

Complicanze dell'emocromatosi ereditaria

Il danno d'organo indotto dal progressivo accumulo di ferro può interessare fegato, articolazioni, ipofisi, cuore, pancreas, tiroide. A partire da questo numero del Notiziario descriveremo organo per organo tutte le complicanze dell'emocromatosi ereditaria. Nella *tabella 1* sono schematicamente riportati gli organi e il rispettivo danno indotto dall'accumulo di ferro.

Per fortuna il classico quadro clinico di emocromatosi ereditaria caratterizzato dalla presenza di cute scura, cirrosi epatica, diabete è sempre meno frequente (cosiddetto diabete bronzino); oggi infatti la diagnosi viene posta sempre più precocemente grazie all'individuazione di un singolo sintomo o ad alterazioni degli indici del ferro nel sangue (percentuale di saturazione della transferrina e/o concentrazione della ferritina). I sintomi quali: stanchezza cronica inspiegabile,

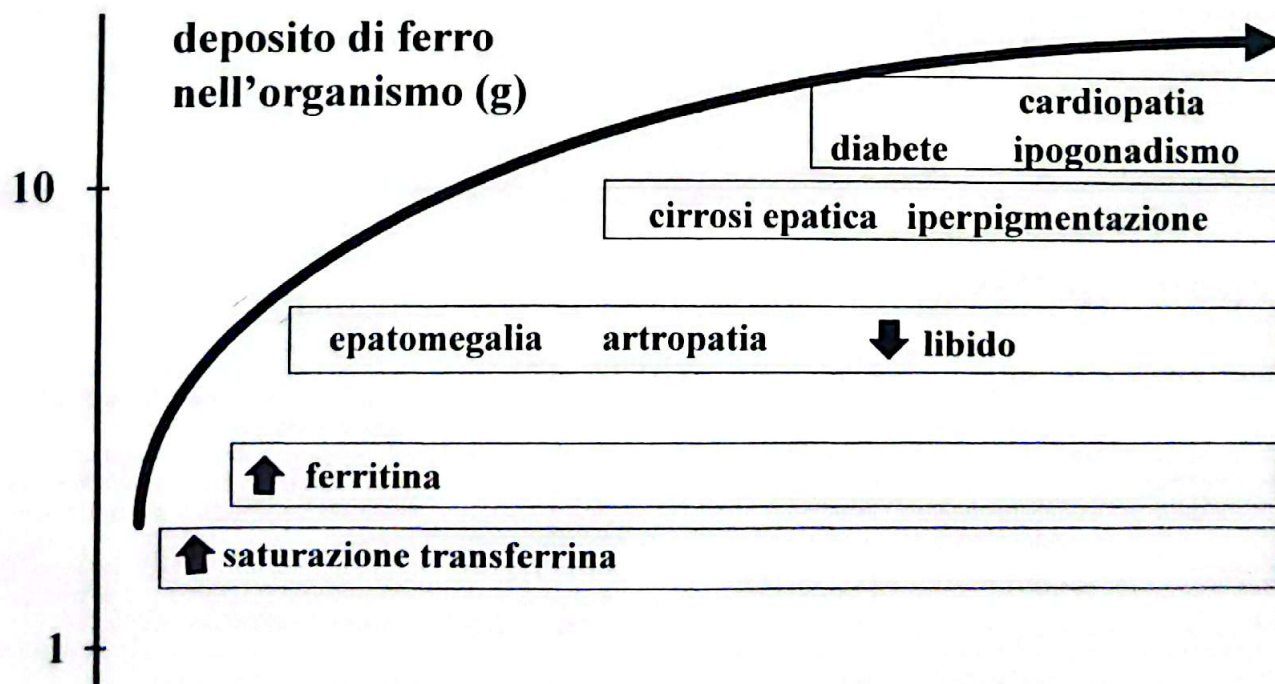
dolori articolari, osteoporosi, impotenza, mancanza delle mestruazioni, fegato ingrossato (epatomegalia), aritmie cardiache ed alterazioni degli enzimi del fegato dovrebbero suggerire al medico il sospetto di emocromatosi ed un controllo degli indici del ferro. Tutte le manifesta-

zioni cliniche, esclusa l'artropatia, sono correlate all'entità del sovraccarico di ferro. Nella *figura 1* viene descritta la relazione tra le complicanze e il progressivo sovraccarico di ferro nell'organismo.

