

L'EMOCROMATOSI NEL 2004

L'emocromatosi è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo accumulo di ferro nell'organismo.

Le recentissime acquisizioni della genetica molecolare applicate alla comprensione della fisiopatologia del metabolismo del ferro hanno portato all'identificazione di cinque forme geneticamente distinte di emocromatosi, quattro di esse a trasmissione autosomica recessiva e una dominante.

La forma più comune (*emocromatosi tipo 1*), è dovuta a mutazioni del gene *HFE*, situato sul cromosoma 6p. Le altre quattro forme sono rare: l'emocromatosi giovanile dovuta a mutazioni del gene dell'emochelina (*emocromatosi tipo 2a*) o del gene dell'epcidina (*HAMP*) (*emocromatosi tipo 2b*), una forma di emocromatosi dell'adulto (*emocromatosi di tipo 3*), determinata da mutazioni del gene del recettore 2 della transferrina (*TfR2*), infine, una forma dominante (*emocromatosi di tipo 4*) dovuta a mutazioni del gene denominato *IREG1* o *ferroportina1*.

E' possibile che esistano altre forme ereditarie di emocromatosi distinte da queste ancora da identificare o dovute a possibili interazioni tra le forme note. Esistono poi altre rare condizioni di sovraccarico di ferro geneticamente determinate

che vengono distinte dall'emocromatosi in termini di eziopatogenesi, quali l'*ipotransferrinemia* e l'*aceruloplasminemia ereditaria*, quelle che si sviluppano in conseguenza di un'eritropoiesi inefficace (*sindromi talassemiche, anemia sideroblastica congenita, anemie diseritropoietiche ereditarie*) e, infine, le forme di sovraccarico di ferro acquisite o che richiedono la coesistenza di fattori genetici e acquisiti per rendersi manifeste, alcune di esse assai frequenti, come quelle associate alle *epatopatie croniche*, alle *malattie dismetaboliche* (soprappeso e obesità, dislipidemia, diabete o intolleranza glucidica, iperuricemia, ipertensione arteriosa, statosi epatica o steatoepatite non-alcolica) (cosiddetto sovraccarico di ferro epatico associato all'insulino-resistenza o *IR-HIO*).

ASPETTI CLINICI

L'emocromatosi classica (tipo 1) è una malattia **a) relativamente comune** la cui frequenza nelle popolazioni di origine nord Europea varia da 1 a 3 casi su 1000 individui; **b) con elevata variabilità di espressione fenotipica**, da lieve a molto severa, che viene attribuita ad una diversa penetranza del difetto genetico e all'interazione con altri geni

modulatori e con fattori ambientali **c) potenziale causa di morbilità** (se non diagnosticata e trattata in tempo conduce allo sviluppo di gravi danni a carico di vari organi: cirrosi epatica, diabete mellito, cardiopatia, ipogonadismo, artropatia); **d) potenzialmente mortale** (in genere per epatocarcinoma e insufficienza cardiaca); **e) prevenibile** (la diagnosi e la terapia precoce impedisce lo sviluppo delle complicanze e conferisce una normale aspettativa ai pazienti).

Le altre forme di emocromatosi sono come già detto più rare.

L'emocromatosi giovanile, nelle sue due forme geneticamente distinte, presenta un fenotipo più grave con elevata morbilità e mortalità. Si manifesta prima dei trent'anni e con complicanze severe, soprattutto a carico dell'asse ipofisogonadi (ipopituitarismo ipofisario) e del cuore (cardiopatia dilatativa e scompenso cardiaco).

L'emocromatosi di tipo 3, presenta quadri clinici sovrapponibili a quelle dell'emocromatosi *HFE* o con fenotipo intermedio tra questa e la forma giovanile.

L'emocromatosi di tipo 4 ha alcune caratteristiche cliniche e istologiche epatiche peculiari (nelle fasi iniziali la saturazione della transferrina è spesso normale e il

sovraccarico di ferro è prevalente nelle cellule di Kupffer).

DIAGNOSI

L'obiettivo è quello di identificare i soggetti affetti prima che si sviluppino i danni conseguenti all'accumulo di ferro.

La diagnosi di emocromatosi è semplice e si basa su *test biochimici* e *test genetici*.

È importante ricordare che l'emocromatosi non dovrebbe essere diagnosticata od esclusa solo sulla base del risultato del test genetico. Questa considerazione si basa sulla dimostrata esistenza di individui con genotipo a rischio senza espressione di sovraccarico di ferro e di forme di emocromatosi non correlate al gene *HFE* alcune delle quali ancora non definibili dal punto di vista genetico.

