

## Complicanze dell'emocromatosi ereditaria Ferro e manifestazioni osteoarticolari

**L**e articolazioni, cioè le zone di congiunzione tra due capi ossei, e le ossa stesse possono essere danneggiate nell'emocromatosi ereditaria.

L'artropatia, che è la sofferenza di una o più articolazioni, è stata riconosciuta come manifestazione dell'emocromatosi già nel 1964 e da allora vi è sempre più evidenza dell'esistenza di un'inflammatione articolare tipica dell'emocromatosi.

Nei vari studi la frequenza dei disturbi articolari varia dal 28 all'81%.

Le articolazioni più frequentemente interessate sono quelle della mano.

In particolare sono coinvolte le giunture poste alla base del primo, secondo e terzo dito e quelle tra le ossa delle stesse dita.

Anche le ginocchia, le caviglie e le anche possono essere coinvolte nel danno articolare associato all'emocromatosi. L'osteoporosi, cioè la diffusa demineralizzazione delle ossa, può essere una complicanza dell'emocromatosi, ma in questo caso essa è generalmente correlata all'esistenza di uno stato di ipogonadismo secondario alla malattia (vedi ferro e ipogonadismo).

Le manifestazioni cliniche dell'artropatia emocromatosica sono molto variabili. I pazienti possono essere assolutamente asintomatici anche in presenza di segni radiografici di malattia articolare.

La presentazione clinica più comune è quella di un'artrite cronica e dolente con rigidità e allargamento delle articolazioni interessate in presenza di modesti segni infiammatori quali arrossamento, calore, tumefazione e dolorabilità alla palpazione.

Nei casi più severi si può arrivare alla perdita della funzione articolare. Il quadro clinico complessivo può ricordare quello dell'artrite reumatoide anche se, in genere, mancano le alterazioni di laboratorio (RA test e Waaler Rose) e le gravi deformità articolari tipiche dell'ar-

trite reumatoide. Diversamente da tutte le altre complicanze dell'emocromatosi, è stata dimostrata una scarsa correlazione tra l'entità dei depositi di ferro e la comparsa delle alterazioni articolari.

Infatti, le manifestazioni articolari possono insorgere precocemente nel corso della malattia anche in assenza di un sovraccarico di ferro rilevante.

La mancanza di relazione tra l'artropatia e l'entità di accumulo di ferro spiega perché i disturbi articolari beneficino in modo incostante della salassoterapia.

Le articolazioni coinvolte nell'artropatia emocromatosica presentano spesso, ma non sempre, depositi di ferro nella sinovia (la membrana che delimita internamente lo spazio articolare) e nella cartilagine articolare ed alterazioni degenerative della cartilagine stessa.

I depositi di ferro intraarticolari non sono tuttavia specifici dell'emocromatosi essendo stati osservati anche in pazienti

con artrite reumatoide, osteoartrite ed altre forme di artrite.

Cristalli di calcio nella sostanza ialina articolare e nella fibrocartilagine sono stati inoltre ritrovati in aggiunta ai depositi di ferro in almeno il 30% dei casi con emocromatosi.

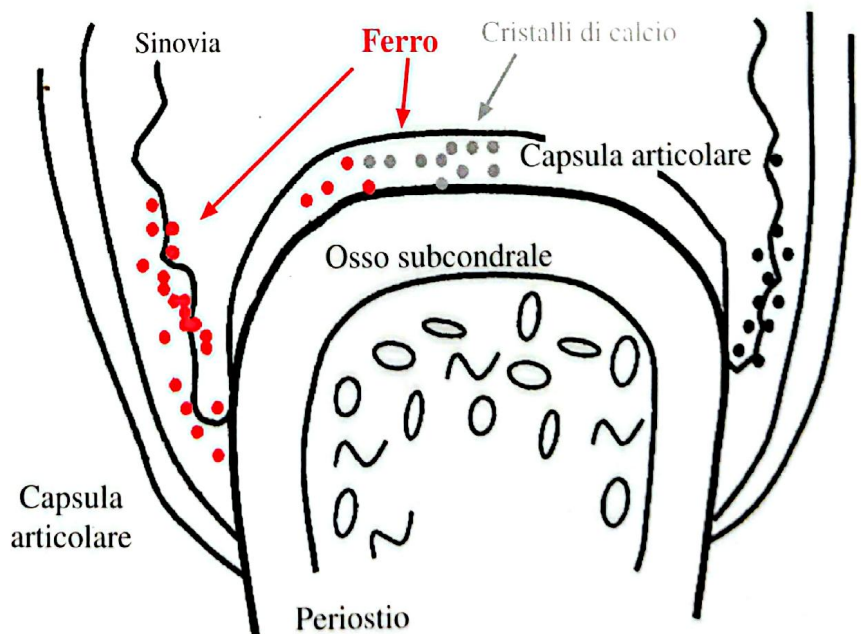
I meccanismi attraverso cui il ferro determina il danno articolare non sono del tutto noti.

