

## La terapia ferrochelante nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro. *(seguito dal n. 45)*

### Indicazioni all'uso dei chelanti

**P**oiché le complicanze del sovraccarico di ferro sono state meglio studiate nella  $\beta$ -talassemia, questa popolazione di pazienti è il principale obiettivo degli studi clinici con i farmaci ferrochelanti. Tuttavia, anche pazienti regolarmente trasfusi, con differenti anemie croniche, incluse la **sindrome mielodisplastica**, l'**anemia falciforme** e l'**anemia di Diamond-Blackfan**, hanno l'indicazione ad un trattamento cronico del sovraccarico di ferro mediante l'utilizzo dei chelanti. In questi pazienti si sono ottenuti risultati simili ai talassemici.

Il NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha recentemente pubblicato linee guida per la pratica clinica delle mielodisplasie, riconoscendo l'importanza di una chelazione costante e introducendola nelle raccomandazioni cliniche. A tutt'oggi, il ruolo della ferrochelazione nei pazienti con mielodisplasia è prevalentemente speculativo per la mancanza di dati sufficientemente estesi. Tuttavia, esiste la dimostrazione che lo sviluppo del sovraccarico di ferro incide in modo significativamente negativo sull'aspettativa di vita in questi pazienti, e l'evidenza di efficacia clinica della terapia sta emergendo per quei pazienti per i quali è possibile prevedere una sopravvivenza sufficientemente lunga da condurre ad un importante accumulo di ferro trasfusionale.

L'inizio della terapia chelante è consigliata per concentrazioni di ferritina sierica superiori a 1000  $\mu\text{g/L}$  o dopo 20 trasfusioni.

### Criteri generali

La **deferossamina** rimane allo stato attuale il farmaco da proporre in prima istanza sulla base della lunga esperienza accumulata con questo farmaco,

della comprovata efficacia e della ridotta tossicità a dosi standard.

Il **deferiprone** ha mostrato rispetto alla deferossamina una maggiore capacità cardioprotettiva, ma una minore azione sul fegato e può avere, come grave seppur raro (<3%) effetto indesiderato, (dose-indipendente) la riduzione dei globuli bianchi (neutropenia / agranulocitosi). Nella sindrome mielodisplastica il deferiprone non viene utilizzato per i possibili eventi avversi a carico del midollo emopoietico.

La terapia combinata **deferossamina - deferiprone** è uno strumento molto potente su entrambi gli organi (fegato e cuore) e rappresenta una forma di chelazione intensiva.

Il nuovo chelante orale **deferasirox**, sembra dotato di analoga efficacia della deferossamina, con il vantaggio di una modalità di somministrazione che garantisce un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Data la recente introduzione del farmaco tra i chelanti a disposizione e, malgrado l'elevato numero di soggetti trattati, sono necessari ulteriori studi per definirne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. Non è ancora permessa la terapia combinata del deferasirox con altri chelanti.

La disponibilità di 3 farmaci chelanti ha portato alla possibilità di costruire la terapia del paziente modulandola sulle sue specifiche caratteristiche. Sono possibili variazioni nel tempo della terapia con passaggio da uno schema ad un altro a seconda di come evolve il quadro clinico.

### Indicatori di efficacia terapeutica

Per definire l'entità del sovraccarico iniziale e il buon andamento/efficacia di una terapia ferrochelante è necessario disporre di metodologie affidabili, ripetibili, e possibilmente non invasive, che permettono di valutare la riduzione

dell'accumulo di ferro a livello sistemico e dei singoli tessuti bersaglio.

Le metodiche attualmente disponibili sono:

- indicatori dello stato del ferro: ferritina sierica, sideremia, transferrina;
- esami strumentali non invasivi che si fondano sulla capacità del ferro accumulato di aumentare la suscettibilità magnetica del tessuto esplorato: biosusciometria magnetica epatica (SQUID), RMN cardiaca ed epatica, MID (apparecchiatura ora disponibile solo a Genova);
- esami invasivi: biopsia epatica che permette di valutare la concentrazione epatica di ferro (LIC) e definire il danno epatico (fibrosi) correlato al sovraccarico di ferro ma anche secondario a possibili infezioni epatiche concomitanti. La biopsia epatica non viene sempre eseguita, è riservata solo a casi selezionati dove si suppone l'esistenza di un danno epatico. La biopsia non è un esame usato per il follow-up del paziente.

