

Complicanze dell'emocromatosi ereditaria Ferro e diabete

Continua con questo numero la descrizione delle complicanze dell'emocromatosi ereditaria in particolare analizzeremo il rapporto tra emocromatosi e diabete.

L'associazione di diabete, cirrosi epatica e colore bronzino della pelle era nota più di cent'anni fa e questo quadro clinico veniva chiamato «diabete bronzino» per definire la malattia oggi nota come emocromatosi.

Il diabete è quella condizione caratterizzata da un aumento della concentrazione del glucosio nel sangue (glicemia), che può dipendere o da una ridotta produzione di insulina da parte delle cellule pancreatiche o da una sua alterata efficacia biologica.

La frequenza del diabete nei pazienti con emocromatosi ereditaria era, fino a vent'anni fa circa, assai elevata e variava (a seconda degli studi) tra il 40% e il 70%.

Come si può osservare nella *tabella 1*, la sua frequenza si è progressivamente ridotta nel corso degli anni in conseguen-

za della sempre più precoce diagnosi della malattia.

È inoltre importante sottolineare (*vedi tabella 1*) la stretta associazione che esiste, nei pazienti con emocromatosi, tra diabete e cirrosi epatica. Studi successivi hanno dimostrato che meno del 15% dei pazienti con emocromatosi in stadio precirrotico sono affetti da diabete. Al contrario il diabete è presente in oltre il 70% dei pazienti con emocromatosi e cirrosi. Così come per la cirrosi, esiste una stret-

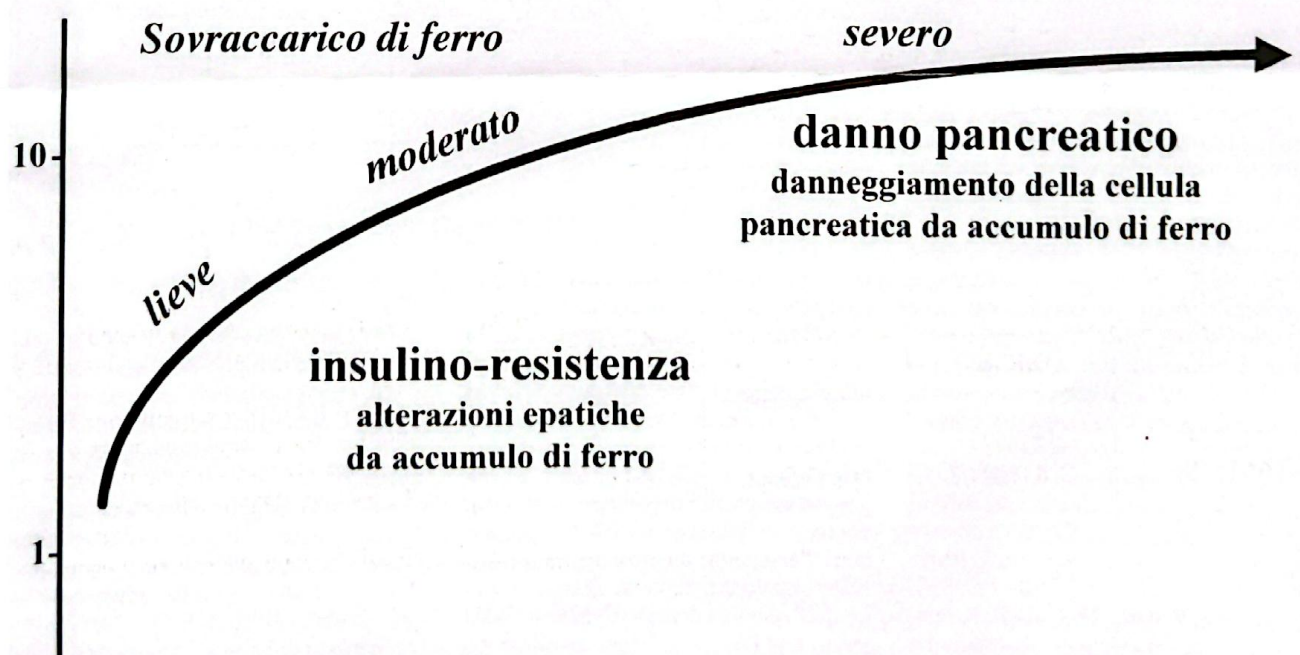
ta correlazione tra l'entità delle alterazioni del metabolismo degli zuccheri e l'entità del sovraccarico di ferro (*figura 1*). Un sovraccarico di ferro lieve-moderato, si associa ad una minore incidenza di diabete e ad un'alterazione del metabolismo glucidico più lieve e potenzialmente reversibile. Un sovraccarico di ferro severo determina, un danno spesso irreversibile delle cellule pancreatiche che producono l'insulina.

