

# AMBULATORIO DI NUOVO A RISCHIO



**informazioni, aggiornamenti e previsioni sul futuro**

## **ASSEMBLEA GENERALE**

**15 GIUGNO ORE 16.30 - VILLA SERENA  
SALA CONFERENZE - 2° PIANO**

**PARTECIPA ANCHE TU!  
AIUTACI E AIUTATI**

**Sempre più pazienti, sempre meno assistenza!**

## Alterazioni congenite del metabolismo del ferro - parte II

Il presente documento si rifà al Percorso diagnostico terapeutico (PDTA) elaborato per la regione Lombardia in cui sono definiti criteri diagnostici e terapeutici delle forme di emocromatosi. La prima parte di questo documento è stata pubblicata sul numero precedente del Notiziario.

**Applicabilità del test genetico.** I criteri di base per accedere al test genetico sono la presenza (confermata) di una saturazione della transferrina e una ferritina elevate. Questo criterio esclude alcuni casi di deficit di ferroportina di tipo A, caratterizzati da sola iperferritinemia, che richiedono considerazioni a parte.

Una volta stabilite le condizioni di cui sopra, il codice di esenzione R99 è applicabile alla richiesta delle analisi genetiche necessarie per completare la diagnosi. La prima richiesta di analisi genetica è la ricerca delle 2 mutazioni C282Y e H63D del gene HFE che spiegano nel nord Italia il 75% dei casi di emocromatosi. L'omozigosi C282Y è il genotipo più frequente. Gli altri genotipi considerati a ri-

schio sono lo stato di eterozigosi composta C282Y/H63D e l'omozigosi H63D [*Omozigosi: vuol dire che l'individuo ha ereditato lo stesso difetto da entrambi i genitori (per esempio, la mutazione C282Y o la variante H63D). In questo caso, i due genitori sono entrambi portatori (eterozigoti). Eterozigosi composta: vuol dire che l'individuo ha ereditato due difetti diversi (presenti sullo stesso gene) dai due genitori (per esempio la mutazione C282Y da un genitore e la variante H63D dall'altro)*].

Tuttavia, questi ultimi genotipi (eterozigosi composta C282Y/H63D e l'omozigosi H63D) hanno una penetranza e un'espressione bassa e, spesso, si associano ad altre condizioni che possono facilitare la comparsa del sovraccarico di ferro che, comunque, è di entità lieve e moderata. E' opportuno pertanto che venga valutata con attenzione la coesistenza di questi fattori per fornire al paziente una terapia adeguata e non esclusivamente rivolta alla rimozione del ferro in eccesso. Nella Tabella 5 sono riportate in dettaglio alcune considerazioni sull'interpretazione del test genetico.