Il monitoraggio del sovraccarico e dell'efficacia terapeutica è infatti eseguito mediante l'uso degli indici bioumorali dello stato del ferro e delle tecniche di imaging (RM cardiaca ed epatica, SQUID).

### Sovraccarico geneticamente determinato

L'**emocromatosi** è una patologia eterogenea dal punto di vista fenotipico e genetico comprendendo 5 diversi tipi di forme geneticamente distinte [emocromatosi HFE, emocromatosi giovanile (da deficit di HJV e HAMP), emocromatosi da deficit di TFR2, ferroportin disease].

Esistono inoltre altre forme rare di sovraccarico di ferro geneticamente determinate con aspetti fenotipici peculiari [**aceruloplasminemia** e **ipotransferrinemia congenita, anemia microcrocica ereditaria**].

*(segue...)*

Sebbene il trattamento di scelta nelle diverse forme di emocromatosi sia costituito dalla salassoterapia, esistono condizioni in cui i salassi periodici non sono praticabili per controindicazioni assolute (pazienti affetti da insufficienza cardio-respiratoria severa o associata anemia), fattibilità (assenza di vene accessibili per i ripetuti salassi) o, per intolleranza (paura dell'ago, reazioni vaso-vagali).

Nei pochi casi in cui la salassoterapia non sia applicabile con l'adeguata regolarità, è possibile ricorrere a delle alternative qui elencate:

- eritrocitoferesi con o senza somministrazione di eritropoietina;
- terapia ferrochelante. La deferoxamina è allo stato attuale il farmaco da

proporre in prima istanza. Nonostante l'uso di altri ferrochelanti come deferiprone e deferasirox nell'emocromatosi non rientri nelle indicazioni per cui tali farmaci sono stati approvati, essi possono essere utilizzati sotto il controllo di centri specialistici di riferimento per tali patologie. È attualmente in corso c/o il nostro Centro uno studio multicentrico di fase I-II, il cui arruolamento si è chiuso al 31 marzo 2008. Lo scopo è valutare la sicurezza e l'efficacia di deferasirox nel rimuovere il sovraccarico di ferro nei pazienti affetti da emocromatosi ereditaria.

Nei casi di aceruloplasminemia l'utilizzo del chelante è l'unica opzione terapeutica. Data la peculiarità della patologia e dei distretti in cui il ferro è

localizzato (l'unica patologia con sovraccarico anche cerebrale) la terapia chelante è stata proposta allo scopo di stabilizzare ed evitare l'ulteriore incremento dei depositi cerebrali. Infatti ad oggi i farmaci a disposizione non hanno dimostrato la capacità di rimuovere il sovraccarico nel distretto cerebrale. Poiché la patologia è estremamente rara, non esistono studi su larga scala sul dosaggio efficace e sulla sicurezza della terapia chelante che necessita di essere condotta e monitorata in centri specialistici.

*Prof. Alberto Piperno  
D.ssa Raffaella Mariani  
Valentina Paolini  
Matteo Pozzi*



Un semplice ma caloroso invito all'  
**ASSEMBLEA GENERALE**

Sabato 7 Giugno 2008 ore 16,30

Aula Conferenze - Villa Serena - c/o Ospedale San Gerardo - MONZA

In quell'occasione dovrà essere eletto il nuovo Consiglio e, alla prima riunione dello stesso, nominare il Presidente ed il Segretario, come previsto dallo statuto (rinnovo ogni tre anni).

Confido in una presenza numerosa da parte dei soci e simpatizzanti, quindi in una più sentita ed entusiastica partecipazione all'attività dell'Associazione.