Tab. 1 - Frequenza di cirrosi epatica e di diabete nei pazienti con emocromatosi dal dopoguerra al 1990

(dati tratti da: Strohmeyer G. e Niederau C. 2000).

	1947-1969 (n=84)	1970-1981 (n=84)	1982-1991 (n=83)
Cirrosi epatica	79.8%	48.8%	41%
Diabete mellito	73.8%	39.2%	30.1%

Fig. 1 - Emocromatosi e danno d'organo: il diabete



Le cause del diabete nell'emocromatosi

Due sono gli eventi che contribuiscono all'origine del diabete nei pazienti con emocromatosi ereditaria (figura 1):

1. Insulino-resistenza

Le cellule epatiche infarcite di ferro sono meno sensibili all'azione dell'insulina. Ciò determina una minore capacità di metabolizzare degli zuccheri ed un'aumentata produzione di insulina. In una fase iniziale questa condizione può manifestarsi con uno stato cosiddetto di *intolleranza glucidica* evidenziabile solo con un *test da carico di glucosio per via orale*. In una fase successiva si manifesta una condizione stabile di iperglicemia: il diabete.

2. Danno pancreatico

L'accumulo di ferro nel pancreas porta

alla distruzione delle cellule β -pancreatiche che producono l'insulina. Ne consegue una ridotta produzione di insulina e quindi un diabete insulino-dipendente (che richiede cioè la somministrazione di insulina).

Efficacia della terapia ferodepletiva

Negli stadi più precoci della malattia il meccanismo prevalente del diabete è l'insulino-resistenza; in questi casi la terapia ferodepletiva con salassi porta ad un miglioramento rilevante, se non addirittura, alla normalizzazione delle alterazioni glucidiche. Negli stadi più avanzati della malattia invece prevale il secondo meccanismo (danno pancreatico); in questi casi la terapia ferodepletiva raramente porta alla reversibilità completa

del diabete, anche se è possibile ottenere nel 50% dei casi una riduzione delle dosi di insulina utilizzate.

Conclusioni

Alcuni studi hanno dimostrato che la sopravvivenza media di pazienti con emocromatosi ereditaria senza diabete è sovrapponibile a quella della popolazione normale. Ciò ulteriormente evidenzia l'importanza della diagnosi precoce dell'emocromatosi in modo tale da prevenire con la salassoterapia la comparsa delle complicanze.

Bibliografia

Niederer C., Gastroenterology 1996; 110:1107-1119.

Strohmeyer G., Niderer C. In: Hemochromatosis, genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University Press. 2000, pag. 268-277.

L'emocromatosi giovanile si sdoppia

L'emocromatosi giovanile è una rara e grave forma di emocromatosi ereditaria distinta dall'emocromatosi classica HFE. Si manifesta precocemente, prima dei 30 anni, spesso già attorno ai 20 anni. Proprio per la giovane età di insorgenza del quadro clinico, la malattia si differenzia dall'emocromatosi classica dove i sintomi compaiono in genere dopo i 40-50 anni. Il sovraccarico di ferro è assai rilevante e precoce e coinvolge tutto l'organismo ma in particolare cuore, fegato, pancreas e ipofisi e comporta manifestazioni cliniche severe quali insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, diabete, ipogonadismo ed un elevato rischio di mortalità.

