

Alterazioni congenite del metabolismo del ferro

Il presente documento si rifà al Percorso diagnostico terapeutico (PDTA) elaborato per la Regione Lombardia, sono definiti criteri diagnostici e terapeutici delle forme di emocromatosi. Le altre diagnosi (riportate in tabella 1) rimangono, di fatto, ad appannaggio esclusivo di centri di terzo livello, in quanto patologie estremamente rare e ancora in corso di caratterizzazione clinica e molecolare. A questa prima parte che pubblichiamo in questo numero del Notiziario, faranno seguito parti successive per completare l'aggiornamento sui criteri di diagnosi e terapia dell'emocromatosi.

Con il termine "Alterazioni congenite del metabolismo del ferro" si definiscono le patologie afferenti al codice di esenzione RCG100 riconosciute con Decreto 18/05/2001, n.279, del Ministero Sanità "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art.5, comma 1, lettera b, del d.lgs. 29 aprile 1998, n.124".

Sotto questa denominazione (codice di esenzione RCG100) erano comprese due voci: "emocromatosi ereditaria" e "iperferritinemia - cataratta ereditaria".

In alcune regioni come la Lombardia e il Veneto, grazie alle revisioni operate da gruppi di lavoro coordinati dai Centri di riferimento per l'emocromatosi di tali regioni (Monza e Verona) è stato proposto un adeguamento nosologico in base ai criteri internazionali aggiungendo la specifica "tipo 1, tipo 2, tipo 3, tipo 4 e non determinata". La voce *emocromatosi non determinata* è stata scelta per quei casi con fenotipo emocromatosico per i quali non è definibile il difetto genetico (vedi più avanti).

Infine è stata proposta l'introduzione di nuove patologie di recente identificazione:

- Deficit di DMT1 (anemia microcitica con sovraccarico di ferro)
- IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia = anemia da deficit di ferro non responsiva alla terapia con ferro)
- Iperferritinemia benigna da mutazioni del gene della L-ferritina
- Neuroferritinopatie

Tabella 1. Malattie comprese nel gruppo delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro

1. Emocromatosi Ereditaria	Gene implicato	Prodotto genico	Modalità trasmissione	Età d'esordio
Tipo 1	HFE, 6p21.3	HFE	AR	4-5° decade
Tipo 2 A	HJV, 1q21	Emojuvelina	AR	2-3° decade
Tipo 2 B	HAMP, 19q13.1	Epcidina	AR	2-3° decade
Tipo 3	TFR2, 7q22	TFR2	AR	2-5° decade
Tipo 4 (A e B)	SLC40A1, 2q32	Ferroportina	AD	4-5° decade
Emocromatosi non determinata	—	—	—	—
2. Iperferritinemia cataratta ereditaria	L-ferritina (regione IRE)	—	AD	1-5° decade
3. Iperferritinemia benigna	L-ferritina Altri geni?	ferritina	AD	?
4. Neuroferritinopatie	L-ferritina	ferritina	AD	4-6° decade
5. Deficit di DMT1	DMT1	DMT1	AR	1-2° decade
6. Iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA)	TPRSS6	Matriptase 2	AR	1-5° decade

Criteri iniziali di diagnosi

La diagnosi di emocromatosi si basa su test biochimici (esami del sangue), indagini genetiche e strumentali, per confermare la diagnosi e definire le eventuali complicanze.

I test di base per sospettare l'emocromatosi debbono essere: saturazione della transferrina e ferritina elevati. Questo criterio esclude alcuni casi di deficit di ferroportina di tipo A, caratterizzati da sola iperferritinemia, che richiedono

considerazioni a parte che verranno affrontate successivamente.

Il soggetto che presenti una saturazione della transferrina maggiore del 45%, confermata almeno in due prelievi, associata ad un valore di ferritina elevato, può accedere all'uso del codice R99 (codice di esenzione per sospetta malattia rara) per l'esecuzione del test genetico di conferma della diagnosi.

In tutti i casi è necessario, prima,

escludere le altre cause che possono essere responsabili, per sé, di alterazioni degli indici del ferro [forme di sovraccarico di ferro secondario (tabella 2) o incrementi aspecifici degli indici del ferro, in particolare della ferritina (tabella 4)].

All'interno delle forme di accumulo di ferro localizzato, solo le forme a sede epatica sono caratterizzate da alterazioni degli indici del ferro (vedi tabella 2).

(segue...)

Saturazione della transferrina.

È stato concordato di utilizzare la seguente formula per il calcolo: sideremia ($\mu\text{g/dl}$)/[transferrina (come proteina: mg/dl) $\times 1.41$ (fattore di correzione)].