*Il Presidente ad interim  
Pierluigi Malegori*

**N.B.** Per eventuali candidature: telefono **039.303106 - 039.2005874** - Sigg. Malegori e Donati



*Ha già provveduto a  
versare il contributo  
associativo?*

*Scelga la modalità  
preferita*

**Versamento con bollettino  
di CC postale: 37937208**

**Bonifico bancario:  
Intesa - San Paolo  
Monza - P.za Trento Trieste, 10  
CC 313801/36  
IT 44 J 03069 20407**

**On-line con carta di credito  
collegandosi a:  
[www.emocromatosi.it/donazioni/](http://www.emocromatosi.it/donazioni/)  
(seguire le istruzioni).**

**I CLASSICI VENDITORI DI UOVA: *a loro un sentito grazie***

# ATTIVITÀ dell'ASSOCIAZIONE

## Temporaneamente risolta la precaria situazione del Centro



Monza, 14 febbraio 2008

Egregio Dott. Spata,

a seguito delle lettere ricevute in data 12/2/08 dal prof. Piperno, a nome dell'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e come pazienti, veniamo a chiederLe cortesemente informazioni sulla situazione del Centro per l'Emocromatosi facente parte del Dipartimento di Medicina dell'Azienda da Lei diretta.

Riassumiamo rapidamente: nel giugno u.s., nel corso dell'assemblea annuale, abbiamo appreso l'esistenza di una situazione di grave criticità relativa al personale medico del Centro. Esisteva il rischio concreto di non poter fornire l'abituale servizio ai pazienti a partire dal 31 ottobre 2007, perché tre figure mediche (precarie) fondamentali per l'attività del Centro e non sostituibili, in ragione della loro specifica competenza, avrebbero contemporaneamente raggiunto il termine del loro periodo di formazione (tesi di dottorato e di specialità). La criticità era la mancanza di risorse economiche.

In un primo incontro, l'allora Direttore Generale dott. Bertoglio, in presenza del Direttore sanitario di presidio (Dott. Elli), ci confermò l'interesse a mantenere attivo il Centro che non è solo centro di riferimento regionale per le malattie rare, ma ormai da tempo Centro di consolidata fama nazionale e internazionale per le patologie del metabolismo del ferro. Preso atto della situazione, il dott. Bertoglio, ci chiese di collaborare per trovare la migliore soluzione, nell'interesse di tutti e per sviluppare insieme un ambizioso progetto di sviluppo del Centro. In un ultimo incontro, il 29 novembre 2007, in presenza del dott. Bertoglio, del dott. Elli, del dott. Stucchi (responsabile delle risorse umane), del Prof. Mancia (direttore dell'UO di Clinica Medica e del Dipartimento di Medicina) e del prof. Piperno (medico referente del Centro), oltre alla presenza di alcuni di noi. Venne definito l'impegno formale da parte della direzione dell'Azienda ospedaliera per 2 contratti libero-professionali di 30 ore ciascuno per le due figure mediche di maggior esperienza, questo a partire dal 1 Gennaio 2008, come da delibera del 28 Dicembre 2007 a firma di dott. Bertoglio, dott. Genduso e dott. Craparo. L'Associazione, come tante altre volte aveva fatto in passato, si sarebbe presa il carico di sostenere economicamente il personale medico precario per i mesi di Novembre e di Dicembre.

Noi abbiamo rispettato l'impegno, ma così non è stato da parte dell'Azienda, a tutt'oggi. Abbiamo considerato le difficoltà relative al cambio della dirigenza e per tale ragione abbiamo atteso fiduciosi, ma non è più possibile attendere ulteriormente. Dopo le ultime notizie (vedi lettere sopra citate), quale sarà il nostro futuro? Noi siamo malati o familiari di malati, circa 400 pazienti (seguiti sinora in modo encomiabile dal Centro e molti ormai anche da 20 anni), e siamo in allarme, preoccupati ed esausti di questa situazione. Alcuni di questi pazienti hanno migrato per anni prima di trovare un'adeguata risposta alle proprie domande e ai propri problemi, e adesso che succederà? Chiediamo un urgente incontro, entro fine mese, che porti alla soluzione definitiva del problema.

Restiamo in attesa della Sua cortese risposta. Cordiali saluti.

