

Il sovraccarico di ferro nei pazienti ematologici sottoposti a trapianto di midollo: una problematica emergente.

Il trapianto autologo (autotrapianto) o allogenico (da un donatore a un paziente ricevente) di cellule staminali (cellule in grado di dare origine a tutti gli elementi del sangue) è il trattamento curativo per molti pazienti affetti da malattie ematologiche maligne e non. Il trapianto viene impiegato in tutte quelle patologie che causano un'alterazione qualitativa o quantitativa delle cellule staminali emopoietiche, ovvero le leucemie acute e croniche, linfomi, le aplasie midollari (condizioni che causano la totale inefficienza del midollo), le emoglobinopatie (talassemia major). In tutte queste malattie, l'obiettivo del trapianto è la guarigione.

Prima del trapianto il paziente viene sottoposto ad una chemioterapia o ad una radiochemioterapia a dosaggi molto elevati con l'obiettivo di distruggere tutte le cellule (malate e non) del midollo osseo e di ridurre le sue difese immunitarie, così da rendere possibile l'attecchimento delle nuove cellule. Tale terapia viene definita "di condizionamento". In questa fase e in quelle successive, il numero di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine è spesso talmente basso da richiedere un supporto trasfusionale intensivo. Nella fase di "aplasia" conseguente alla terapia "di condizionamento" il paziente riceve, tramite infusione in vena, il trapianto di cellule staminali. Le numerose trasfusioni di sangue eseguite durante queste fasi conducono inevitabilmente allo sviluppo di un sovraccarico di ferro (vedi più avanti e figura).

Nel post-trapianto il sovraccarico di ferro aumenta il rischio di infezioni specialmente opportunistiche (da *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificans*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillo*, etc), di malattia veno-occlusiva (danno a carico della rete vascolare del fegato in grado di determinare grave compromissione delle sue funzioni). Un elevato valore di ferritina pre-trapianto viene ritenuto un fattore di rischio di mortalità indipendente. Inoltre sembra possa influenzare il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (acronimo GVHD, graft versus host disease). La GVHD è una specie di rigetto al contrario in cui le cellule immunitarie del donatore contenute nel midollo trapiantato riconoscono come "estraneo" il nuovo organismo, determi-

nando delle reazioni caratteristiche a carico della cute, del fegato e dell'intestino.

Il danno da sovraccarico di ferro post-trasfusionale si manifesta generalmente dopo 100-150 sacche di sangue trasfuse (equivalenti a 25-40 g di ferro), ma nei pazienti sottoposti a trapianto è stato osservato anche per quantità inferiori (meno di 50-60 unità). Infatti nel post-trapianto una quota di ferro si accumula anche per un aumentato assorbimento intestinale di ferro indotto dall'azione lesiva dei farmaci sulla mucosa intestinale o a livello del fegato. Il ferro... depositi di ferro avvengono principalmente nel fegato, nel cuore e nelle ghiandole endocrine, determinando un danno e infine una disfunzione e un'insufficienza d'organo.

Il metodo più semplice e rapido per verificare la presenza di un accumulo di ferro è la ferritina sierica. L'iperferritinemia è di comune riscontro nei pazienti sottoposti a trapianto ematopoietico. Tuttavia la ferritina non sempre costituisce un preciso indicatore dei depositi di ferro dal momento che può essere influenzata da altri fattori, spesso presenti in questi condizioni, quali lo stato infiammatorio e un danno epatico. Valori di ferritina sopra i 1000 mg/L ad almeno un anno dal trapianto devono far sospettare l'esistenza di un sovraccarico marziale che deve essere verificato attraverso metodi più precisi ma più complessi o invasivi. La risonanza magnetica quantitativa definisce con precisione l'entità dei depositi (definiti come concentrazione epa-

tica di ferro: LIC) ma è un esame disponibile solo in alcuni centri specializzati; la biopsia epatica oltre alla definizione del sovraccarico (espresso come LIC) permette la valutazione della compromissione/dello stato di salute del fegato (fibrosi).

Le linee guida raccomandano lo screening per il sovraccarico di ferro nei pazienti liberi da malattia. La modalità con cui affrontare la valutazione diagnostica e l'approccio terapeutico deve tenere in considerazione le caratteristiche cliniche di ciascun paziente, in particolare la presenza di sofferenza a carico del fegato, del cuore, la presenza di anemia e l'entità del sovraccarico di ferro.

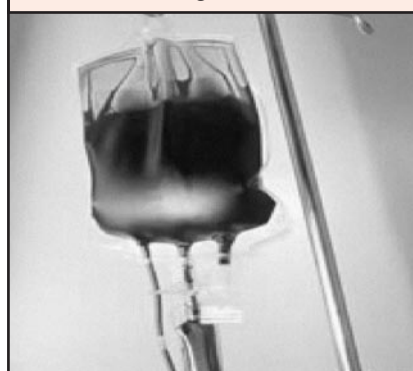
La ferrodeplezione è pertanto consigliata nei pazienti con documentato sovraccarico di ferro e alterazioni dei test di funzionalità epatica e/o coinvolgimento cardiaco.

La salassoterapia (rimozione di 350-400 cc di sangue), a cadenza variabile da settimanale a mensile, con o senza il supporto con eritropoietina è considerata la terapia di prima scelta. La terapia con farmaci chelanti è invece considerata di seconda scelta e rivolta a coloro che presentano controindicazioni alla salassoterapia.

Per quanto i primi dati sembrano suggerire l'utilità di tale approccio diagnostico e terapeutico, al momento attuale non è possibile stabilire con precisione il beneficio della terapia ferrodepletiva in questi pazienti.

*Dott.ssa Raffaella Mariani
Prof. Alberto Piperno*

1 ml di sangue intero contiene:
0,5 mg di ferro



- Trasfusioni croniche di sangue causano sovraccarico di Fe (via parenterale).
- 1 unità di sangue contiene circa 200 mg di ferro.
- Inizialmente il sovraccarico di ferro trasfusionale interessa i macrofagi (cellule spazzino), ma con il tempo il ferro si accumula anche nei parenchimi (la parte più nobile) iniziando a determinare il danno a carico di organi e tessuti.
- Per prevenire il danno è opportuno iniziare una terapia per rimuovere il ferro in eccesso il più precocemente possibile.

Io, uno dei seicento... l'opinione di un paziente.

In riferimento alla diffusione dell'ultimo bollettino informativo dell'Associazione, sento la necessità di rispondere ai contenuti della nota del Sig. Angelo Arensi.

Premesso che non è in alcun modo in discussione la professionalità delle persone che operano presso l'Ambulatorio, io, uno dei 600, mi sono rivolto al Prof. Piperno in qualità di medico afferente ad una struttura ospedaliera del nostro Sistema Sanitario Nazionale, non all'Associazione per lo Studio per l'emocromatosi. Voglio premettere altresì che il rapporto malati/Soci sembra essere di 1:1, quindi all'apparenza non si conterebbero le persone che per motivi loro (giusti o sbagliati) non sarebbero effettivamente interessati all'appartenenza all'Associazione.

In buona sostanza il linguaggio utilizzato è, secondo me censurabile sotto il profilo etico: in primo luogo senten-

ziando giudizi sulla mancata partecipazione all'Assemblea. Ognuno ha le proprie insindacabili motivazioni, ivi incluse quelli tra i 600 che non sono realmente interessati (nessuno può emettere giudizi su questo).

Altro punto molto sgradevole che traspare chiaramente dal messaggio, è che in effetti, senza la presenza dell'Associazione i pazienti rischierebbero di non essere trattati. Per quanto la Sanità sia un problema importante per la nostra società, per fortuna, non è in dubbio che, anche se con livelli qualitativi differenti, in Italia l'assistenza sanitaria è garantita a tutti, dico a tutti!

In ultimo, sebbene sia pienamente riconosciuta, la professionalità, l'utilità, la diligenza, insomma tutto di quanto positivo potrei dire sul personale medico ed infermieristico impegnato nelle attività ambulatoriali e di ricerca, la precarietà delle carissime dottoresse

che sono citate nel testo, è l'effetto di dinamiche assai complesse, sulle quali i pazienti non hanno alcuna influenza.

Cito una frase: "...omissis... Invitiamo chi già versa ad aumentare il contributo e, per coloro che non versano, facciamo appello alla loro coscienza". Questo lo recepisco come un messaggio di un teleimbonitore. Io dovrei versare del denaro per chi non lo fa altrimenti significa che non ho una coscienza?

In definitiva, sebbene, personalmente sia pienamente consapevole, della valenza delle attività e l'impegno profuso, voglio segnalarvi che non trovo giusto che certi linguaggi tendano a sensibilizzare in modo improprio le persone procurando magari effetti negativi sulle stesse rischiando pure di aumentare la disaffezione verso la causa comune.

La nostra RISPOSTA.

Abbiamo preso atto delle sue considerazioni in merito all'ultimo notiziario dell'Associazione, in particolare all'articolo del nostro vice presidente Sig. Arensi, che sono state dibattute in sede di Consiglio e alle quali desideriamo fornirle una risposta nel merito.

L'Associazione, il cui **obiettivo primario è la diffusione dell'informazione, il sostegno alla ricerca e il miglioramento dell'assistenza ai malati**, negli ultimi anni ha ritenuto fosse suo compito sostenere, anche economicamente, l'attività del Centro emocromatosi - Ambulatorio metabolismo del ferro, con il finanziamento di progetti medici e di borse di studio per il personale precario "altamente meritorio e competente" che operava e opera nel Centro.

Tale contributo si è reso via via sempre più indispensabile al fine di non perdere tali figure professionali essenziali per l'attività del Centro stesso. Va anche ricordato che sostenendo l'attività del Centro si dà la possibilità a malati residenti anche fuori dall'area brianzola e della stessa Regione Lombardia di accedere al Centro per consulenze che negli ultimi anni si sono fatte sempre più numerose. Non è un caso che il Centro sia oggi riconosciuto ufficialmente come riferimento regionale e potremmo dire di fatto anche a livello nazionale.

Poiché l'Associazione vive del sostegno dei propri Soci (che come sottolinea nel suo scritto nel 90% risultano essere gli

stessi pazienti) e poiché fonti alternative sono sempre più difficoltose a ottenersi (organizzazione di eventi o vendite con banchetti, sovvenzioni attraverso canali ufficiali), l'articolo citato **mirava esclusivamente a sensibilizzare i Soci** (che per l'appunto essendo spesso pazienti conoscono e apprezzano l'operato del personale che ci lavora e che conoscono le vicissitudini trascorse e il rischio di questi ultimi anni di perdere elementi medici di spicco) **affinché si ricordassero che, anche se minimo, un apporto economico all'Associazione è sempre necessario ma soprattutto ben utilizzato.**

Concordiamo con Lei che il diritto alla Sanità è un diritto di ogni malato e come tale garantito a ogni cittadino, ma il punto è un altro: il Centro, come molti altri che si occupano di malattie rare o "orfane", si è retto e si regge tuttora grazie all'attività di operatori (medici e biologi) precari, perché le istituzioni non sono particolarmente generose ed è molto comune che essi possano sopravvivere solo grazie a borse o finanziamenti di posizioni lavorative da parte di Associazioni o Fondazioni.

Il Centro di Monza ha raggiunto un livello di "eccellenza" riconosciuto ufficialmente, ma tale livello è per lo più dato dall'esperienza e dalla professionalità di chi vi opera. Se chi vi opera ha potuto farlo anche grazie all'aiuto dell'Associazione (sia economico che di sostegno "politico") è questo che noi ci sentiamo di dover continua-

re a garantire chiedendo e sensibilizzando i Soci (Soci che, anche se non partecipano agli incontri, leggendo il notiziario sono aggiornati sugli avvenimenti e le problematiche dell'Ambulatorio e dell'Associazione).

Ci rincresce sinceramente che lo scritto citato abbia generato probabilmente un fraintendimento sulle nostre reali intenzioni (il linguaggio utilizzato nasce esclusivamente da passione e voglia di fare meglio). Le assicuriamo che **non voleva in alcun modo essere un monito a chi non ha partecipato all'Assemblea ma una "spinta" ad avvicinarsi.** L'Assemblea è da noi vista come un termometro sull'apprezzamento del lavoro dell'Associazione e dell'Ambulatorio (i medici intervengono portando esperienze e progressi di lavoro) e constatare una bassa partecipazione ci demoralizza e rattrista. L'invito, magari un po' scomposto, era di **sostenere l'Associazione e non solo economicamente, anche con idee, iniziative e partecipazione**, perché solo **con l'impegno di più persone si può giungere a dei risultati migliori.**

Confidiamo di aver chiarito il nostro intento e rimaniamo a Sua disposizione per qualsiasi approfondimento necessitasse.

Riteniamo sempre costruttiva la discussione e apprezziamo ogni intervento e anche ogni critica perché ci permette di capire e di migliorare.

Il Consiglio dell'Associazione

E... anche questo Natale è archiviato.

Abbiamo annaspato: immersi nella neve e bloccati sulle strade; immersi nell'indifferenza e bloccati dal disinteresse. Disinteresse dei passanti, possibili e usuali acquirenti, schiacciati dalla crisi e oppressi dalle troppe richieste di aiuto e sostegno ("succhiare il sangue"). Monza, nonostante i molteplici sforzi dell'inimitabile "Sig. Brambilla", si è dimostrata una piazza troppo sfruttata ("chi troppo munge, ne cava il sangue") e praticamente sterile ("dalla rapa non si cava sangue").

Grazie all'impegno di "nonno Braghetto", alla sua ingegnosa capacità organizzativa ("toccando ferro") abbiamo improvvisato una data extra in quel di Desio. Forse perché "buon sangue non mente" siamo stati premiati: non solo abbiamo esaurito la merce avariabile (dolciumi) ma abbiamo incassato anche il grande entusiasmo della gente (personale ospedaliero, malati e parenti).

Questo risultato ci ha ridato il sorriso ("più grande è il coraggio, più tranquillo è il sangue") e la voglia di ripetere

l'esperienza in un prossimo futuro (non molto lontano... visto che Pasqua è già quasi alle porte).

Il dizionario riporta per il termine "grazie" il seguente significato: esprime ringraziamento o gratitudine per qualcosa che si è ricevuta o che ci è stata offerta. Quindi un immenso **GRAZIE** stracolmo di gratitudine per il tempo dedicato, la disponibilità offerta, la forza di volontà investita e il "calore umano" dimostrato:

- al fantasioso Sig. Brambilla che quest'anno ha dovuto incassare con il sorriso ("il riso fa buon sangue") tante argomentazioni, dalle banali "passo dopo" "sono di fretta" "sono senza portafoglio", alle più intriscenti "sono venuta ieri" "ho comprato la settimana scorsa la vostra crema" sino alla più incredibile "passa dopo mia mamma";
- a nonno Braghetto, perfetto e tranquillizzante, ai suoi spilli, al suo scaldamani e ai suoi sgabelli";
- ai coniugi Tamborrino che hanno trovato il trasporto di pacchi più efficace della

tachipirina... forse però la febbre non ha apprezzato...;

- soprattutto all'irrinunciabile Cristiano Malegori e al suo furgone... che a ragion del vero non offre una grande prestazione... 7 ore per percorrere una decina di chilometri!! Abbiamo temuto di vederlo arrivare... e prenderci a pallonate di neve! ("una buona risata si trasforma tutta in buon sangue").

Un **ringraziamento sincero e sentito** lo rivolgiamo al Dottor Casella che a Desio ci ha accolto con grande entusiasmo e disponibilità.

Non ultimo un **grazie a tutti** quelli che hanno acquistato od offerto qualcosa ("i danari sono il secondo sangue"); oltre al buon uso della donazione ci hanno davvero "riscaldato" il cuore... in sì tanto gelido periodo ("il sangue non è acqua").

BUON 2010 a tutti.

Lella Donati

*È rimasta una notevole quantità di confezioni di olio/aceto invenduta.
Se qualcuno fosse interessato all'acquisto può contattarci, per concordare la consegna/il ritiro,
al seguente numero telefonico: Donati 039/2005874*

Intervento dell'Associazione per conservare il capitale altamente professionale ed umano dell'ambulatorio.

Estratto dalla lettera inviata al Direttore Generale dell'Ospedale Dott. Giuseppe Spata e p.c. Prof. Giuseppe Mancia - Prof. Alberto Piperno

Monza, 13 dicembre 2009

Egregio Dott. Spata,
grazie per avere trovato il tempo di ricevere il nostro vice presidente Angelo Arensi.

Come Le è stato riferito la nostra Associazione, "grattando il fondo", è disposta a versare una somma di euro 30.000,00 affinché vengano pagate per un anno le prestazioni della Dott.ssa Raffaella Mariani.

Il sacrificio dell'Associazione è fatto per mantenere l'attuale struttura dell'ambulatorio, vivo desiderio espresso dalla maggioranza dei nostri Soci.

Ci auguriamo che questo aiuto possa essere il mezzo per superare un momento di

difficoltà, con l'obiettivo di raggiungere una condizione di stabilità maggiore nel futuro.

Per un ammalato - cronico - è impensabile di accettare le cure di personale medico in rotazione permanente.

Nel corso degli oltre 10 anni di vita dell'Associazione presso questo Ospedale è stato fatto tanto per finanziare la "crescita" del personale medico; ora con la grande crisi siamo arrivati alla fine. In futuro non abbiamo alcuna certezza di riuscire a dare un apporto per noi così importante. Sempre nell'interesse dei nostri Soci (la maggioranza ammalati) agiremo in sede Regionale per portare l'attenzione sulle nostre problematiche e anche quelle di altri come noi.

La sensibilità dimostrata alle nostre problematiche, così come per gli altri, ci fa ben sperare per il futuro. Conti sulla nostra disponibilità a collaborare, per quanto ci sarà possibile fare.

Cordiali saluti e un sincero augurio per le prossime festività a Lei e famiglia.

Il Consiglio dell'Associazione

P.S. Prima della messa in stampa ci è pervenuta dalla Direzione Operativa Gestione Personale l'ufficialità per l'incarico libero professionale della Dott.ssa Raffaella Mariani presso il Centro Emocromatosi della Clinica Medica del P.O. San Gerardo di Monza.

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 Coletti, Dr. Pozzi)

D: Può l'emocromatosi generare forti dolori muscolari ed alle articolazioni?

R: Sì, è possibile. Se si tratta di una forma vera di emocromatosi ereditaria, esiste la possibilità di un'artropatia emocromatosa, di cui può trovare notizia più dettagliata nel sito dell'Associazione tra gli "articoli" (complicanze dell'emocromatosi: ossa e articolazioni).

D: Da esami recenti risulta esente da emocromatosi con valori alti dei trigliceridi 264 mgdl ferritina 998 ma in presenza di una steatosi epatica con la quale combatto da tempo. Il medico che ha eseguito l'esame per l'emocromatosi mi detto che probabilmente tutto dipende dalla mia steatosi epatica da curare con una dieta ipocalorica drastica. È possibile questo?

R: È possibile. Le alterazioni metaboliche dei grassi e degli zuccheri e la steatosi epatica si accompagnano frequentemente ad una iperferritinemia e in una percentuale di casi ad un vero e proprio sovraccarico di ferro (sindrome del sovraccarico di ferro epatico associato a dismetabolismi). Una condizione molto frequente con un ampio spettro di condizioni da lievi a rilevanti. La steatosi se determina una reazione infiammatoria a livello del fegato (steatoepatite non alcoolica) può, nel tempo, determinare danni importanti a livello del fegato nel 20% dei casi.

Va quindi eseguito un accertamento accurato della sua situazione con la valutazione completa dell'assetto metabolico, della presenza di uno stato di insulino resistenza, della funzione epatica. Va fatta una valutazione accurata del suo stile alimentare e impostata una dieta NON DRASTICA, ma che sia ipocalorica ma anche controllata nell'introito lipidico e glucidico per ottenere un lento, ma progressivo e stabile calo ponderale e una normalizzazione degli indici alterati (lei riporta per esempio l'ipertrigliceridemia, ma è probabile che lei abbia un colesterolo HDL basso e un'iperinsulinemia). Le consiglieri una valutazione da un epatologo e una valutazione anche della situazione cardiovascolare: pressione arteriosa, Doppler ecc, perché le alterazioni metaboliche possono influire negativamente sia sul sistema fegato che quello cardiovascolare.

D: Sono una ragazza 33enne affetta da emocromatosi con mutazione genetica H63D omozigote. In genere i miei livelli di ferro nel sangue sono nella norma semplicemente utilizzando qualche accorgimento alimentare. Ora però mi trovo in una situazione particolare. Sono al 5° mese di gravidanza e agli ultimi esami del sangue la mia emoglobina è risultata bassa. La mia ginecologa opta per prescrivermi integratori di ferro. Io sono un po' scettica. Vorrei sapere se è il caso di integrare il ferro e se non rischio di accumularne tanto da dover poi a fine gravidanza fare qualche salasso. Grazie! PS: Scrivo a voi perché dalle mie parti non è facile trovare uno specialista che conosca questa patologia e i suoi effetti.

R: Prima di tutto, un chiarimento: l'omozigoti H63D è un difetto assai lieve che raramente dà origine ad un quadro di emocromatosi, tanto più in una donna giovane dove le perdite mestruali quasi sempre controbilanciano il modesto (se esiste) aumento dell'assorbimento di ferro indotto dal suo status genetico. Di fatti lei ci dice che i suoi esami sono nor-

mali (non sappiamo esattamente i suoi valori, ma è da verificare se lei veramente necessita di accorgimenti alimentari). Secondo chiarimento: in gravidanza l'emoglobina scende sempre per un fenomeno generico dovuto ad emodiluzione. Quindi l'assunzione di ferro deve essere scelta sulla base del dato specifico e cioè la dimostrazione di uno stato di carenza di ferro: saturazione della transferrina e ferritina al di sotto dei valori normali o diminuiti in modo significativo rispetto agli esami pregravidanza, da supporre che lei sia in un bilancio marziale negativo e che quindi possa andare incontro nel proseguo della gravidanza ad una vera carenza di ferro. Qualora fosse necessaria l'assunzione di ferro, non si allarmi. Il periodo di terapia sarebbe troppo breve per poter indurre un accumulo di ferro (oltretutto, come già detto, il suo difetto genetico ha davvero un effetto assai modesto sull'assorbimento del ferro intestinale).

D: Vorrei sapere se chi è affetto da emocromatosi ha diritto alle agevolazioni della legge 104.

R: La legge 104 riguarda le persone portatrici di handicap il cui accertamento dipende dalla ASL. Qui di seguito alcuni punti della legge. L'emocromatosi di per sé non rientra in queste caratteristiche, ma come tutte le malattie, se responsabile di gravi complicanze, può portare alla richiesta di invalidità.

"4. Accertamento dell'handicap.

-1. Gli accertamenti relativi alla minorazione, alle difficoltà, alla necessità dell'intervento assistenziale permanente e alla capacità complessiva individuale residua, di cui all'articolo 3, sono effettuati dalle unità sanitarie locali mediante le commissioni mediche di cui all'articolo 1 della legge 15 ottobre 1990, n. 295, che sono integrate da un operatore sociale e da un esperto nei casi da esaminare, in servizio presso le unità sanitarie locali".

"3. Soggetti aventi diritto.

-1. È persona handicappata colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione. -2. La persona handicappata ha diritto alle prestazioni stabilite in suo favore in relazione alla natura e alla consistenza della minorazione, alla capacità complessiva individuale residua e alla efficacia delle terapie riabilitative. -3. Qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità. Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici".

	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