuseppe, Monza
Miggiano Luciano, Minervino (LC)
Poltronieri Benito, Domodossola
Gastaldi Alfonso, Novara
Magni Ettore, Cernusco Lombardone
Pozzi Luigi, Novara
Bonicelli Angela, Monza
In memoria di Valperta Angela:
Gruppo Pasini
Studio Tec. Cartaginense
Soc. Coop. La Matersana

**Ha già provveduto
a versare il contributo associativo?**

Bollettino di CC postale: 37937208
Bonifico bancario:
IntesaBci - Cariplo-Monza c/c 313801/36
Codice Banca 3069.2 Cab 20407.3

		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. 039-2033020 (mercoledì dalle 10 alle 12)	
Direttore Responsabile	Franco Rizzi	
Coordinatore di Redazione	Aldo Rossi	
Segreteria	Antonietta Bon	
Grafica	Aldo Parma	
Stampa	Tipografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corbi 7 Maccheto	

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.: Dopo un'esame del sangue mi è stata diagnosticata circa due mesi fa un'emocromatosi ereditaria (HFE mutazione H63D; eterozigote. I risultati di sideremia (ferro) sono i seguenti nell'anno 1999: 162; adesso (analisi due mesi fa): 193. Vorrei chiedere se questi risultati sono sufficienti per concludere che si ha a che fare con un sovraccarico di ferro, oppure occorrono altre analisi? Se sì, quali?

R.: Uno stato di eterozigosi per la mutazione H63D non vuol dire avere l'emocromatosi. I criteri per definire l'esistenza della malattia sono altri: saturazione della transferrina (rapporto sideremia e capacità ferro-legante della transferrina) e ferritina elevata, genotipo HFE compatibile. Nel caso l'analisi genetica non sia dirimente, come nel suo caso, si dovrebbe ricorrere alla conferma del sovraccarico di ferro nel fegato mediante biopsia epatica o esami alternativi (SQUID). Se scorre nel sito troverà sicuramente informazioni in grado di soddisfare i suoi dubbi.

D.: Ho effettuato dei controlli di sangue e urine, e nei risultati è emerso un valore di ferritina di 830. Inoltre, le seguenti voci sono nella norma: emocromo, urine, fosfatasi alcalina, transaminasi got-ast, gamma GT, colesterolo, trigliceridi, fetoproteine, PSA, bilirubina, sideremia, ferro transferrina, elettroforesi, VES, anti HCV (negativo), immune da epatite A e B dai markers fatti nel '93 di cui risultò HBSAg negativo, HBEAg negativo, anti HBC positivo, anti HBE positivo, anti HBS 119,40 mUI/ml positivo Cut off; 10,0, anti HCV negativo, anti HAV positivo, anti HAV Igm negativo.

Al DNA il genotipo HFE è risultato H63 D/N e il genotipo TFR2 N/N.

Ho eseguito anche due esami cardiologici HOLTER-ECG (risultanti negativi).

Ultimamente seguo una dieta bilanciata eliminando grassi, carne rossa (equina), vino rosso.

Come è meglio curarla, con iniezioni di Desferal, salassi o eritroaferesi?

Inoltre, vorrei sapere se l'epatite B ha causato un aumento di ferritina oppure un fattore genetico?

R.: Da come descrive i suoi esami lei sembrerebbe avere una condizione caratterizzata da un'iperferritinemia isolata. Il problema a questo punto è capire se lei ha un sovraccarico di ferro o no, e se sì, perché. Prima di intraprendere una terapia è necessario approfondire le cause del disturbo. In particolare:

1) È importante sapere esattamente i valori di sideremia e transferrina. A volte ciascuno dei due, preso isolatamente, è normale, ma ciò che conta è la percentuale di saturazione.

2) La ferritina è sì un indicatore del deposito di ferro di una persona, ma è anche influenzata da altri fattori: a) uno stato di smetabolico (lei riferisce valori di colesterolo e di trigliceridi normali; suppongo che la glicemia sia anche normale, ma il suo acido urico? Se ha eseguito una ecografia epatica ha per caso la steatosi epatica? Il suo peso e altezza sono normali o è in sovrappeso?); b) un introito eccessivo di alcool; c) lo stato infiammatorio sembra da escludere (VES normale). In questi casi la dieta è la prima terapia. In questo caso i valori di ferritina si riducono o, a volte, si normalizzano solo con la dieta.

3) Soffre di cataratta? Oppure nella sua famiglia qualcuno soffre di cataratta giovanile? (cioè insorta prima dei 50 anni). Esiste una sindrome genetica chiamata iperferritinemia e cataratta caratterizzata da cataratta giovanile ed iperferritinemia; in questo caso la molecola di ferritina è difettosa e non contiene ferro, pertanto il valore di ferritina non esprime un sovraccarico di ferro. Non si procede in questo caso a nessuna terapia.

4) Nulla si può attribuire alla sua epatite B che è ormai solo un ricordo. Nel suo sangue sono infatti presenti gli anticorpi che la immunizzano da una nuova infezione.

5) Infine esistono delle forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinato dovuto ad altri difetti. Se tutto quanto sopra fosse veramente negativo, dato il valore piuttosto elevato della ferritina sarebbe opportuno dimostrare e definire l'entità del sovraccarico di ferro attraverso delle indagini mirate (biopsia epatica, SQUID). Ciò va deciso in base agli esami, quadro clinico e anche familiare (esistono altri famigliari con ferritina alta?).

Attività dell'Associazione

Lunedì 23 dicembre 2002, ore 21,00

Teatro Manzoni di Monza

Invito alla serata musicale

L'organizzazione spettacoli PINKY

con il patrocinio della +FE (Associazione Volontaria per lo studio dell'Emocromatosi) ONLUS

Presenta

Gigi Fra La Banda

Raccontando canzoni - Una vita ricomincia

Lo spettacolo, in un'alternanza di canzoni e monologhi, crea un'atmosfera vivace in continuo e coinvolgente dialogo con il pubblico.

Posto unico Euro 25,00

N.B. Si prega voler confermare l'invito alla Segreteria Organizzativa telefonando ai numeri 02 48919042, 02 48916110

Il biglietto sarà recapitato a domicilio