Tab. 1 - Complicanze del sovraccarico di ferro

Sede	Danno
Fegato	Fibrosi o Cirrosi
Pancreas	Diabete
Cuore	Scompenso cardiaco e aritmie
Scheletro	Artrite, osteoporosi
Ipofisi	Ipogonadismo (impotenza), ipotiroidismo
Tiroide	Ipo o ipertiroidismo
Cute	Iperpigmentazione

Fig. 1 - Relazione tra le complicanze dell'emocromatosi ed il sovraccarico di ferro



Fegato

Il fegato è la sede dove più precocemente si accumula il ferro, è infatti l'organo che normalmente è deputato ad imma-

gazzinare ferro. Anche se non sempre l'interessamento epatico è la causa che induce il paziente a rivolgersi dal medico, le alterazioni epatiche sono le prime a comparire. Esiste una stretta relazione

tra la quantità di ferro accumulato nel fegato e la possibilità che insorga fibrosi e cirrosi epatica come viene descritto nella *figura 2*: in seconda pagina.

(segue)

Fig. 2 - Danno epatico nell'emocromatosi in relazione al grado di sovraccarico di ferro



Diversi studi hanno inoltre dimostrato l'aumentato rischio di sviluppare tumore del fegato nei pazienti con emocromatosi ereditaria e cirrosi epatica. Questo rischio giustifica controlli regolari dell'ecografia epatica (ogni 6-12 mesi a seconda dei casi), poiché la diagnosi precoce del tumore permette interventi terapeutici mirati ed efficaci. Nonostante l'evidenza clinica, non sono ancora pienamente compresi i meccanismi mediante i quali il ferro in eccesso provoca un danno al fegato. È noto che in condizioni di sovraccarico, il ferro in eccesso, non più legato alle proteine come la fer-

ritina, esercita la sua azione tossica pro-ossidante. Le cellule vengono danneggiate, muoiono e vengono sostituite da tessuto fibrotico (è un po' come quando ci tagliamo e sulla parte di cute lesa si forma una cicatrice).

Inoltre, il ferro in eccesso stimola direttamente la produzione di fibre collagene e quindi il processo di fibrosi. Il progressivo accumulo di tessuto fibrotico nel fegato porterà poi all'insorgenza della cirrosi dove la maggior parte del tessuto è sostituito da tralci fibrosi. Tutti questi processi possono essere ulteriormente aggravati dalla concomitante presenza di

un'infezione virale (virus dell'epatite B o dell'epatite C), da un'eccessiva assunzione di alcolici o da altre sostanze tossiche per il fegato.

Nei pazienti in cui viene ipotizzata la presenza di un danno del fegato la modalità con cui poter realmente valutare questo danno è la biopsia epatica con la valutazione istologica. Per maggiori informazioni e dettagli rispetto a questa metodica diagnostica si rimanda all'articolo presente su questo stesso numero del Notiziario.

Dott.ssa Chiara Corengia
Centro Emocromatosi - Monza

Biopsia epatica

La biopsia epatica è considerata l'indagine più specifica per la determinazione della natura e dello stadio evolutivo delle malattie di fegato. Essa fornisce importanti indicazioni sullo stadio della malattia, sull'andamento futuro della malattia e sulle possibili indicazioni terapeutiche.

Tecnica

La metodica più diffusa è quella a cielo aperto o percutanea sotto guida ecografica; essa si basa sull'impiego di un semplice ago montato su una sonda ecografica mediante apposito adattatore. È possibile eseguire la biopsia epatica percutanea senza guida ecografica, ma previa definizione della «finestra» bioptica.

L'ago passando per la parete addominale permette di asportare, per aspirazione o metodica tranciante, un piccolo frammento di tessuto epatico di circa 2-3 cm di lunghezza, che dopo accurata colorazione, sarà inviato al medico specialista (anatomopatologo) la cui valutazione sarà dirimente per una corretta diagnosi. L'intera manovra ha una durata brevissima, non provoca dolore se non quello connesso alla perforazione della parete addominale o della muscolatura intercostale o diaframmatica (simile a quello di un'iniezione).

Indicazioni

La biopsia consente la definizione diagnostica dell'epatopatia nel 90% dei ca-

si. Di seguito sono elencate le più frequenti condizioni in cui la biopsia è necessaria e indicata.

- *Sovraccarico di ferro*: valutazione del danno d'organo e determinazione del reale accumulo di ferro nel tessuto epatico.

- *Epatopatia alcolica, Steatoepatite non-alcolica*: diagnosi e definizione dello stadio di malattia.

- *Epatiti croniche da virus B e C*: definizione dello stato di malattia.

- *Epatite autoimmune*: diagnosi e definizione dello stato di malattia.

- *Malattie metaboliche di natura ereditaria e congenite (es. malattia di Gaucher, deficit di alfa 1 antitripsina)*: diagnosi e definizione dello stato di malattia.