La diagnosi di emocromatosi giovanile si basa sempre in prima istanza sull'analisi degli indici del ferro, ma richiede comunque la conferma con la biopsia epatica. È molto importante che la diagnosi sia precoce, perché se si interviene tempestivamente attraverso un intenso regime di salassoterapia la prognosi è buona. L'emocromatosi giovanile è una malattia ereditaria recessiva. Ciò significa che i genitori del soggetto affetto sono entrambi portatori della malattia ma non sviluppano i sintomi, mentre i figli che ereditano il difetto genetico da entrambi i genitori sono malati. Fino a poco tempo fa si pensava che il difetto genetico responsabile della malattia fosse a carico di un unico gene localizzato sul cromosoma: (numero 1). Recentemente è stata identificata un'altra forma di emocromatosi giovanile provocata da un difetto genetico a carico di un diverso cromosoma: (numero 19). La scoperta è frutto della collaborazione tra l'équipe di Torino, coordinata dalla Prof.ssa C. Camaschella e il Dipartimento di medicina dell'Università di Atene.

La scoperta è interessante perché il gene

incriminato, serve per produrre una piccola proteina chiamata epcidina.

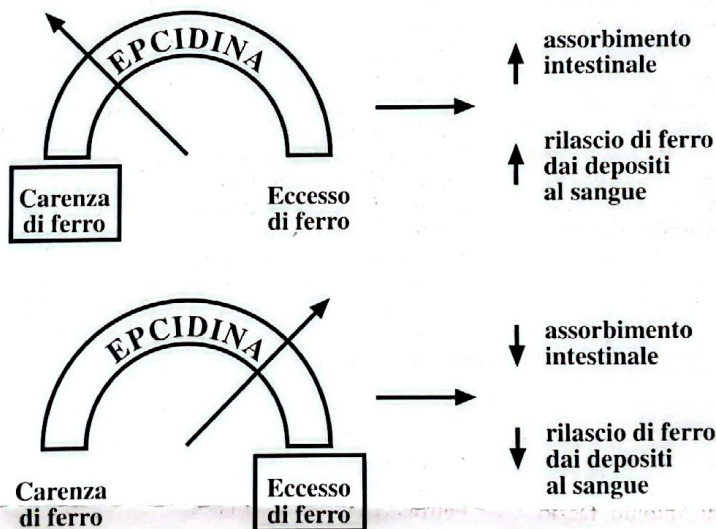
In condizioni normali l'epcidina agisce come un sensore che regola la disponibilità del ferro in base alle necessità: nel caso di carenza di ferro determinando un maggior assorbimento di ferro dalla dieta e un maggior rilascio di ferro al sangue dai sistemi di deposito e, viceversa, in condizioni di eccesso di ferro limitandone l'assorbimento o la sua dismissione in circolo dai depositi. Quando il gene dell'epcidina è mutato, questo sistema di regolazione del ferro in relazione alle necessità viene meno: il risultato è un assorbimento sregolato del ferro; un

suo accumulo in diversi tessuti e il danno d'organo.

La mutazione fino ad oggi è stata identificata in una famiglia di origine greca e in una di origine italiana ma andrebbe ricercata in tutti gli affetti dalla forma giovanile di emocromatosi non legata al cromosoma 1.

L'emocromatosi giovanile, dato che non dipende dal gene HFE responsabile della forma classica della malattia, viene oggi classificata all'interno del gruppo delle emocromatosi non-HFE correlate. Nell'ambito di questo gruppo i casi definiti geneticamente sono ancora purtroppo

(segue)



po rari. La causa del sovraccarico marziale nella maggior parte dei soggetti affetti da emocromatosi non-HFE è infatti ancora non nota.

Risulta necessario pertanto lo sviluppo

di sistemi rapidi ed efficaci volti allo studio delle mutazioni esistenti e di sistemi atti all'identificazione di nuove mutazioni.

Riferimenti bibliografici:

A. Roetto, G. Papanikolaou et al. Nature Genetics 2003.

N.C. Andrews. A Seminars in Hematology, 2002.

Ora parliamo di soldi...

Sentiti ringraziamenti a tutti i soci, ordinari e sostenitori, per il loro generoso contributo. Il sostegno dell'Associazione consente la prosecuzione dell'attività informativa ed educativa. Di seguito la rubrica con i nomi dei sottoscrittori.