### Il Consiglio dell'Associazione

P. Malegori, G. Mazzotta, D. Donati, M. Donati, A. Tamborrino, A. Arensi, V. Zavaglia, R. Vasi, P. Donghi, G. Braghetto, P. Imparato, G. Ballabio, D. Pittaluga, A. Nocito

Il giorno 27 marzo abbiamo avuto l'incontro con il nuovo Direttore Sanitario Dott. Rampa e il Direttore di Dipartimento, Prof. Mancia, presenti il Prof. Piperno e, per l'Associazione, il Presidente sig. Malegori e il sig. Arensi. È stata subito chiara la volontà del Direttore Sanitario di venire incontro alle richieste dell'Associazione e di apprezzare il lavoro che il Centro svolge. Con l'approvazione del Prof. Mancia è stato assegnato un contratto professionale di 30 ore settimanali alla Dott.ssa Paola Trombini. Inoltre si è stabilito un incontro per il 13 Ottobre p.v. per la verifica della situazione. Crediamo di poter affermare che l'Associazione ha mantenuto l'impegno di lavorare per garantire l'assistenza ai propri soci, ed il Centro continuerà ad operare bene come ha sempre fatto. Certo, un contratto libero-professionale non è una garanzia assoluta, ma crediamo sia un importante e significativo passo avanti. Spetta a noi vigilare e mantenere viva l'attenzione affinché non si rischi di nuovo la chiusura del Centro. Prima dell'incontro di cui sopra, il nostro Presidente sig. Malegori, è stato convocato dal Dott. G. Spata - Direttore Generale AO San Gerardo Monza con il quale ha intrattenuto un colloquio chiarificatore della nostra situazione in un clima cordiale e aperto. Ringraziamo il Dott. Spata per la disponibilità e l'interesse dimostrato.

Il 29 febbraio scorso, presso il Palazzo della Regione, abbiamo partecipato all'incontro con le Associazioni che si occupano delle malattie rare promosso dalla "Federazione Lombarda Malattie Rare", alla quale abbiamo dato la nostra adesione.

Abbiamo avuto anche un incontro con l'Assessore alla Sanità della Lombardia. Il Dott. Bresciani ha ascoltato con molto interesse il nostro rapporto informativo sulla malattia e sulla situazione nella quale ci troviamo. Ha avuto parole di elogio per la nostra Associazione. Il Prof. Piperno ha espresso il desiderio di sviluppare un proprio progetto finalizzato a portare vantaggi a tutta la comunità dei malati da sovraccarico di ferro. L'Assessore ha invitato il Prof. Piperno a redigere il progetto secondo gli schemi in uso nella Regione Lombardia.

Anche il Dott. Lucchina, Direttore Generale della Sanità della Regione Lombardia, si è dimostrato sensibile ai nostri problemi e ci ha assicurato il suo interessamento. Nel suo intervento ha tra l'altro affermato con forza il diritto dei portatori di malattie rare ad essere curati con lo stesso impegno degli altri ammalati.

Facciamo appello a tutti i Soci a partecipare alle attività dell'Associazione e ad un maggiore contributo economico per superare questo gravoso e difficile momento.

Il Consiglio Direttivo

## www.emocromatosi.it

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite il sito della nostra Associazione, e le relative risposte fornite dal Prof. Piperno o dai suoi collaboratori.  
(D.ssa Trombini, D.ssa Salvioni, D.ssa Mariani, D.ssa Riva, D.ssa Coletti)

**D:** Mi sto sottoponendo a salassoterapia. Purtroppo per motivi di pressione bassa non riescono a levarmi più di 300-350 mg ogni 15 gg. Ora si è aggiunto anche il problema della emoglobina bassa. Cosa mi consigliate? Può essere pericoloso?

**R:** La frequenza e l'entità di sangue da rimuovere durante la salassoterapia va sempre valutata in funzione dell'entità del sovraccarico di ferro, delle condizioni generali e della tolleranza alla procedura. Se il sovraccarico è lieve nulla vieta di affrontare la terapia in modo meno intensivo. I rischi di una terapia mal tollerata sono appunto l'anemizzazione, il malessere generale e un peggioramento dello stile di vita, che vanno considerati nella scelta terapeutica. Siamo a disposizione per un'eventuale valutazione clinico-terapeutica sulla base di dati più precisi.