**Tabella 5. Interpretazione del test genetico HFE**

Omozigosi C282Y	Questo genotipo è coerente con la diagnosi di emocromatosi se sono presenti alterazioni degli indici del ferro (saturazione della transferrina e ferritina elevate). Va compilato il modulo di esenzione (codice RCG100) e va consigliato lo studio familiare. Nel caso si identifichi un soggetto omozigote C282Y senza alterazioni degli indici del ferro, egli deve essere considerato a rischio di sviluppare l'emocromatosi, ma non affetto. Questa persona non ha diritto di esenzione per la malattia, ma va consigliato un controllo degli indici del ferro sopra menzionati dopo un anno e, poi, con frequenza da stabilire in funzione dell'andamento degli esami.
Eterozigosi composta C282Y/H63D	In generale il sovraccarico di ferro dei soggetti con questo genotipo è meno marcato rispetto agli omozigoti C282Y e un numero rilevante di essi non presenta alterazioni neanche a livello biochimico. Solo il 5% di soggetti con emocromatosi ha questo genotipo. È relativamente frequente che alcuni di questi soggetti presentino altre situazioni patologiche associate (in particolare gli stati dismetabolici). In questi casi è bene valutare attentamente il problema per proporre le opportune indagini diagnostiche e indirizzare il paziente verso una corretta terapia. Il soggetto con genotipo C282Y/H63D, ma senza alterazioni degli indici del ferro va ritenuto a rischio moderato di sviluppare l'emocromatosi, ma non affetto. Questa persona non ha diritto di esenzione per la malattia. Si raccomanda di controllare gli indici del ferro (saturazione della transferrina e ferritina) dopo uno-due anni e poi con frequenza da stabilire in funzione dell'andamento.
Omozigosi H63D	Questo genotipo è presente in circa il 2% della popolazione generale e il suo significato rimane incerto. Si ritiene che gli omozigoti H63D abbiano un lieve rischio di sviluppare un sovraccarico di ferro. Le considerazioni riportate per gli eterozigoti composti possono essere applicate anche per gli omozigoti H63D.
Eterozigosi C282Y	Questo genotipo non giustifica la diagnosi di emocromatosi. Circa il 25% degli eterozigoti C282Y può presentare indici del ferro lievemente o moderatamente aumentati. Va sempre considerato in questi casi la possibile coesistenza di altre cause di sovraccarico di ferro e di altre forme di emocromatosi (vedi Tabella 1 e 2 della parte I). In casi dubbi si consiglia una valutazione di questi pazienti presso centri di riferimento in grado di definire meglio il quadro clinico e di eseguire gli eventuali approfondimenti diagnostici.
Eterozigosi H63D	Lo stato di eterozigosi H63D è estremamente comune nella popolazione generale (circa il 25% in Italia). La presenza di alterazioni degli indici del ferro in questi casi deve far pensare alla presenza di altre cause di sovraccarico di ferro o di altre forme di emocromatosi (vedi Tabella 1 e 2 della parte I). In questi casi dubbi si consiglia una valutazione di questi pazienti presso centri di riferimento in grado di definire meglio il quadro clinico e di eseguire gli eventuali approfondimenti diagnostici.
Genotipo wild type (negativo per le due varianti C282Y e H63D)	La presenza di alterazioni degli indici del ferro in questi casi deve far pensare alla presenza di altre cause di sovraccarico di ferro o di altre forme di emocromatosi (vedi Tabella 1 e 2 della parte I). In questi casi dubbi si consiglia una valutazione di questi pazienti presso centri di riferimento in grado di definire meglio il quadro clinico e di eseguire gli eventuali approfondimenti diagnostici.

Nel caso l'analisi del gene HFE risulti negativa (vedi paragrafo successivo) si deve procedere all'esecuzione di ulteriori indagini volte alla più accurata caratterizzazione delle manifestazioni cliniche e genetiche: a. dimostrazione di sovraccarico di ferro nei tessuti compatibile con la

diagnosi di forme di emocromatosi non-HFE e b. analisi genetico-molecolari volte a definire la diagnosi delle forme più rare di "emocromatosi" (vedi tabella 1 della parte I). I casi sospetti vanno riferiti a centri di riferimento in grado di svolgere tali indagini.

**Criteria per stabilire l'applicabilità del codice R99 per le forme di emocromatosi non-HFE.** Per negatività dell'analisi del gene HFE si intende: genotipo wild-type, eterozigosi C282Y o H63D. Nessuna delle condizioni sopra menzionate può giustificare la presenza di uno stato di sovraccarico di ferro e quindi vanno eseguite altre indagini volte ad escludere altre cause, definire la reale presenza e gravità del sovraccarico di ferro e le eventuali complicanze. Uno stato di eterozigosi C282Y, in presenza di una saturazione della transferrina elevata, può suggerire l'esistenza di una mutazione rara di HFE in associazione. L'esordio precoce e la presenza di saturazione della transferrina elevata (>80%) sono criteri utili per procedere all'analisi delle mutazioni rare di HFE, TFR2, HAMP o HJV. Invece la presenza di familiarità dominante (genitore e figlio affetti) è il criterio principale per procedere all'analisi di SLC40A1 (ferroportina). In caso di sospetta emocromatosi non-HFE tali accertamenti genetici sono proponibili solo dopo aver accertato con accuratezza la presenza di sovraccarico di ferro a livello tissutale e chiaramente escluso altre cause di accumulo di ferro (vedi tabella 2 parte I). La biopsia epatica o la RM quantitativa del ferro epatico possono essere utilizzate in alternativa qualora i valori di ferritina siano inferiori a 1000 µg/L, mentre per valori superiori la biopsia rimane l'indagine prioritaria per il rischio di danno epatico che va pertanto accertato (vedi più avanti). La biopsia epatica ha anche il vantaggio di definire la distribuzione del ferro intraepatica sia lobulare che cellulare e può dare quindi informazioni utili sull'ezio-