- Valutazione di una *massa epatica* riconosciuta con esami strumentali (ecografia, TAC).

- Nelle condizioni di persistente alterazione di esami di funzionalità epatica (transaminasi, gammaGT) di origine ignota.

Controindicazioni e complicanze

La biopsia è controindicata quando esistono «problemi» a carico delle piastrine (deficit numerico o funzionale) o a carico dei fattori della coagulazione. Per tale motivo gli esami preliminari sono: emocromo e piastrine, esami di coagulazione (PT, PTT) e tempo di emorragia che devono essere superiori a dei limiti prefissati a livello internazionale.

Le complicanze dell'esame sono in genere poco frequenti, si manifestano al

massimo nelle 24 ore successive la manovra. L'atteggiamento osservazionale nel dopo-biopsia è variabile da ospedale a ospedale. In alcuni il paziente viene inviato a domicilio dopo 4 ore previo controllo ecografico, in altri dopo 12 ore e in altri dopo 24 ore. In ogni caso sono previsti controlli regolari della pressione arteriosa e dell'emocromo nelle prime due ore (per escludere fatti emorragici). Solo l'1-3% necessita di ulteriori approfondimenti.

La complicanza più frequente è il dolore nella sede della biopsia con irradiazione alla spalla, il dolore è di modesta intensità e transitorio ed è controllato con terapia specifica. La persistenza del dolore o il suo aggravamento dovrebbero indurre a sospettare la presenza di una complicanza emorragica. L'emorragia è la più frequente fra le complicanze della

biopsia epatica anche se è rara (0,3%) e di lieve entità.

Nel sospetto di un sanguinamento è indicata l'esecuzione di un esame ecografico che permetterà di visualizzare eventuali raccolte ematiche che in genere si autolimitano. In generale la biopsia ecoguidata riduce i rischi di complicanze e la loro entità.

La mortalità è bassa, risultando pari a 1 caso su 10000-12000 fino a 20000 biopsie.

Concludendo la biopsia epatica è da considerarsi un esame molto importante e sostanzialmente sicuro se eseguito da mani esperte.

*Dott.ssa Raffaella Mariani
Centro Emocromatosi - Monza*

Verbale Consiglio Direttivo 6 novembre 2002

1) Definizione organigramma

Presidente:

dott. Alberto Piperno

Vice Presidente:

Giuliano Braghetto

Angelo Donati

Segreteria:

Antonietta Bon

Pierluigi Malegori

Angelo Donati

Pubbliche relazioni:

Giuliano Braghetto

Luigi Paravano

Antonio Tamborrino

Redazione notiziario:

Aldo Parma

Romano Vasi

Piercarlo Donghi

2) Guide direttive 2003

Consiglio direttivo:

dott. Alberto Piperno; Antonietta Bon;

Giuliano Braghetto; Angelo Donati;

Pierluigi Malegori; Luigi Paravano; Antonio Tamborrino.

Riunioni trimestrali:

il primo mercoledì dei mesi di marzo, giugno, settembre, dicembre, ore 20,30 presso la sede dell'Associazione.

Il consiglio è aperto comunque a tutti; è quindi gradita la partecipazione dei vari soci.

Assemblea Generale:

Giorno 9 giugno 2003, ore 16, presso l'Ospedale S. Gerardo.

Iniziative reperimento fondi:

Pasqua 2003. L'intenzione è di allargare le piazze per la vendita di uova pasquali, ma è indispensabile trovare altre persone disponibili. Vi invitiamo a comunicarci eventuali disponibilità, telefonando alla segreteria nella giornata di mercoledì dalle ore 10 alle 12. Tel. 029 2333220.

Due serate musicali (organizzazione esterna).

Una serata teatrale (organizzazione interna di estrema difficoltà, a meno che tra i soci si trovi una persona competente nell'organizzarla).

Cena Sociale.

Nuovo depliant (in stampa). Distribuzione ai soci e a varie associazioni, nonché ad industrie, banche, ecc.

3) Varie ed eventuali

Presentazione dell'Associazione con manifesto e distribuzione nuovo depliant in occasione della serata musicale del 23 dicembre 2002 al teatro Manzoni di Monza.

Il Consiglio si augura una forte partecipazione alle varie iniziative da parte dei soci dell'Associazione e chiede la collaborazione di persone disponibili a svolgere una collaborazione attiva all'interno del Consiglio stesso.

Nel prossimo numero riprenderemo, come di consuetudine, la rubrica con i nomi dei sottoscrittori.

**Si ricordi
di 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**

**Questo notiziario è
stato realizzato grazie
ai contributi dei nostri
iscritti e sostenitori.
Per continuare ad
informarla ci occorre
anche il suo generoso
sostegno.**

	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 ONLUS
Direzione e Redazione	Capedale Nuovo S. Gerardo Tel. 039-2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Romano Vasi
Segreteria	Pier Carlo Donghi
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corb. 7 Machero

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.: Sono almeno 12 anni che mi è stata diagnosticata la malattia dell'emocromatosi. Attualmente i valori di ferro e ferritina sono mediamente nella norma dopo vari salassi. Ultimamente però riscontro vari dolori alle mani e alle articolazioni, con forte stanchezza. I dottori che mi hanno visitato (reumatologi), ritengono che l'emocromatosi abbia tra i tanti effetti collaterali anche questo problema, ovvero un rischio alle articolazioni (a volte le dita mi si gonfiano e non si muovono). Non avevo mai sentito parlare di questa relazione emocromatosi = artriti deformanti. Vi risulta?

R.: Le manifestazioni articolari, con caratteristiche di tipo artritico, soprattutto a carico delle articolazioni delle mani (con una distribuzione specifica a carico delle articolazioni metacarpo-falangee del 2° e 3° dito), sono una complicanza tipica dell'emocromatosi, a volte anche come manifestazione iniziale. Diversamente da tutte le altre complicanze legate all'emocromatosi, che risentono sempre positivamente della rimozione del ferro, l'artropatia emocromatosica ha una risposta variabile e imprevedibile; talvolta, come sembra il suo caso, compare anche dopo la rimozione del ferro. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, radiologiche e sull'assenza della positività dei marcatori delle forme reumatoidi (fattore reumatoide...). La terapia si avvale degli stessi farmaci che si usano nelle forme reumatoidi o artrosiche, in particolare gli antiinfiammatori non steroidei; in funzione dell'entità dei sintomi e del quadro clinico complessivo.

D.: Sono un soggetto con emocromatosi omozigote (h63d) diagnosticata a gennaio di quest'anno e mi sto sottoponendo a periodici salassi terapeutici. Anche mia figlia di 13 anni ha eseguito il test ed è risultata eterozigote. Volevo sapere, se possibile, se ha diritto all'esenzione del ticket, in quanto sia la ASL, sia il Centro di Immunoematologia di Pisa Cisanello, sia il mio medico che ha fatto la richiesta non mi hanno rilasciato la dichiarazione di patologia.

R.: Non è prevista l'esenzione per i soggetti portatori del difetto (come sua figlia) perché non hanno l'emocromatosi. La diagnosi di emocromatosi si basa in prima istanza sulla dimostrazione del sovraccarico di ferro e poi sulla dimostrazione della componente ereditaria. Il portatore è sano per definizione.

D.: Sono una donna di 37 anni e in febbraio mi è stata diagnosticata un'emocromatosi per mutazione Cys 282 6Tyr. Da un paio di anni ho il ciclo irregolare, con lunghi periodi di amenorrea (anche 5-6 mesi), apparentemente dovuti a stress emotivo. Per la regolarizzazione del ciclo ho assunto ormoni, ma non appena interrompo l'assunzione, il problema si ripresenta. Può esserci relazione fra l'emocromatosi ereditaria e l'irregolarità del ciclo mestruale? Esiste qualche esame che può confermarlo? Vi ringrazio per l'attenzione e vi auguro buon lavoro.

R.: È innanzitutto importante sapere se la presenza della mutazione C282Y è presente in stato di omozigosi o eterozigosi, dal momento che le due condizioni sono correlate a differenti espressioni della malattia.

Per quanto riguarda le alterazioni della frequenza del ciclo mestruale, queste possono essere una delle complicanze dell'emocromatosi genetica secondarie al deposito di ferro a livello ipofisario (piccola ghiandola del cervello). È importante però per definire la reale relazione tra causa (ferro) ed effetto (dismenorrea) conoscere l'entità del sovraccarico di ferro e il dosaggio di alcuni ormoni, confrontando i seguenti esami: sideremia, transferrina, ferritina, FSH, LH, B-estradiolo, prolattina.

Qualora dovessero effettivamente presentarsi delle alterazioni ormonali in presenza di sovraccarico di ferro, sarà utile valutare le condizioni degli altri organi bersaglio dell'emocromatosi quali fegato, cuore, pancreas, prima di iniziare la terapia volta alla rimozione dei depositi di ferro.



ASSOCIAZIONE VOLONTARIA
PER LO STUDIO DELL'EMOCROMATOSI
E DELLE MALATTIE
DA SOVRACCARICO DI FERRO

*Augura
a tutti
un felice
anno nuovo*