**D:** Poiché faccio sport (body building) e uso anche integratori ho fatto delle analisi al sangue (in allegato) e sono risultate abbastanza buone tranne la ferritina che è troppo alta, come mai e cosa mi consiglia?

**R:** Non è solo la ferritina ma anche le transaminasi ad essere modicamente alterate il che suggerisce una sofferenza epatica e i due esami possono essere correlati. L'uso di integratori è una delle cause più comuni di accumulo di grasso (steatosi) nel fegato con possibile rischio di sviluppare una forma di steato-epatite, dove all'accumulo di grasso si associa anche un'inflammatione cronica che potrebbe alla lunga condurre ad un danno cronico epatico. Le consiglieri di discutere le sue scelte alimentari con un dietologo per evitare problemi a lungo termine. Al controllo deve aggiungere il dosaggio della sideremia e transferrina che dovrebbero però essere normali. Se invece dovesse dimostrarsi un aumento della sideremia e della percentuale di saturazione della transferrina, potrebbe esistere il sospetto di un'emocromatosi in fase iniziale e l'indicazione ad eseguire il test genetico (analisi mutazioni C282Y e H63D del gene HFE).

**D:** Sono un ex ciclista professionista e in passato, durante la mia attività ho esagerato con l'assunzione di ferro endovena al punto da ritrovarmi puntualmente valori di ferritina

dai 600 ai 900 oltre che transaminasi quasi sempre fuori dalla norma da 10 anni a questa parte.

Il mio medico mi ha rassicurato facendomi fare anche una visita specialistica (circa 5-6 anni fa) da un ematologo, il quale disse che non correvo gravi pericoli.

Io l'ho ascoltato, ma i valori ematici non sono mai cambiati di tanto. Posso fare qualcosa?

**R:** Il ferro introdotto per via parenterale tende a rimanere all'interno dell'organismo perché non c'è un sistema efficiente spontaneo per liberarsi del ferro in eccesso. Se anche le sue transaminasi sono alterate credo sarebbe opportuna una valutazione complessiva epatologica e metabolica (vedi anche il sovrappeso), con esami appropriati compresa un'indagine ecografica epatica. Il problema non va né sovrastimato né sottostimato, soprattutto se ci sono alterazioni degli indici epatici. Sul sito può trovare articoli informativi sul problema dell'iperferritinemia e delle varie cause.

**D:** Sono eterozigote per l'emocromatosi e sono incinta alla 19ª settimana. Dagli ultimi esami risulta una lieve carenza di ferro. È comunque controindicata una supplementazione di ferro in paziente gravida affetta da emocromatosi anche se i livelli dello stesso sono bassi? Il feto corre dei rischi dovuti a questa situazione?

**R:** Lo stato di eterozigosi per l'emocromatosi (sarebbe meglio sapere per quale mutazione: l'eterozigosi H63D va intesa equiparabile al normale) non comporta rischio di sovraccarico. Se necessario, una volta adeguatamente appurata la carenza di ferro, non c'è controindicazione ad assumere ferro, naturalmente solo per il periodo necessario. Lo stato ferrocarenziale non fa bene al feto anche se tende a sottrarre ferro alla mamma attraverso la placenta.

**D:** Vorrei sapere quali sono i valori di emoglobina e ferritina normali di una donna in gravidanza.

**R:** I valori normali di ferritina non cambiano in funzione della gravidanza, sono sempre gli stessi. In gravidanza viceversa l'anemia è un fatto comune. È un'anemia da diluizione che determina una riduzione del 10-15% rispetto al valore basale.

## Il 5 per mille dell'Imposta sul Reddito a sostegno dell'ASSOCIAZIONE

**SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)**

<p>Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett. c), del D.lgs. n. 460 del 1997</p> <p>FIRMA <u>Mario Rossi</u></p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale) <u>94562540156</u></p>	<p>Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e della università</p> <p>FIRMA _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____</p>
<p>Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria</p> <p>FIRMA _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____</p>	

	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 Via Pergolesi, 33 Tel. 039 2333220
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Romano Vasi
Segreteria	Pier Carlo Donghi
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Verga Arti Grafiche srl Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio