

Complicanze dell'emocromatosi ereditaria ferro e ipogonadismo

Il diabete mellito (come trattato nel notiziario n. 25) è la principale complicanza di tipo endocrino dell'emocromatosi ereditaria. Anche altre ghiandole endocrine dell'organismo possono essere coinvolte dal danno secondario all'accumulo di ferro: l'*ipogonadismo*, cioè il deficit della funzione sessuale maschile e femminile, è la seconda manifestazione endocrina di più frequente riscontro nei pazienti emocromatosici. L'ipogonadismo che può insorgere in pazienti emocromatosici è di tipo "centrale", secondario ad un danno dell'*asse ipotalamo-ipofisario*, cioè delle strutture ghiandolari localizzate a livello del sistema nervoso centrale e deputate al controllo e alla regolazione delle gonadi (le ovaie nella donna e i testicoli nell'uomo) (Figura 1). Nei pazienti emocromatosici, l'accumulo di ferro si realizza a livello ipofisario, *nelle cellule gonadotropiche*, e determina una ridotta produzione degli ormoni (*gonadotropine: LH e FSH*) che regolano le gonadi. In conseguenza di ciò i testicoli e le ovaie sono meno stimolati a produrre gli or-

moni sessuali maschile e femminili (*testosterone ed estradiolo*), con il conseguente sviluppo dell'*ipogonadismo* (Figura 2). La rapidità con cui si accumula il ferro e l'entità del sovraccarico sembrano influenzare lo sviluppo delle manifestazioni endocrine. A conferma di ciò è la maggiore prevalenza dell'*ipogonadismo* nei pazienti affetti da una forma particolarmente severa e a sviluppo precoce di sovraccarico di ferro (emocromatosi giovanile) rispetto all'emocromatosi di tipo classico; si manifesta infatti nel 96% dei pazienti affetti da emocromatosi giovanile paragonato al 18% di pazienti affetti da emocromatosi classica, con un'età media di insorgenza rispettivamente di 23,3 anni paragonati ai 44,8 anni. Il danno in età precoce è aggravato anche dal fatto che la maturazione gonadica è strettamente influenzata dall'attività delle gonadotropine. Negli stadi più precoci si osserva una disfunzione delle gonadi in assenza di manifestazioni cliniche, caratterizzata solo da ridotte concentrazioni basali di questi ormoni con normali risposte ai

tests di stimolazione. Questa condizione si può riscontrare con discreta frequenza nelle fasi iniziali della malattia. Con l'aumentare del sovraccarico di ferro si sviluppa l'*insufficienza completa dell'intero asse*, caratterizzata dall'assenza di risposta ai tests di stimolazione e dalla comparsa dei sintomi clinici. La più frequente alterazione morfologica testicolare riscontrata nei pazienti emocromatosici affetti da ipogonadismo è rappresentata dalla sclerosi e dall'atrofia dei tubuli seminiferi con una riduzione di numero, fino anche all'assenza completa, delle cellule di Leydig. Ciò determina un deficit di funzione dei didimi che può anche associarsi ad una atrofia degli stessi. Studi biotipici dimostrano che i depositi di ferro a livello dei testicoli sono scarsi e interessano prevalentemente la parete dei vasi sanguigni. Dal momento che il deficit gonadico nell'emocromatosi è prevalentemente di tipo centrale, si può osservare una buona risposta, in termini di produzione di testosterone, quando al

(segue)

Figura 1
Fisiopatologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

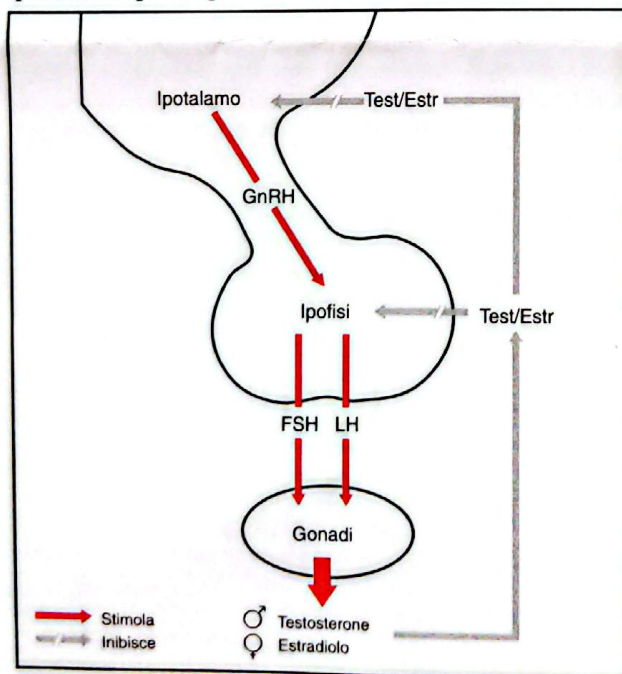
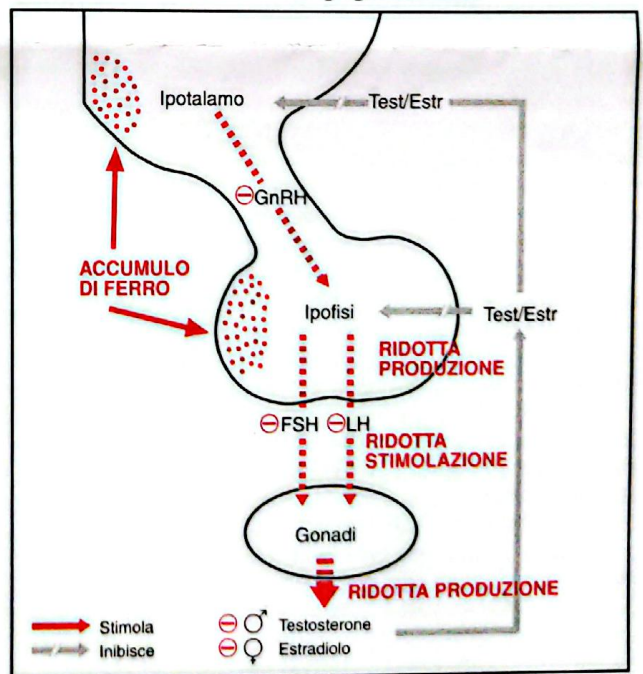


Figura 2 - Alterazioni del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nel paziente emocromatosico affetto da ipogonadismo.



paziente vengono somministrate le gonadotropine. Non si assiste a questa risposta positiva quando, nelle forme più severe, c'è un avanzato grado di atrofia dei didimi nel qual caso si rende necessaria una terapia sostitutiva (testosterone). Meno dati esistono in letteratura sul danno ovarico ferro-correlato e sul trattamento che vede più frequentemente l'utilizzo della terapia sostitutiva con estrogeni e progestinici. Le manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo nei pazienti affetti da emocromatosi non sono diverse da quelle osservate in altre forme di ipogonadismo. Negli uomini esse sono rappresentate da riduzione dei peli corporei, alterata distribuzione della massa adiposa, atrofia testicolare di vario grado, perdita della libido (cioè del desiderio sessuale), deficit della eiaculazione ed impotenza. Nelle giovani donne la perdita della libido, l'assenza del ciclo mestruale (amenorrea) e l'infertilità sono i sintomi più comuni; la perdita del desiderio sessuale può essere l'unico sintomo nelle donne in post-meno-

pausa. Entrambi i sessi, oltre ai sintomi strettamente correlati all'apparato riproduttivo, possono manifestare osteoporosi, debolezza muscolare e facile affaticabilità dovuta ad una riduzione della massa muscolare anche molto severa. Dal punto di vista diagnostico, in tutti i pazienti affetti da emocromatosi viene effettuato, mediante un semplice prelievo del sangue, il dosaggio degli ormoni sessuali periferici e ipofisari per individuare eventuali deficit anche iniziali. Se i livelli ormonali risultano ridotti, vengono proposte indagini di secondo livello rappresentate dai tests dinamici e di stimolazione. Questo tipo di analisi è molto importante non solo per la corretta diagnosi, ma anche per un eventuale intervento terapeutico. In alcuni casi, ma non in tutti, l'ipogonadismo può infatti essere reversibile mediante la salassoterapia e ciò si verifica più facilmente in pazienti giovani, cioè negli stadi più precoci di danno ipotalamo-ipofisario. Negli stadi più avanzati, in presenza di un danno definitivo, il

quadro è spesso irreversibile e, in tali casi, si deve ricorrere alla terapia ormonale. Nell'uomo essa è rappresentata da: a) gonadotropine corioniche, se i testicoli hanno mantenuto una sufficiente capacità funzionale, b) testosterone per via intramuscolare o, attualmente, anche transdermica, qualora i testicoli siano atrofizzati. Questo trattamento è in genere in grado di restituire libido e potenza sessuale; molti pazienti riferiscono anche un miglioramento del tono muscolare ed un senso di benessere generale dovuto all'azione anabolizzante del testosterone. Tali benefici non sembrano diminuire con una terapia a lungo termine e non sono stati riportati significativi effetti collaterali anche in pazienti monitorati per lunghi periodi. Nelle giovani donne affette da ipogonadismo è utile la somministrazione ciclica degli ormoni sessuali femminili (estrogeni e progesterone). Se la paziente non è fertile e desidera procreare, si deve ricorrere alla somministrazione delle gonadotropine.