patogenesi del sovraccarico di ferro. Per quanto riguarda la RM quantitativa, essa è attualmente disponibile presso alcuni ospedali di riferimento su tutto il territorio nazionale. Data la complessità e il costo delle analisi genetico-molecolari è opportuno che casi sospetti per emocromatosi non-HFE vengano indirizzati per una valutazione clinica e genetica presso i centri in grado di svolgere pienamente tali indagini.

**Emocromatosi tipo 4 (deficit di ferroportina o ferroportinopatia).** Questa forma di emocromatosi si differenzia dalle altre sia per le modalità di presentazione che per le modalità di trasmissione. Di fatto è l'unica forma di emocromatosi a trasmissione dominante (vuol dire che basta un difetto ereditato da un singolo genitore per dare origine alla patologia). E' causata da mutazioni del gene della ferroportina (SLC40A1) ed è spesso caratterizzata dalla presenza di un'iperferritinemia con saturazione della transferrina normale. Esistono due forme di emocromatosi di tipo 4. La forma più comune (4 A) è caratterizzata da un'iperferritinemia precoce con saturazione della transferrina normale o ridotta e talvolta si associa ad una lieve anemia o ad intolleranza alla salassoterapia. E' quindi evidente che la diagnosi della forma di emocromatosi tipo 4 A richiede un'accurata diagnosi differenziale con tutte le altre cause (molto più frequenti) di iperferritinemia isolata (vedi tabella 4 della parte I). L'altra forma (4 B), definita da "resistenza all'epcidina", è indistinguibile dalla forma classica di emocromatosi (saturazione della transferrina e ferritina elevata) a parte il fatto che ha una eredità di tipo dominante.

## Criteria diagnostici

### Emocromatosi ereditaria.

**Emocromatosi HFE.** Il sospetto diagnostico si basa in prima istanza sul dato biochimico: presenza di saturazione della transferrina maggiore o uguale a 45% associata a ferritina superiore al valore massimo di normalità atteso in base ad età e sesso. Penetranza ed espressione sono assai variabili (*penetranza: percentuale di individui con il difetto genetico che presentano manifestazioni della malattia; espressione: gravità del sovraccarico di ferro e delle manifestazioni cliniche correlate*). La penetranza dello stato di omozigosi C282Y è molto variabile e fondamentalmente dipende dal criterio utilizzato per definirne la presenza, dall'età e dal sesso. Valori elevati di saturazione della transferrina e della ferritina sono presenti in più dell'80% dei maschi adulti e delle donne in età postmenopausale, mentre un sovraccarico tissutale di ferro a rischio di danno d'organo viene calcolata attorno al 30% nei soggetti di sesso maschile e nel 5% delle donne. Molto più bassa è la penetranza degli altri genotipi a rischio (eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D). Tuttavia non esistono oggi dei criteri precisi per stabilire chi, identificato in

una fase precoce di malattia, possa sviluppare un sovraccarico di ferro potenzialmente lesivo.

**Emocromatosi non-HFE.** La diagnosi di emocromatosi non-HFE richiede la dimostrazione di un fenotipo emocromatosico che non può basarsi sul solo dato biochimico. In questi casi è necessaria la dimostrazione dell'accumulo tissutale nel fegato vuoi con tecniche non invasive, vuoi mediante biopsia epatica. Tuttavia, data la difficoltà di questa diagnosi, la biopsia epatica costituisce di fatto un'indagine importante nell'iter diagnostico di queste forme di emocromatosi. Opportuno e utile è lo studio familiare. Esistono anche la possibilità di una diagnosi di "Emocromatosi Ereditaria non determinata" per permettere ai clinici di procedere nella certificazione di tutti quei casi confermati all'esame istologico del fegato per i quali non sia stato (ancora) possibile identificare il substrato genetico.

**Emocromatosi ereditaria. Ricerca delle complicanze.** Dopo la diagnosi e la consegna di esenzione RCG100 è indicato eseguire gli esami per la ricerca delle complicanze d'organo da ferro in base, soprattutto, al criterio ferritina > o < 1000µg/l (si veda riassunto in tabella).

**Tabella 4. Screening delle complicanze nei pazienti identificati affetti da emocromatosi**

Organo	Ferritina sierica < 1000 µg/L	Ferritina sierica > 1000 µg/L
Fegato*	Esame obiettivo Enzimi epatici, Ecografia	Esami di funzionalità epatica + Biopsia epatica
Pancreas	Glicemia basale	Profilo glicemico/curva da carico di glucosio, HbA1c, Peptide C/Insulinemia ore 8-15
Cuore	Dato anamnestico, esame obiettivo, ECG	Ecocardiografia, ECG dinamico
Asse Ipofisi-gonadi	Dato anamnestico	Idem + Testosterone totale, LH, FSH
Tiroide	Dato anamnestico	Idem + TSH
Apparato osteo-articolare	Dato anamnestico, esame obiettivo, Rx distrettuale in funzione sintomi	Idem + Rx mani e ginocchia + altro distretto in funzione dei sintomi + mineralometria ossea femorale e vertebrale

\*In caso di coesistenza di altre cause di danno epatico (introito alcolico elevato, epatite C o B, NAFLD, ..) e/o di alterazioni stabili degli

enzimi epatici la biopsia epatica deve essere presa in considerazione anche per valori di ferritina inferiore a 1000 µg/L.

## Criteri terapeutici

### Emocromatosi.

**Salassoterapia.** La salassoterapia è la terapia di elezione. Essa consiste in una fase di induzione che deve condurre alla ferro-deplezione e una di mantenimento.

La decisione per definire l'inizio e la fine della terapia si basa attualmente sul valore di ferritina. Non esistono dati per stabilire con precisione un valore che definisca quando sia opportuno iniziare la terapia. Una concentrazione di ferritina  $\geq 300\mu\text{g/l}$  può essere un livello adeguato per iniziare la terapia. Nell'emocromatosi, tale valore indica con un'elevata probabilità la presenza di un sovraccarico di ferro tissutale ed è un valore ampiamente al di sotto della soglia di tossicità ferro-correlata. Al di sotto di  $300\mu\text{g/l}$  è utile un controllo annuale dello stato del ferro. Tuttavia, proprio per la mancanza di un valore soglia definito, lo specialista può considerare l'opportunità di iniziare la terapia anche per valori inferiori.

Il salasso deve essere di 450 ml nell'uomo e 400 ml nella donna, salvo situazioni particolari (persone particolarmente minute), in cui si può ridurre leggermente il volume rimosso. Si sconsigliano tuttavia salassi di piccole dimensioni perché stimolano l'eritropoiesi e l'assorbimento di ferro, riducendo di fatto l'efficacia della terapia.

La frequenza è generalmente settimanale, ma può essere individualizzata a seconda dell'entità del sovraccarico di ferro. Una terapia inutilmente intensiva può indurre sintomi di malessere o anemizzazione riducendo la compliance del paziente verso la terapia.

La ferrodeplezione si intende raggiunta per valori di ferritina attorno ai  $50\mu\text{g/l}$ . Per quanto possa essere auspicabile mantenere la percentuale di saturazione della transferrina al di sotto del 50%, non vi sono dati che obblighino al raggiungimento di tale obiettivo. Non si ritiene più necessario indurre livelli più bassi né tantomeno uno stato di anemizzazione lieve, poiché dati recenti indicano che una terapia troppo intensiva determina una severa, ulteriore inibizione nella produzione di epcidina con il risultato di incrementare ulteriormente l'assorbimento intestinale di ferro.

Una volta raggiunta la ferrodeplezione è indicato proseguire con salassi di mantenimento con una frequenza che va individualizzata con l'obiettivo di mantenere livelli di ferritina tra i 50 e i  $100\mu\text{g/l}$ . In genere la frequenza è compresa tra i 3-6 salassi all'anno.