Versamenti dal 20 agosto al 31 dicembre 2002

Allevi Vincenzo, Monza
Riva Opreni, Monza
Ferrari Mariella, Villasanta
Padula Donato, Monza
Sirtori Concetta, Carate B.
Bellotti Ezio, Cabiato
Parravicini Luigi, Verano B.
Donati Donatella, Monza
Fumagalli Cesare, Casatenovo
Arienti Ermanno, Lissone
Beretta Silvano, Milano
Mariani Arnaldo, Lissone
Perego Adalberto, Monza
Sirtori Giuseppe, Monza
Pugliese Rosetta, Sovico
Brivio Mario, Monza
Galbiati Lorenzo, Monza
Allevi Vincenzo, Monza
Ferrari Giuliana, Monza
Venturini Piera, Ciserano (BG)
Tasso Bruna, Desio
Arosio Lino, Biassono
Pasquale Pina, Camogli (GE)
Rottoli Leonardo, Bergamo
Kerin Evelino, Monza
Castiglioni Maria Rosa, Busto A.
Todisco Alfredo, Varese
Palla Andrea, Pontasserciaio
Pagliari Giuseppe, S. Cesario (RM)
Faella Silvana, Napoli
Venturini Giovanni, Brignano
Poltronieri Benito, Domodossola
Zavaglia Vincenzo, Bresso
Lumaca Anna, Monza
Cesana Alessandro, Carate B.
Neroni Giovanni, Cinisello
Brambilla Luigi, Vimercate
Galimberti Antonio, Desio
Monguzzi Guglielmina, Lissone

Colombo Amneris, Seregno
Maroni Guido, Introbio
Malegori Cristiano, Monza
Cesana Franco, Carate B.
Colombo Giuseppe, Seregno
Guanella Emilio, Monza
Mascheroni Felicità, Meda
Capra Maria, Muggiò
Berardi Luca, Villasanta
Mutti Circo, Triuggio
Donghi Pier Carlo, Bresso
Biazzi Silvana, Monza
Pennati Lorenzo, Basiano
Cioffi Silvana, Roma

Versamenti dall'1 gennaio al 28 febbraio 2003

Bonacina Fausto, Meda
Esposito Alfredo, La Spezia
Beretta Fabrizio, Usmate
Paravano Luigi, Zoccorino
Bellotti Ezio, Cabiato
Renato Giovanni, Mirabella (CT)
Citterio Rosa, Sirone
Casati Pierina, Monza
Lostrangio Antonio, Monza
Opreni Maria Rosa, Monza
Zardoni Rodolfo, Triuggio
Arienti Renato, Muggiò
Baio Giuseppina, Giussano
Beretta Fabrizio, Usmate
Allevi Vincenzo, Monza
Atella Massimo, Saltrio (VA)
Beretta Giampiero, Saronno
Granato Giovanni, Mirabella
Mosconi Ambrogio, Monza
Panzeri Enrico, Veduggio
Porceddu Renato, Monza
Casati Antonio, Verano B.
Petroddo Maria C., Milano
Andreotti Felice, Verderio Inf.

Calarca Ruggero, Cinisello B.
Opreni Piera Riva, Monza
Colombo Carlo, Giussano
Mascherpa Dario, Rozzano
Camesasca Renato, Monza
Spada Roberto, Monza
Isella Angela, Monza
Sirtori Giuseppe, Monza
Rizzi Franco, Carate Brianza
Soldano Giuseppe, Monza
Todisco Alfredo, Varese
Furcillo Vincenzo, Monza
Bugo Maria, Triuggio
Banterla Sandra, Albiate B.
Barbieri Sergio, Taceno (VA)
Braghetto Ambrogio, Cormano
Mariani Arnaldo, Lissone
Molteni Gianvittorio, Seregno
Crippa Giuseppe, Usmate
Beretta Silvano, Milano
Endrica Fabio, Trento
Motta Eugenia, Milano
Scuratti Giuseppe, Cinisello B.
Resmini Mario, Brignao (BG)
Colombo Alessio, Monza
Kerin Evelino, Monza
Rosa Giuseppe, Crevaladossola
Ramondini Adriano, Crodo (VB)
Pittaluga Domenico, Monza
Ratti Aristide, Monza