Nell'iter diagnostico dell'emocromatosi è sempre necessaria l'esclusione delle altre cause di sovraccarico di ferro attraverso un'adeguata anamnesi e l'esecuzione di esami opportuni per la diagnosi specifica.

Test biochimici.

La saturazione della transferrina è l'esame di 1° livello per l'emocromatosi di tipo 1, 2 e 3. È semplice, e sensibile: il cut-off prescelto sulla base dei dati disponibili in letteratura è 45%. La ferritina sierica misura l'entità del sovraccarico di ferro: viene considerato patologico (cioè espressione di un possibile sovraccarico di ferro) un valore > 200 µg/L nella donna e > 350 µg/L nell'uomo; tuttavia i valori limite della ferritina variano in funzione dell'età e del sesso dell'individuo in esame, in particolare sono più bassi nella donna in età fertile o nell'infanzia dove sono più bassi. Se il sovraccarico di ferro è in fase iniziale, la ferritina può essere normale.

Nel caso di ferritina elevata (in presenza di una saturazione della

transferrina normale), vanno escluse tutte le cause che possono determinare un incremento aspecifico della ferritina (non correlato all'entità dei depositi di ferro), tra cui gli stati infiammatori, neoplastici, la necrosi epatocellulare e la sregolazione della sintesi di ferritina (sindrome dell'iperferritinemia-cataratta ereditaria).

In due forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinato, la percentuale di saturazione è sempre (aceruloplasminemia) o spesso (emocromatosi di tipo 4) normale. In questi casi è la ferritina il primo indice dello stato del ferro ad aumentare. La ferritina sierica inoltre ha valore predittivo sulla possibile esistenza di un danno epatico. Un valore > 1000 µg/L si accompagna ad un alto rischio di fibrosi o cirrosi nell'emocromatosi e nelle malattie da sovraccarico di ferro.

Questo valore limite va comunque valutato criticamente e richiede un'attenta valutazione individuale. Infatti, una storia di elevato introito alcolico o la coesistenza di altre malattie epatiche croniche (virali, autoimmuni, deficit di α 1-antitripsina,...) può facilitare lo sviluppo di un danno epatico grave anche con valori di ferritina inferiori al limite prescelto.

Analogamente, la presenza di transaminasi elevate deve suggerire, indipendentemente dai valori di ferritina, un atteggiamento prudente e l'esecuzione di accertamenti (compresa eventualmente la biopsia epatica) prima di escludere l'esistenza di un danno epatico cronico.

Questo comportamento è determinato dall'elevato rischio di sviluppo di epatocarcinoma nei pazienti con emocromatosi e fibrosi severa o cirrosi, anche se trattati.

Test genetici.

Il 2° livello d'indagine prevede l'analisi molecolare del gene *HFE* ed in particolare della mutazione C282Y e l'esecuzione di alcuni

esami necessari per orientarsi nel mondo delle malattie da sovraccarico di ferro.

La mutazione C282Y è la mutazione più frequente nell'emocromatosi, presente in omozigosi nel 80-100% dei casi nelle popolazioni nord europee, ma solo nel 65% in Italia.

Nei soggetti eterozigoti e negativi per la mutazione C282Y dovranno essere analizzate le altre mutazioni: H63D, S65C, e altre più rare, alcune delle quali (E168X, W169X) hanno in Italia delle specifiche distribuzioni geografiche.

La possibilità di identificare mutazioni del gene dell'emojuvelina, epcidina, TfR2 o della ferroporfina1 dipende dallo sviluppo di test diagnostici adeguati.

Poiché queste indagini sono complesse sarebbe auspicabile lo sviluppo di nuove metodologie rapide per la ricerca di tali mutazioni ed è proponibile l'istituzione di Centri di riferimento per la diagnosi molecolare di forme rare di emocromatosi.

L'introduzione dei test genetici può condurre, soprattutto durante gli screening familiari, all'identificazione di soggetti geneticamente a rischio, ma con valori di ferritina nella norma per età e sesso.

In questi casi le scelte, anche terapeutiche, sono determinate dai livelli degli indici dello stato del ferro e non dallo status genetico.

Biopsia epatica.

Nei casi non definiti dal punto di vista genetico o con valori di ferritina elevati (> 1000 µg/L) o con alterazione degli indici di integrità epatica (transaminasi) e necessario ricorrere alla *biopsia epatica*.