Può essere auspicato che l'esecuzione della terapia di mante-

nimento possa avvenire c/o un Centro Trasfusionale e che il sangue (fatti salvi i criteri di esigibilità) possa essere utilizzato per le donazioni. Tale possibilità è al momento una scelta del singolo Centro trasfusionale, ma è auspicabile che si giunga ad un comportamento omogeneo sul territorio regionale (e in futuro su quello nazionale). E' analogamente auspicabile che, per i casi di emocromatosi con bassa espressione per i quali non vi sia (ancora) indicazione alla salassoterapia, si possa inserire, almeno in termini di opzione, la possibilità di diventare donatore.

Con l'avanzare dell'età (dopo i 70 anni) va verificata la reale utilità del salasso per mantenere la ferrodeplezione in quanto spesso si ha una riduzione dell'assorbimento di ferro intestinale e anche sospendendo la terapia il sovraccarico di ferro non si ripresenta.

**Eritrocitoferesi.** L'eritrocitoferesi, in combinazione con la somministrazione di eritropoietina ricombinante, deve essere considerata solo in casi molto selezionati perché più costosa e complessa.

**Terapia ferrochelante.** La terapia chelante è un'opzione considerabile in caso di co-patologie come anemia o cardiopatia ferro e non-ferro correlata, impossibilità di reperire venoso o intolleranza all'ago. In commercio sono disponibili tre diversi farmaci: desferrioxamina (Desferal®) per via parenterale, deferiprone (Ferriprox®) e deferasirox (Exjade®) per via orale. Solo la desferrioxamina, in prima istanza, e deferiprone, in caso di controindicazione o inadeguatezza della desferrioxamina, possono al momento essere utilizzabili nell'emocromatosi. Per il deferasirox, non c'è ancora l'autorizzazione. I dosaggi sono generalmente di 20-30 mg/kg per 5-7 giorni alla settimana per la desferrioxamina, 75 mg/kg/die per il deferiprone. La desferrioxamina deve essere utilizzata per via sottocutanea mediante infusore (8-10 ore al giorno) oppure, in alternativa, in boli sottocute (1g diluito a 10 ml per due volte al di). Per quanto riguarda il deferasirox è appena giunto a termine lo studio di fase I/II i cui risultati saranno disponibili a breve. Il dosaggio dei chelanti deve essere modificato in funzione dei valori di ferritina per evitare lo sviluppo di eventi avversi, che vanno monitorati con regolarità come accade nella talassemia

**Terapie delle complicanze.** In caso di complicanze d'organo si concorda di valutare con gli specifici specialisti gli approfondimenti diagnostici e le terapie più indicate.

*prof. Alberto Piperno*

### Terapie farmacologiche

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Desferrioxamina	Infusione sc mediante microinfusore 8-10 ore: 20-30 mg/kg. Bolo sc: 2 fl (1g) diluiti a 10 ml in 10 minuti per due volte al di. Entrambe le terapie per 5-7 giorni alla settimana.	Impossibilità ad eseguire salassoterapia: gravi complicanze a carico del fegato, cuore; coesistenza di anemie ereditarie o acquisite; assenza di reperi venoso adeguato; intolleranza al salasso	Valori di ferritina attorno ai $100 \mu\text{g/L}$ (attenzione ad eventi avversi: controlli annuali ORL, oculistici, MOC)
Deferiprone	75 mg/kg/die in tre somministrazioni	Idem + intolleranza alla desferrioxamina o sua inadeguatezza	Idem + attenzione alla neutropenia che richiede monitoraggio settimanale dell'emocromo

## A TUTTI I SOCI, A TUTTI I PAZIENTI

Vi invitiamo caldamente a partecipare all'**Assemblea Generale** che si terrà il **15 giugno alle ore 16.30** durante la quale vi aggiorneremo della sempre più precaria situazione dell'Ambulatorio che penalizza pesantemente il malato/paziente. Sempre meno personale soprattutto medico, con conseguente minore assistenza, lunghi tempi d'attesa, sino, addirittura, al trasferimento di pazienti in altri ambulatori.

Vi chiediamo ancora una volta di non farci mancare il vostro appoggio. Vi aspettiamo.

*Il Consiglio*



Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Registrazione Tribunale di Monza n. 1245 del 19.03.1997

Edito da Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi

e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale Nuovo S. Gerardo

Monza via Piranesi 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