Venturini Piera, Ciserano (BG)
Galbiati Lorenzo, Meda
Ferrari Giuliana, Monza
Vasi Romano, Cormano
Tedeschi Bruno, Monza
Materia Katia, Sesto S. Giovanni
Donati Luigina, Monza
Donati Angelo, Monza
Cazzaniga Marialuisa, Sovico

	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	Ospedale 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 Corti, 7 Macherio

Ha già provveduto a versare il contributo associativo? Scegli la modalità preferita

Versamento con bollettino di CC postale: 37937208
Bonifico bancario: IntesaBci spa - Cariplo - Monza
Pza Trento Trieste, 10 - CC 313801/36 - Codice ABI 3069 CAB 20407
On-line con carta di credito collegarsi a:
www.emocromatosi.it/donazioni/ (seguire le istruzioni).

Attività della Associazione

Per Pasqua con un uovo aiuterete l'attività della Associazione

Per il terzo anno consecutivo l'Associazione promuove la campagna **Uova Pasquali** allestendo banchi vendita di uova di cioccolato presso i Presidi Ospedalieri:

AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO - MONZA
Giorni 8, 9, 10 e 14 aprile 2003.

ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - MILANO
Via Venezian, 1. Giorni 5 e 6 aprile 2003.

PRESIDIO OSPEDALIERO E. BASSINI - CINISELLO BALSAMO
Via M. Gorki, 50. Giorni 4 e 5 aprile 2003.

Altri presidi in attesa di autorizzazione.

Per la buona riuscita dell'iniziativa è necessario incrementare maggiormente la presenza di volontari ai banchi. Si prega di dare la disponibilità per tempo telefonando ai numeri 039 2333220 il mercoledì in sede dalle ore 10,30 alle 12: e 039 2333622 Laboratorio di biologia molecolare.

Il sito www.emocromatosi.it compie tre anni, e riceve ormai più di 100 visite al giorno. Da quest'anno poi introduce un'importante novità: la possibilità di effettuare donazioni on-line con carta di credito. È una possibilità in più per aiutare l'Associazione a svolgere i suoi importanti compiti, senza la scomodità di doversi recare in posta o in banca. Il tutto si può fare in meno di 5 minuti, seduti davanti al PC, nella massima sicurezza.

Per donare on-line è sufficiente collegarsi a www.emocromatosi.it/donazioni/ e seguire le istruzioni.

Riportiamo ora, come di consueto, alcune domande inviate al nostro indirizzo di posta elettronica, e le relative risposte fornite dallo staff medico guidato dal dr. Piperno.

Emocromatosi e donazioni di sangue

D.: *Ho quaranta anni, so di essere affetto da emocromatosi primitiva già da quattro anni. Ho eseguito la biopsia epatica, il carico glicemico, ecocardio, risonanza magnetica, e per fortuna non si sono rilevati danni a nessun organo. Ho iniziato la salassoterapia con cadenza settimanale e, da 800 di ferritina, quale valore iniziale prima della terapia, sono arrivato ad 11. Adesso, da un anno e mezzo circa, sono diventato donatore. Mi reco a donare ogni 3-4 mesi; il mio valore di ferritina era, al 5 maggio 2002 di 21 g/ml. Dopo aver indicato i valori richiesti nella tabella di calcolo della percentuale di saturazione della transferrina il risultato è 64%. Quale è la Vostra valutazione a proposito? E, quali rischi corre un soggetto con una storia clinica come la mia, ma molto attento a mantenere basso il livello della ferritina, di sviluppare malattie più o meno serie nel corso degli anni?*

R.: Una volta rimosso il ferro e mantenuto normale come indicato dai valori di ferritina bassi, il rischio di sviluppare complicanze è nullo. La percentuale di saturazione della transferrina è da tenere controllata. Se dovesse notare una tendenza all'incremento ulteriore della saturazione della transferrina e successivamente anche della ferritina vuole dire che tende ad assorbire più ferro di quello che elimina con le donazioni e quindi potrebbe rendersi necessario, magari, un salasso o due in più. Non deve comunque preoccuparsi anche se la ferritina dovesse salire, è sempre in un ambito di valori non a rischio e potrà quindi prendere i provvedimenti del caso (incremento delle donazioni/salassi) con tutta tranquillità.