Nei rari casi in cui i laboratori misurino direttamente la capacità ferrolegante (CFL o TIBC), il calcolo della saturazione della transferrina si limita ad un semplice rapporto: sideremia ($\mu\text{g/dl}$)/CFL ($\mu\text{g/dl}$).

Ferritina. Per la ferritina il punto è più delicato perché:

- la ferritina è un indicatore non specifico di sovraccarico di ferro e quindi deve essere interpretato insieme ad altri indicatori, in particolare quelli infiammatori e di danno epatico,
- esiste una certa variabilità nei diversi laboratori. Si allega qui di seguito una tabella (tabella 2) di valori limite di normalità tracciata sulla base di studi epidemiologici.

Questi criteri vanno assunti con buon senso e buona conoscenza delle condizioni che possono indurre incrementi transitori e aspecifici della ferritina e che comprendono in particolare gli stati infiammatori, l'abuso alcolico, l'epatite cronica virale, la steatosi e la steatoepatite non alcolica o la presenza di componenti della sindrome metabolica, per citare le più comuni. Non c'è indicazione ad eseguire il test genetico sotto i 18 anni di età fatta eccezione per i casi ad esordio precoce (emocromatosi giovanile) o in cui si ritenga che esso possa avere una reale utilità nella pratica clinica attraverso adeguata consulenza.

Non c'è indicazione a eseguire il test genetico pre-natale.

È quindi essenziale prima di procedere al test genetico, un'attenta valutazione anamnestica e laboratoristica del caso indice.

Nel caso di epatopatie croniche è frequente l'esistenza di un sovraccarico di ferro di entità generalmente da lieve a moderata (vedi tabella 2), che per essere valutato con certezza richiede spesso la misurazione del ferro epatico vuoi mediante biopsia epatica o con tecniche non invasive (risonanza magnetica quantitativa) proprio perché gli indici biochimici dello stato del ferro tendono a sovrastimarlo.

È comunque consigliabile un controllo degli indici del ferro dopo astensione assoluta dagli alcoolici per almeno tre mesi e, nel caso esistano degli indici metabolici alterati (glicemia, ipertrigliceridemia, obesità in particolare), dopo il ripristino dell'equilibrio metabolico e dopo calo ponderale.

Nella tabella 4 sono riportate le varie cause di iperferritinemia isolata (con saturazione della transferrina normale) con o senza sovraccarico di ferro.

Tabella 2. Classificazione del sovraccarico di ferro

FORME SISTEMICHE
Sovraccarico primario [genetico]
Emocromatosi tipo 1, 2a/2b, 3 (mutazioni del gene HFE, HJV e HAMP, TFR2)
Malattia da ferroportina (tipo 4 A e B)
<i>Associato ad anemia</i>
Atransferrinemia
Aceruloplasminemia
Deficit di DMT1
Sovraccarico secondario [acquisito]
Terapia marziale parenterale inappropriata
End-stage liver disease
<i>Associato o secondario ad anemia</i>
Regime trasfusionale cronico
Sindromi β -talassemiche
Anemie diseritropoietiche congenite
Anemie sideroblastiche ereditarie
Sindromi mielodisplastiche
Anemie emolitiche (sporadicamente)
Condizioni a genesi incerta o mista
Emocromatosi neonatale
Sovraccarico Africano (Bantu)

FORME LOCALIZZATE
Epatiche
Epatopatie croniche (alcoliche, virali, metaboliche, autoimmuni)
Porfiria Cutanea Tarda
Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS) Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)
Cerebrali
Neuroferritinopatie
Atassia di Friedreich
Deficit di Pantotenatocinasi (PKAN)
Altre sedi
Siderosi polmonare (esposizione a fumi; emosiderosi polmonare)
Siderosi renale
Siderosi superficiale del SNC (emorragie subaracnoidea recidivanti)



Tabella 3. Valori limite di normalità della ferritina sierica (in relazione all'età e al sesso dell'individuo)

	Maschi	Femmine
Bambini età fino a 10 anni	fino a 55 µg/L	fino a 55 µg/L
Ragazzi età 10-19 anni	fino a 100 µg/L	fino a 55 µg/L
Adulti fino a 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 120 µg/L
Adulti oltre i 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 250 µg/L

Tabella 4. Cause di iperferritinemia isolata con o senza sovraccarico di ferro

Cause	Commenti
Stati infettivi, infiammatori acuti e cronici	La ferritina è una proteina di "fase acuta". Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Neoplasie	Particolarmente alti i valori di ferritina nei tumori ematologici. Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Sindrome iperferritinemia-cataratta ereditaria	Malattia autosomica dominante da alterata regolazione della sintesi di L-ferritina. È presente una cataratta precoce (prima dei 50 anni) nel probando e, quasi sempre, nella famiglia (sono riportati rari casi sporadici); la diagnosi può essere clinica se c'è cataratta e iperferritinemia familiare ed è confermata con l'analisi di sequenza della regione IRE (iron responsive element) del gene della L-ferritina.
Abuso alcolico	L'alcool stimola la sintesi di ferritina e danneggia le cellule epatiche. È utile ricontrollare i valori dopo periodo di astensione.
Necrosi tissutale soprattutto epatocellulare	La necrosi libera la ferritina contenuta nelle cellule. Gli indici di necrosi cellulare sono alterati. La sideremia può talvolta essere elevata. Tutte le cause di epatite acuta e cronica possono causare valori di ferritina sierica elevata senza che necessariamente ciò sia associato ad un reale sovraccarico di ferro.
Epatite cronica di varia eziologia	In circa il 30-50% delle epatiti croniche (alcolica, virali, autoimmuni e metaboliche) si può riscontrare un aumento della ferritina con o senza un aumento della saturazione della transferrina. In molti casi la biopsia epatica rivela la presenza di un sovraccarico di ferro lieve-moderato a distribuzione generalmente mista (epatociti e cellule di Kupffer).
Iperferritinemia associata agli stati dismetabolici Dysmetabolic Hepatic Iron Overload Syndrome [DHIOS] Non-alcoholic Fatty Liver Disease	La presenza di alterazioni facenti parti della sindrome metabolica si associa frequentemente alla presenza di iperferritinemia. La presenza di sovraccarico di ferro di entità lieve-moderata è frequente e va stabilita con precisione. È opportuno quindi mettere in atto tutte le indagini volte a definire lo stato dismetabolico (compresa la valutazione del rischio cardiovascolare associato) e a correggerlo adeguatamente prima di intraprendere una terapia per rimuovere il ferro in eccesso.
Emocromatosi tipo 4 A (deficit di ferroportina)	Questa forma di emocromatosi è caratterizzata da una marcata iperferritinemia con saturazione della transferrina normale o ridotta. Il sovraccarico di ferro è prevalentemente localizzato nei macrofagi (cellule di Kupffer nel fegato). Nelle fasi più avanzate il sovraccarico di ferro coinvolge anche gli epatociti e la saturazione della transferrina può aumentare simulando, di fatto, la forma classica di emocromatosi.
Aceruloplasminemia	Rara forma di sovraccarico di ferro sistemico che coinvolge encefalo, fegato, pancreas in particolare. Dal punto di vista biochimico è caratterizzata da iperferritinemia, saturazione della transferrina ridotta e lieve anemia microcitica.

Principale bibliografia (reviews):

- Pietrangelo A. **Hemochromatosis: an endocrine liver disease.** Hepatology 2007; 46(4):1291-301.
- EASL Clinical Practice **Guidelines for HFE hemochromatosis.** J Hepatol 2010 doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001
- Deugnier Y, Brissot P, Lortal O. **Iron and the liver: update 2008.** J Hepatol 2008; 48 Suppl 1:S113-23.
- Piperno A. **Classification and diagnosis of iron overload.** Haematologica 1998; 83(5):447-55.
- Adams P, Brissot P, Powell LW. **EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis.** J Hepatol 2000; 33(3):485-504.
- Clark P, Britton LJ, Powell LW. **The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis.** Clin Biochem Rev 2010; 31(1):3-8.
- King C, Barton DE. **Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis.** BMC Med Genet 2006;7:81.

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

Assemblea annuale dell'EFAPH

Anche quest'anno la nostra Associazione ha partecipato all'assemblea annuale dell'EFAPH, che si è tenuta a Rennes (Francia) nei giorni 31 agosto e 1 settembre 2012. Ha partecipato come nostro rappresentante il Signor Robert Sorrill, responsabile delle relazioni con l'esterno. Qui di seguito la sua relazione...



La riunione è stata aperta da Barbara Butzeck (presidente dell'EFAPH) e da Pierre Brissot. L'ospedale universitario di Rennes ha ospitato l'evento a cui hanno partecipato con i propri rappresentanti 9 Paesi membri: Francia, Germania, Norvegia, Regno Unito, Irlanda, Portogallo, Spagna, Ungheria e Italia.