Si ipotizza che il ferro faciliti il danneggiamento dei costituenti elementari della cartilagine e l'alterazione della struttura collagena dell'articolazione attraverso due meccanismi principali:

- 1) favorendo la produzione dei radicali liberi e i processi ossidativi
- 2) facilitando la precipitazione intraarticolare dei cristalli di calcio attraverso svariati meccanismi.

Il ferro inoltre potrebbe facilitare la produzione di sostanze proinfiammatorie a livello articolare. (segue)

### Rappresentazione schematica di un'articolazione. Sedi di deposito del ferro (•) e dei cristalli di pirofosfato di calcio (\*)



Dal punto di vista diagnostico, per prima cosa viene valutata la presenza di una dolorabilità articolare.

Solo se il paziente riferisce artralgia o presenta delle alterazioni visibili (noduli, gonfiore, riduzione di funzione) delle articolazioni viene proposto l'esame più importante per la diagnosi di un'artropatia emocromatosica cioè l'esame radiologico.

Circa il 50% dei pazienti con emocromatosi presentano anomalie radiologiche delle articolazioni e dei capi ossei indicative di uno stato infiammatorio-degenerativo.

Nel 30% le alterazioni radiologiche sono rappresentate da depositi di calcio a livello delle cartilagini articolari (condrocalcinosi) anche in assenza di segni clinici e radiografici di malattia.

Altre alterazioni consistono nella pre-

senza di cisti subcondrali e, con il progredire del danno, restringimento dello spazio articolare, perdita asimmetrica di materiale cartilagineo, spesso in prossimità della cisti subcondrale.

Osteoporosi e alterazioni di tipo osteoartrosico sono state descritte, così come, soprattutto a carico delle più grosse articolazioni come l'anca e il ginocchio, si possono osservare distruzioni articolari tali da richiedere la sostituzione con protesi artificiali.

#### Terapia

Il trattamento dell'artropatia emocromatosica è prevalentemente diretto al controllo dei sintomi.

I comuni farmaci antinfiammatori alleviano i sintomi dell'infiammazione.

La fisioterapia e l'attività fisica possono aiutare nel controllo della sintomatolo-

gia e nella progressione della malattia. Qualora la manifestazione articolare fosse rappresentata dall'osteoporosi è necessario valutare l'esistenza di uno stato di deficit ormonale correlato alla malattia ed eventualmente impostare una terapia ormonale sostitutiva. Sono inoltre possibili episodi acuti di dolore articolare, similgottosi, che vanno trattati con terapia specifica.

La salassoterapia ha un effetto incostante sui sintomi articolari.

Alcuni pazienti traggono giovamento dalla salassoterapia, ma in altri l'artropatia peggiora malgrado la ferroplozione.

Nei casi più avanzati è necessario ricorrere all'opzione chirurgica e all'uso di artroprotesi.

Dr. Alberto Piperno

## Ora parliamo di soldi...

Ringraziamo tutti i soci e non, per il loro contributo. Il sostegno consente la concretizzazione degli scopi dell'associazione. Riportiamo, come di consueto, i nominativi dei sottoscrittori con i versamenti effettuati dal 20 giugno al 5 novembre 2003.

Bossi Paolo, *Induno Olona*  
Ponzo Angela, *Bronte (CT)*  
Mariani Arnaldo, *Lissone*  
Porceddu Renato, *Monza*  
Fossati Elena, *in memoria di una persona cara*  
Motta Eugenia, *Milano*  
*in occasione del 50° anno di matrimonio congratulazioni!*  
Brambilla Luigi, *Vimercate*  
Kerin Evelino, *Monza*  
Altobelli Ida,  
*Mariano Comense*  
Galbiati Pietro, *Lissone*  
Beretta Giuseppe, *Cabiate*  
Palla Andrea,  
*Pontasserchio (PI)*  
Brivio Mario, *Monza*

Granato Giovanni,  
*Mirab. Calt.ne*  
Parravicini Luigi,  
*Verano Brianza*  
Riva S. Opreni M., *Monza*  
Arienti Renato, *Muggiò*  
Boga Giovanni,  
*Cesano Maderno*  
Petenzi Giancarlo, *Monza*  
Banterla Sandra, *Albate*  
Zavaglia Vincenzo, *Bresso*  
Quinta Patrick, *Padova*  
Meroni Valentino, *Monza*  
Allevi Vincenzo, *Monza*  
Mariani Arnaldo, *Lissone*  
Zanotti Cesarita,  
*Nocera Inferiore*  
Sebastiani Mario, *Roma*

Bellisario Antonio,  
*Mercogliano*  
Tabaro Barbara,  
*Portogruaro (VE)*  
Resmini Mario,  
*Brignano (BG)*  
Coletta Enzo, *Avezzano (AQ)*  
Brivio Mario, *Monza*  
Sirtori Concetta,  
*Carate Brianza*  
Baccaglio G. Clemente,  
*Domodossola*  
Allevi Vincenzo, *Monza*  
Banterla Sandra,  
*Albate Brianza*  
Venturini Giovanni,  
*Brignano*  
Jacini Pietro, *Milano*

Gastaldi Alfonso, *Novara*  
Cazzaniga Luisa, *Sovico*  
Magni Ettore,  
*Cernusco Lombardone*  
Agricenti Renato, *Muggiò*  
Bonicelli Angela, *Monza*  
Atella Massimo G.,  
*Saltrio (VA)*  
Cioffi Silvana, *Roma*  
Fumagalli Cesare,  
*Casatenovo*  
Sirtori Giuseppe, *Monza*

Coop. Toti Monza,  
Condominio M05 e  
Cereda Lina  
*in memoria di Angelo Donati*

**Si ricordi  
di versare il contributo associativo**

Bollettino di CC postale: 37937208  
Bonifico bancario:  
IntesaBci - Cariplo-Monza c/c 313801/36  
Cod. ABI 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 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

## Laboratorio... che passione!!!



**U**n po' di tempo fa, il signor Malegori, segretario dell'Associazione, mi chiedeva di raccontare come funziona il laboratorio di Biologia Molecolare, il mio lavoro e di raccontare chi sono. Tra tutte queste cose, quella che mi risulta più difficile è dire in poche, e semplici parole, cosa faccio tutto il giorno. Ci ho provato spesso anche con Andrea, mio marito, ma i risultati non sono stati del tutto soddisfacenti. Vediamo se, facendolo per Voi, anche lui capirà di cosa mi occupo. Quando arriva un campione di sangue in laboratorio (che, per chi non lo sapesse, si trova al quinto piano Nord di Villa Serena), il primo passaggio da fare è estrarre il DNA, cioè quella famosissima doppia elica che, meglio di chiunque altro, ci dice chi siamo. Partendo dal sangue intero si devono isolare solo le cellule che contengono il DNA all'interno del loro nucleo; quindi si deve "scartare" tutto ciò che non serve e non interessa: i globuli rossi (altre cellule presenti nel sangue che però sono prive di nucleo), le piastrine, le proteine e quant'altro. Questo procedimento si fa con una semplice centrifuga, ovvero con una macchina che fa "scendere" per gravità, secondo il loro peso, le cellule più pesanti, e quindi i globuli bianchi o linfociti. A questo punto, avendo solo le cellule "ad hoc" si deve estrarre/togliere dal loro interno il DNA. Per fare questo occorrono altri semplici passaggi (sono sempre centrifugate) che servono a scartare di volta in volta ciò che non occorre. Alla fine di questo

breve procedimento, che impiega circa 30/40 minuti, si ottiene il codice genetico all'interno del quale andare a "cercare" ciò che ci interessa. E da questo punto in poi la cosa diventa interessante.

Se prendiamo come esempio l'Emocromatosi, quello che si va a vedere è se i pazienti hanno la mutazione (C282Y) che definisce, dal punto di vista genetico, la malattia. Praticamente si va a "leggere" la sequenza del DNA, cioè il susseguirsi/l'alternarsi delle "lettere" [che in questo caso si chiamano basi e sono l'adenina (A), la citosina (C), la guanina (G) e la timidina (T)], che compongono il gene HFE (è il nome del "responsabile" dell'Emocromatosi), proprio come se fosse una lunghissima parola composta solamente da 4 lettere che si alternano tra loro. Ogni gene, cioè ogni pezzo di DNA che codifica per una proteina, ha una sequenza corretta, cioè un modo giusto in cui è stato "scritto"; a volte, la sua sequenza può essere mutata ovvero può essere stata scritta in maniera scorretta e al posto di una "lettera" ne compare un'altra. Questo è proprio il caso della proteina HFE che, quando è "scritta male" causa la malattia. Il modo in cui dovrebbe infatti presentarsi una parte della sequenza è ACG TGC CAG, invece nei malati risulta essere ACG TAC CAG, cioè la quinta base che dovrebbe essere una Guanina è mutata, ovvero "cambiata" con una Adenina. Questo cambiamento, il cui termine "tecnico" è mutazione, causa uno scorretto modo di lettura per il successivo passaggio fisiologico che porta alla formazione della proteina HFE. Quello che succede è che invece di ottenere una proteina "giusta" e funzionante, questa mutazione causa un'alterazione nella struttura stessa della proteina che risulta così incapace di funzionare in modo corretto, causando la malattia. Attualmente, oltre alla diagnosi molecolare di Emocromatosi, mi sto occupando del progetto finanziato sia dall'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi che dalla Fondazione della Comunità di Monza e Brianza; praticamente quello che ho descritto per il gene HFE lo sto eseguendo per il gene della Ferroportina. Accanto a questo progetto che sta arrivando al suo traguardo, sto caratterizzando, dal punto di vista genetico, 30 pazienti con Emocroma-

tosì Atipica, cioè pazienti che pur avendo un sovraccarico di ferro, non hanno la mutazione C282Y di cui sopra. Quindi sequenzio altri geni coinvolti nel metabolismo del ferro che potrebbero essere responsabili della malattia, come l'epcidina, la ceruloplasmina, il recettore della transferrina o la ferritina.

E per finire, veniamo a me. Lavoro nel laboratorio del dottor Piperno dal gennaio del 2002, un mese dopo essermi laureata in Scienze Biologiche all'Università degli Studi di Milano, il 12 dicembre 2001 (il giorno prima della mitica bufera di neve, giorno in cui avevate organizzato la cena dell'Associazione. Giuro che io non c'entro!!). Ho conosciuto questo laboratorio grazie ad un avviso affisso in una bacheca dell'Università in cui si cercava un/una biologo/a per un progetto di ricerca sull'ipertermia. Così, dopo la laurea, sono arrivata qui. Terminato il progetto per cui ero stata "assunta", fortunatamente, il dottore mi ha "tenuto" nel suo gruppo di lavoro, ed eccomi qua. Però per Voi, oltre a fare la biologa, mi diverto, insieme a Cristina, ad organizzare la vendita delle uova nel periodo pasquale, gli spettacoli teatrali per l'Associazione e a dare, quando serve, un piccolo contributo per il Notiziario. A parte questa mio breve quadretto professionale (oltre che qui, ho lavorato per 2 anni alla mia tesi sulla Distrofia Muscolare all'Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta"), di me posso dire che ho 29 anni e sono felicissimamente sposata da un anno e 7 mesi. Oltre alla mia passione, cioè il mio lavoro (che sognavo di fare sin dal liceo), posso dire anche di essere una casalinga non male; mi piace molto cucinare (cosa che considero, per il momento, un hobby) e fare i lavori manuali, cioè creare oggetti con il cartone (quello che oggi si chiama cartonage), fare i fiori di carta e le candele. Tra gli altri passatempi, adoro anche viaggiare con "il mio Andrea", dalle piccole gite di un giorno ai grandi e lunghi viaggi (anche se in realtà l'unico grande viaggio che abbiamo fatto è stato il viaggio di nozze in Australia; altro mio sogno). E da "grande" cosa vorrei fare? Continuare a fare la biologa, ovviamente!!!

Dott. Sara Pelucchi

***L'Associazione vivamente ringrazia la dottoressa Sara Pelucchi per la preziosa e fattiva collaborazione, nella stesura del progetto: «Analisi molecolare del gene della ferroportina I nelle condizioni di sovraccarico di ferro associato all'insulino-resistenza», riconoscendole una borsa di studio per l'impegno prestato.***

## Guide direttive anno 2004

Sancite dal consiglio

- Riunioni trimestrali del consiglio direttivo: marzo, giugno, settembre, dicembre (consiglio aperto a tutti) primo mercoledì di ogni mese, ore 20,30 in sede.
- Assemblea generale il giorno 5 o 12 giugno.
- Vendita uova.
- Serate musicali.
- Serate teatrali.
- Presenza segreteria ogni mer-

coledì dalle 10 alle 12.

Il consiglio evidenzia la necessità di trovare nuove persone tra i soci della Associazione disponibili ad una concreta collaborazione ai diversi gruppi di lavoro.

Il sig. Romano Vasi è entrato a far parte del consiglio direttivo in sostituzione al sig. Angelo Donati.

## www.emocromatosi.it

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 Corengia).

**D.:** Ho l'emocromatosi con mutazione H63D, con una ferritina a 460 mg. Ora dopo 5 salassi è scesa a 150. Ho letto che questa mutazione non dovrebbe accumulare il ferro a meno che non siano presenti altre cause come l'alcool. Vorrei sapere se nel caso mio è stato sufficiente che io bevessi un litro di vino al giorno durante i pasti?

**R.:** Suppongo che lei abbia uno stato di emozigosi per la mutazione H63D. Un introito di vino di un litro al dì è troppo e potrebbe da solo essere causa di un incremento dei valori di ferritina. Quindi il consiglio è di ridurre drasticamente (1/4 di litro al dì) e ricontrollare gli esami. Attualmente lei ha dei valori di ferritina normali, non ci sono rischi, quindi, legati al ferro.

**D.:** Quattro anni fa ho scoperto di essere affetto da emocromatosi. Sottoposto a salassoterapia la ferritina è rientrata nei valori desiderati. Continuo la salassoterapia con una frequenza trimestrale. Soffrendo di dolori articolari vorrei sapere se esiste una terapia per poterli alleviare?

**R.:** I dolori articolari possono essere un'espressione di un'artropatia emocromatosica, non vanno escluse anche altre cause. Se la sintomatologia è importante sarebbe utile una valutazione comunque di tipo reumatologico: è utile sapere le articolazioni interessate, il tipo di sintomatologia, definire se necessaria una valutazione Rx, esami per escludere una forma autoimmune (Ra Test, Waaler Rose, ANA; VES, PCR). La terapia è comunque analoga a quelle di altre artropatie: antinfiammatori non steroidi (FANS, inibitori cx2, ...).

**D.:** Sono un uomo di 57 anni con emocromatosi genetica solo ora diagnosticata; ho cataratte in entrambi gli occhi da circa quattro anni, e vorrei approfondite informazioni sulle cataratte secondarie all'emocromatosi?

**R.:** Non c'è una relazione specifica tra cataratta ed emocromatosi, c'è invece una forma ereditaria di cataratta associata all'iperferritinemia, ma senza sovraccarico di ferro.

Questa forma si chiama: iperferritinemia-cataratta ereditaria ed è dovuta ad un difetto nella regolazione della produzione (sintesi) della ferritina, ma non ad un'alterazione del metabolismo del ferro; in questi casi la ferritina è alta ma la percentuale di saturazione della transferrina (il rapporto tra il ferro circolante e transferrina) è normale; la cataratta si manifesta in genere prima dei 50 anni, ma esiste una grande variabilità nella presentazione, sia nella gravità che nell'età di insorgenza.

Viceversa l'emocromatosi è dovuta ad un difetto nella regolazione dell'assorbimento del ferro che si accumula progressivamente nell'organismo; in questi casi sia la ferritina che la percentuale di saturazione della transferrina sono elevate.

È chiaro che non si può escludere a priori, anche se l'eventualità è rara, la possibile associazione delle due condizioni ereditarie che sono dovute a difetti di due diversi geni.

L'emocromatosi è quasi sempre una forma recessiva (vuol dire che entrambi i genitori sono portatori del difetto).

L'iperferritinemia-cataratta è una forma dominante (basta un genitore affetto).



Auguri di  
Buone Feste !!!