Una terapia sbagliata: quando il ferro è troppo è troppo

D.: *All'inizio della mia gravidanza gemellare avevo 46,2 di ferritina, 3.800 di globuli rossi e 11,5 di emoglobina. Il mio ginecologo ha ritenuto opportuno che assumessi ferro per endo-*

vena. Alla fine della gravidanza avevo assunto circa 150 fiale di Ferlixit.

La ferritina dopo due mesi era 1700, per scendere a 800 dopo 11 mesi. Circa sei mesi dopo era risalita a 900 e a quel punto ho iniziato a fare dei salassi quindicinali di circa 200 cc. Dopo 12 salassi oggi la mia ferritina è di 478.

Ho fatto anche l'esame genetico (anche se superfluo) ed è risultato naturalmente negativo. Sono asintomatica, in quanto dagli esami fatti non risultano ad oggi danni al fegato, pancreas e cuore.

Mi piacerebbe sapere se tornando ai miei valori normali poi la ferritina non si rialzerà e se avendo tenuto valori di circa 900 di ferritina per circa 2 anni posso aver subito danni, magari adesso non evidenti, ma per il futuro.

R.: Il suo non è un caso unico, dovrei dire purtroppo, per lei magari potrà essere consolante soprattutto considerando che il sovraccarico di ferro non dà effetti collaterali nel breve tempo, anche se può avere una tossicità acuta. Questo non è il suo caso e quindi deve pensare positivamente. Il ferro verrà rimosso con la terapia in corso e non si riaccumulerà, visto che non c'è un'alterazione primaria nella regolazione del metabolismo del fegato.

Si tratta di una forma indotta da una terapia eccessiva (la prossima volta consulti un ematologo prima di assumere terapia con ferro; in ogni caso la terapia per via endovenosa è una terapia da limitare a condizioni particolari e specifiche).

Per quanto concerne la salassoterapia, si fermi una volta raggiunti valori sotto i 200 mcg/L di ferritina, controllando che la percentuale di saturazione (rapporto tra sideremia e transferrina) sia sotto il 40%.

Essendo lei donna e giovane, pian piano dovrebbe scendere spontaneamente ai valori di normalità. Ha pensato all'ipotesi di diventare donatrice?

Un'alternativa terapeutica al salasso: l'eritrocitoferesi

D.: *Sono affetto da emocromatosi ereditaria. Mi sono curato velocemente con una macchina che mi pratica la eritrocitoferesi terapeutica in sacche multiple. Quando ho scoperto la malattia avevo un valore di ferritina superiore a 1.300, poi con l'aiuto di questa macchina ho riportato la ferritina a 0 in un anno e mezzo con sedute settimanali. Come mai non sento mai parlare di questa terapia sui siti inerenti all'emocromatosi?*

R.: La eritrocitoferesi è una terapia proponibile nell'emocromatosi in casi particolari ma non certo come routine perché molto più costosa e impegnativa della salassoterapia classica, altrettanto efficace. I tempi da lei descritti (un anno e mezzo con sedute settimanali) è più o meno quanto atteso con la salassoterapia classica visti i valori di ferritina.

COMUNICATO

**Sabato 7 giugno 2003
alle ore 16,00**

**si terrà presso l'aula «A»
di Villa Serena in Monza
l'Assemblea generale
della Associazione.
Tutti i soci, simpatizzanti
e parenti
sono invitati.**

**L'organizzazione spettacoli PINKY
con il patrocinio della nostra Associazione
presenta:**

La compagnia dialettale
FAM FUM FREC E.....

in

**L'Taglia la sa spusa
(e dopo 8 mesi...)**

**Martedì 11 aprile 2003, ore 21
Teatro Manzoni di Monza**

Posto unico 25,00 Euro

N.B. Si prega voler confermare l'invito alla Segreteria Organizzativa telefonando ai numeri 02 48919042, 02 48916110. Il biglietto sarà recapitato a domicilio.