Dott.ssa Anna Vergani

L'ambulatorio... da' i numeri!!!

Finalmente ce l'abbiamo fatta!! Dopo mesi di peregrinare da un piano all'altro dell'Ospedale, possiamo dire di essere arrivati al traguardo. Ora siamo ubicati (... per chi non fosse ancora venuto a "trovarci") all'8° piano del settore C ed occupiamo le stanze 5, 6, 7 ed 11 (e per chi volesse telefonarci i numeri sono: 039.2333608 - 2332300 - 2332327). E sì, ci siamo allargati! Abbiamo ben 4 studi per "accogliervi" e ricevervi; 2 dei quali dotati di 2 lettini ciascuno, in modo da poter salassare 4 persone contemporaneamente. Questo, oltre a rappresentare una comodità, rispecchia l'intenso lavoro dell'Ambulatorio. Infatti, come già ci si era accorti (...ed i numeri ci hanno dato ragione!), l'attività clinica ambulatoriale è aumentata sempre più. Adesso vi spieghiamo come: in occasione dell'Assemblea Generale dell'Associazione, tenutasi il 5 giugno in Villa Serena, abbiamo riportato i numeri che ci riguardano. Oltre a descrivere l'equipe, formata dal responsabile Dr. Alberto Piperno, coadiuvato da 6 dottoresse, 2 biologhe ed un'infermiera, abbiamo presentato il resoconto del numero di visite e salassi eseguiti dal 2003 ad oggi (Tabella 1). Come si vede dai nostri dati, il confronto tra l'attività del 2003 e dei primi 5 mesi del 2004 evidenzia un notevole incremento delle visite e dei salassi, pari al 34% e 45% rispettivamente. Tra i motivi che spiegano questo andamento c'è il fatto che sia-

mo uno dei Centri di riferimento nazionale per lo studio dell'Emocromatosi; basti pensare all'insero de "Il Corriere Salute", uscito il 18 aprile 2004, in cui siamo elencati come Centro di Eccellenza ed in cui la nostra Associazione risulta essere l'unica sul territorio... e scusate se è poco (modestia a parte!!). Sempre più pazienti e colleghi medici che vivono ed operano in altre strutture, spesso in altre regioni, ci contattano per avere una consulenza o un confronto scientifico soprattutto su casi particolarmente complessi. Infatti se guardiamo alla provenienza dei nostri pazienti essi sono inviati dal loro medico curante, ma spesso giungono anche da altri Ospedali o direttamente dopo aver consultato il nostro sito Internet. E sì, il nostro sito funziona e funziona bene!! Così come ha illustrato Giuliano Braghetto sempre durante l'Assemblea, il numero di persone che visitano giornalmente il sito è passato da 15 iniziali (dell'anno 2000) ai 141 click del 2004, ed è tra questi che ritroviamo alcuni dei pazienti che, direttamente o tramite richiesta via mail, arrivano a noi. Dall'inizio dell'anno ad oggi, abbiamo avuto ben 58 richieste di consulenza ed informazioni; così come, a solo un mese dalla pubblicazione, ben 100 medici hanno fatto richiesta delle "Linee guida diagnostiche terapeutiche nell'emocromatosi ereditaria" pubblicate on-line. Ma il nostro lavoro non si conclude nella giornata di mercoledì;

prosegue infatti in reparto dove vengono approfonditi casi anche particolari che necessitano di un ricovero ospedaliero per eseguire la biopsia epatica (20 pazienti nel 2003 e 15 fino a maggio 2004) o, in regime di day hospital, per sottoporsi, in un unico giorno, a tutti gli esami necessari per definire meglio il loro quadro clinico (35 nel 2003 e 20 fino a maggio 2004). Affiancata all'attività ambulatoriale c'è una vivace attività di ricerca, svolta nel Laboratorio di Biologia Molecolare. Nell'ultimo anno, infatti, oltre a portare a termine il Progetto sovvenzionato dalla "Fondazione della Comunità di Monza e Brianza", abbiamo scoperto ben quattro mutazioni nuove a carico dei diversi geni coinvolti nel metabolismo del ferro. Per chi volesse "nome e cognome" delle alterazioni genetiche eccoli: la prima si "chiama" Q233X e si trova sempre nel gene *HFE*, il responsabile dell'emocromatosi classica o di tipo 1; le altre due sono a carico del gene della *Ferroportina 1* (emocromatosi di tipo 4) e sono V72F e D157N. Per ultima, la mutazione nella regione *IRE dell'L-Ferritina* si trova a +29 e porta al cambiamento di una C con una G ed è responsabile della Sindrome da Iperferritinemia Cataratta. *E, dulcis in fundo...* il coronamento di tutto questo lavoro sfocia nella pubblicazione di articoli su prestigiose riviste del settore; dal 2003 ad oggi sono stati pubblicati

(segue)

ben 8 articoli, di cui 2 condotti in collaborazione con altri centri di ricerca. Ecco, questo è quanto!! Tutto il nostro lavoro dell'ultimo anno, che cerchiamo di svolgere nel migliore dei modi, anche grazie al supporto dell'Associazione.

Dott.ssa Sara Pelucchi e Dott.ssa Anna Vergani

Tabella 1. Attività ambulatoriale.

	Anno 2003	Dall'1/1/2004
Visite (<i>media al mese</i>)	71 (16-23 alla settimana, di cui 4 prime visite)	95 (20-25 alla settimana, di cui 4 prime visite)
Analisi molecolari	157 (2-4 alla settimana)	70 (2-4 alla settimana)
Salassi (<i>media al mese</i>)	69 (15-22 alla settimana)	100 (19-22 alla settimana)

Vendita Miracolosa!!!

È vero siamo a giugno, sono già trascorsi due mesi da Pasqua, ma non si poteva non commentare il successo ottenuto dalla vendita delle uova di cioccolato.

Anche quest'anno (per il sesto anno consecutivo) si è ripetuta "l'avventura pasquale" della vendita, ma mai come nel 2004 si sono ottenuti questi risultati. Per chi volesse un po' di numeri, quest'anno abbiamo venduto 654 uova semplici, 600 uova con peluche, 324 pecore Dolly e 290 pesciolini Nemo, le due novità dell'anno. I motivi che hanno portato a questo successo sono

diversi: la prevendita iniziata sin da febbraio; il passaparola tra amici, parenti, vicini di casa e colleghi; l'estensione dell'avvenimento ad altri ospedali mai coinvolti prima, della zona (vedi Carate e Desio) e non solo (Domodossola), ma SOPRATTUTTO l'adesione di molti pazienti e associati. E sì, perché quest'anno vi abbiamo coinvolto direttamente. La "campagna di reclutamento" non vi ha dato tregua, vi abbiamo marcato stretto: in ambulatorio, dove le dottoresse hanno chiesto la vostra disponibilità, e telefonicamente dove siete stati chiamati a parte-

cipare attivamente. E la cosa bella è stata la vostra adesione: tutti ci avete aiutato, sostenuto e, soprattutto, avete collaborato calorosamente. Siete diventati parte attiva di un'Associazione talvolta "un po' pigra" che OGGI, anche grazie a questa iniziativa, ha trovato nuova linfa e vitalità. Quindi, a chi leggerà questo Notiziario, GRAZIE DI CUORE e, sappiate, che d'ora in poi l'Associazione conterà sempre più su di voi e si impegnerà a coinvolgervi in ogni sua attività. **IL VOSTRO AIUTO È PREZIOSO.**

Dott.ssa Sara Pelucchi



*Scene di esultanza
all'arrivo delle uova di Pasqua*

**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 Franco Rizzi
Responsabile
Coordinatore di Redazione Romano Vasi
Segreteria Pier Carlo Donghi
Grafica Aldo Parma
Stampa Verga Arti Grafiche s.n.c.
Via Don Venanzio Corti, 7
Machero

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.: Sono una paziente di emocromatosi genetica. Vorrei sapere fino a che punto l'alimentazione influenza la malattia e che alimentazione è consigliabile?

R.: L'influenza della dieta sulla malattia è scarsa. Infatti quello che determina l'entità dell'accumulo di ferro è la severità del difetto genetico e la sua penetranza. Una dieta priva di ferro è sostanzialmente impossibile e non apporta un grande vantaggio nella terapia, dove quello che conta è una adeguata salassoterapia. Infatti il ferro che entra ogni giorno con gli alimenti è molto poco e non esiste, nell'uomo, una via specifica per eliminare il ferro in eccesso. Nelle persone normali la quantità assorbita equivale a quella che viene eliminata con la desquamazione delle cellule epiteliali (cute) e endoteliali (mucose) pari a circa 1-1,5 mg die.

Nell'emocromatosi la quantità aumenta dalle due alle 4-5 volte a seconda della gravità della malattia. Nel corso degli anni si accumula così una quantità di ferro che è nell'ordine di svariati grammi (mille mg).

Come può facilmente comprendere non è possibile quindi ridurre il sovraccarico di ferro semplicemente con la dieta. Comunque possiamo darle qualche consiglio generale.

È sconsigliabile, ma questo vale un po' per tutti, una dieta particolarmente ricca di carne (il ferro contenuto nella carne è meglio assorbito di quello presente negli altri alimenti) e di grassi animali; è consigliabile un basso e non costante introito di bevande alcoliche (l'alcool associato all'accumulo di ferro facilita lo sviluppo di danno epatico).

Per il resto si consiglia una dieta corretta come contenuto calorico e ben distribuita nelle sue varie componenti.

Assemblea generale dei Soci 5 giugno 2004

Sabato 5 giugno 2004 alle ore 16 presso l'aula A di Villa Serena, si è tenuta in seconda convocazione,

l'assemblea generale ordinaria dei soci. Assume la presidenza il dott. Albergo Piperno. Constatata la validità del-

l'Assemblea a deliberare in quanto regolarmente costituita a norma dell'art. 15 dello Statuto, con il consenso degli intervenuti chiama i signori Pierluigi Malegori e Luigi Paravano a svolgere mansioni rispettivamente di segretario e moderatore, i quali accettano.

Dopo il saluto di benvenuto, si passa alla presentazione e discussione degli argomenti posti all'ordine del giorno. Attività ambulatoriale, attività di ricerca: relatori le dottoresse Anna Vergani e Sara Pelucchi.

Attività associativa: relatori i signori Luigi Paravano e Giuliano Braghetto.

Con l'aiuto informatico hanno illustrato il cospicuo lavoro svolto nel corso dell'anno 2003, con un risultato altamente positivo, che l'Assemblea ha molto apprezzato.

Viene poi presentato dal segretario, Signor Luigi Malegori il Bilancio Consuntivo chiuso al 31 dicembre 2003 e la situazione al 31 maggio 2004.

Le voci di Stato Patrimoniale e Conto Economico di maggiore rilevanza.

Confermati i criteri di valutazione degli anni precedenti; l'Assemblea, preso atto delle esposizioni fatte e dopo esauriente discussione, all'unanimità delibera di approvare il bilancio chiuso al 31-12-2003.

Null'altro essendovi a deliberare e nessun altro avendo chiesto la parola, la presente seduta viene tolta alle ore 18,30.

BILANCIO CONSUNTIVO AL 31.12.2003

Situazione patrimoniale	Bilancio 31.12.2003	Variazione 31.12.2002	Situazione 31.5.2004
ATTIVO			
Cassa contanti	0,62	-20,75	195,62
Intesa Bci	21.488,03	8.805,68	23.313,53
Banca Credito Cooperativo Lissone	10.000,00		10.000,00
C/c postale	17.576,79	-1.814,81	22.365,00
Macchine elettroniche	2.509,80	589,20	2.509,80
Totale attivo	51.575,24	7.559,32	58.383,95
PASSIVO			
Debiti diversi	625,29	625,29	
Fondo ammortamenti	1.693,94	900,45	1.693,94
Avanzo di gestione precedente	43.222,43	12.384,58	49.256,01
Avanzo di gestione	6.033,58	-6.351,00	7.434,00
Totale passivo	51.575,24	7.559,32	58.383,95

Conto economico

COSTI			
Ammortamenti	900,45	589,20	
Postali e telegrafiche	685,75	50,25	592,50
Materiale informativo	3.265,20	864,60	537,75
Spese bancarie	302,33	262,77	14,70
Affitto+riscaldamento	233,70	139,70	
Diversi	6.572,80	-981,66	8.618,26
Cancelleria e stampati		-150,00	215,00
Spese c/c postale	103,95	26,57	34,80
Borse di studio	13.955,72	2.275,45	7.500,00
Analisi ricerche	8.516,00	7.376,29	180,58
Totale costi	34.535,90	10.453,17	17.693,59
Avanzo di gestione	6.033,58	-6.351,00	7.434,00
Totali	40.569,48	4.102,17	25.127,59
RICAVI E PROVENTI			
Versamento soci	12.604,64	3.790,95	3.783,59
Promozionale	27.728,50	691,22	21.344,00
Interessi attivi banca	7,49	-354,41	
Interessi attivi di c/c postale	228,85	-24,18	
Arrotondamenti Euro		-1,41	
Totale ricavi e proventi	40.569,48	4.102,17	25.127,59