Nella prima sessione dell'incontro è stato presentato un riepilogo dei vari progetti di ricerca o di studio considerati significativi per quanto riguarda l'emocromatosi. Uno di questi, nel quadro del progetto "Medico su un micro-chip", è rappresentato da un'idea che parte da un semplice dispositivo per l'identificazione del gene mutato. Un altro in Francia è un programma di ricerca su iperferritinemia acquisita e non genetica. Sono stati presentati i risultati preliminari del sondaggio europeo, riguardante le sorgenti d'informazione preferite dai pazienti, a cui l'Italia ha dato un buon contributo: 188 risposte italiane su un totale di 1032 e solo quattro punti di spread tra noi e i tedeschi!

Per quanto riguarda l'ampliamento della EFAPH, con possibili nuovi ingressi, si registra la probabile adesione dell'Austria come socio nel 2013 e si evidenziano contatti con Polonia e Bulgaria in fase di sviluppo.

È stato discusso lo stato di sviluppo sperimentale delle Reti di Riferimento Europee. Il "pranzo di lavoro", svoltosi lo

scorso anno al Parlamento Europeo, è stato ritenuto "un successo qualificato". Il migliore risultato possibile nel contesto di una singola malattia minoritaria, rispetto al grande quadro della salute europea. Il commissario europeo ci incoraggia a utilizzare il finanziamento e il sostegno messi a disposizione dalla UE per progetti di riferimento e per la creazione dei cosiddetti "osservatori" per il monitoraggio, la diffusione e la raccolta di dati e informazioni per i malati di malattie rare. Il progetto Yvelines, località vicino a Parigi, che promuove il collegamento tra ospedali, medici curanti, enti sanitari, università, ecc. è stato evidenziato come esempio.

Nel corso della riunione è stato riconfermato lo statuto dell'EFAPH, in linea con la legge francese: in particolare si è provveduto a definirsi un "ente di interesse generale", anziché di carità (per evitare la tassa di registrazione di € 2.500). I Paesi membri hanno diritto a 5 voti ciascuno, mentre i Paesi soci ne hanno 1 ciascuno; il Comitato viene eletto per due anni.

Per ora i programmi dell'EFAPH continuano, si registrano nuovi progetti: una circolare (newsletter), la costituzione di un gruppo di studio per la rete di riferimento europeo, un sondaggio su emocromatosi e artropatia.

Quasi tutti hanno parlato delle loro campagne per la Settimana Europea: quella del Portogallo si è rivelata particolarmente interessante anche se impegnativa – puntano su una zona del paese e organizzano eventi e seminari, coinvolgendo anche la stampa e la televisione locali. La Gran Bretagna (che non ha ancora organizzato la Settimana Europea) suggerisce di cercare/chiedere a un personaggio famoso malato di emocromatosi di fare da "testimonial" per pubblicità ed eventi: loro hanno Mike Oldfield (musicista e compositore). Portogallo e Irlanda evidenziano l'abolizione alle esenzioni per emocromatosi (in Irlanda ci sono 20 mila malati e un salasso in ospedale costa € 75). La Francia ha esposto una presentazione dell'associazione regionale per emocromatosi in Bretagna che dimostra come ottimizzare la cooperazione e la collaborazione tra business, medicina, istruzione e pazienti per migliorare la conoscenza, il trattamento e la gestione della malattia.

La prossima riunione si terrà a Londra il 19 aprile 2013 (anticipata dal congresso BioIron). Quella successiva, nel 2014, avrà luogo a Verona alla fine di agosto (anticipata dal congresso EIC). Ho dato la nostra eventuale disponibilità organizzativa.

Robert Sorrill

Associazione Emocromatosi - relazioni con l'estero

Con le parole di altri:

"Sii sempre in guerra con i tuoi vizi, in pace con i tuoi vicini, e lascia che ogni nuovo anno ti trovi un uomo migliore."

(Benjamin Franklin, Almanacco del Povero Riccardo)

"Dio ti conceda la serenità di accettare le cose che non puoi cambiare, il coraggio di cambiare quelle che puoi, e la saggezza di comprenderne sempre la differenza."

(adattato da K. Vonnegut)

"Il più grande sbaglio nella vita è quello di avere sempre paura di sbagliare."

Che gli errori del prossimo anno possano aiutarti a realizzare tutti i tuoi sogni."

(adattato da Elbert Hubbard)

"Ti auguro il tempo per i sorrisi, il tempo per te stesso. Ti auguro il tempo per gli altri, il tempo per le piccole cose, il tempo per le grandi. Ti auguro il tempo della noia, per scoprire il gioco. Ti auguro il tempo autentico dove tu possa sentirti felice."

Te lo auguriamo con tutto il cuore - L'Associazione