Nei casi non definiti dal punto di vista genetico (emocromatosi non-*HFE*), la biopsia epatica diventa elemento diagnostico determinante perché permette di definire la reale entità del sovraccarico di ferro e informazioni insostituibili sulla distribuzione cellulare e lobulare del

ferro nel fegato, essenziali per stabilire l'ipotesi diagnostica della forma di emocromatosi in esame.

Nei casi geneticamente definiti la biopsia epatica ha solo valore prognostico poiché permette di definire l'esistenza di una fibrosi o cirrosi epatica e quindi stabilire le modalità del follow-up.

SQUID e Risonanza Magnetica.

Lo SQUID è un esame non invasivo che permette di stabilire in modo preciso paragonabile alla biopsia epatica, l'entità del sovraccarico di ferro. L'esame permette di definire solo l'entità del sovraccarico, ma non la distribuzione cellulare e lobulare del ferro epatico e la presenza del danno d'organo (fibrosi o cirrosi) e quindi non può sostituire la biopsia epatica quando essa è ritenuta necessaria.

La Risonanza magnetica ha le stesse indicazioni dello SQUID ma è meno precisa nella definizione dell'entità dell'accumulo di ferro.

Tuttavia, una Risonanza magnetica specificatamente tarata alla misurazione del sovraccarico di ferro può costituire un valido supporto diagnostico per stabilire l'entità dell'accumulo non solo nel fegato, ma anche in altri organi come pancreas e cuore.

Studio familiare e definizione del danno d'organo correlato alla malattia.

Una volta stabilita la diagnosi di emocromatosi è essenziale lo studio familiare e, in casi selezionati, lo studio dei danni d'organo correlati alla malattia.

Studio familiare: prevede l'analisi di tutti i familiari di primo grado. È opportuna un'adeguata consulenza in ambienti specializzati.

Studio dei danni d'organo: poiché nell'emocromatosi dell'adulto le varie complicanze, esclusa l'artropatia, sono in genere presenti solo nelle fasi più avanzate di malattia, non è necessario ricorrere con sistematicità alla valutazione appro-

fondita delle complicanze nei soggetti in fase precoce, a meno che non esistano dei sintomi o dei segni che possano suggerirle.

Nell'emocromatosi giovanile il danno cardiaco e gonadico può precedere la fibrosi epatica, per cui, in tal caso il protocollo diagnostico deve comprendere la valutazione di tutte le possibili complicanze.

TERAPIA

La terapia consiste nel rimuovere il ferro in eccesso fino a raggiungere la ferrodiplozia (assenza di depositi di ferro) o la normalizzazione dei depositi di ferro.

Essa consiste nel *Salasso terapeutico*, che è il modo più semplice e più efficace per eliminare il ferro accumulato, oppure in casi particolari nella *Terapia ferrochelante* che prevede l'uso della desferrioxamina (Desferal®).

Salassoterapia. Il regime terapeutico iniziale prevede la rimozione di un'unità di sangue (circa 400 ml nell'uomo e 350 ml nella donna) alla settimana.

Questo regime terapeutico standard può essere ridotto per frequenza o entità dei salassi nei casi diagnosticati in fase iniziale in cui il sovraccarico è di minore entità.

Si suggerisce di iniziare la terapia per valori di ferritina > 200 µg/L nella donna e > 300 µg/L nell'uomo. Per valori di ferritina inferiori il soggetto potrebbe essere proposto come donatore di sangue, una volta che le disposizioni nazionali per i centri trasfusionali permettano le donazioni ai soggetti affetti da emocromatosi, come avviene in altri paesi nel mondo.

Durante la terapia vanno controllati regolarmente i valori di ferritina, di percentuale di saturazione della transferrina e dell'emocromo con frequenze definite a seconda dell'entità del sovraccarico.

La ferrodiplozia viene consi-

derata raggiunta quando i valori di ferritina sono inferiori a 50 µg/L e la percentuale di saturazione della transferrina inferiore al 50%.

Nell'emocromatosi di tipo 4 va applicato un protocollo a minore frequenza e entità di prelievo.

Questi pazienti infatti possono tollerare male la terapia e sviluppare un'anemizzazione anche nelle fasi precoci del trattamento che va quindi adattato alla singola persona in funzione dei valori di emoglobina.

In alcuni casi specifici (cirrosi epatica severa o cardiopatia) si può ricorrere alla salassoterapia con reinfusione del plasma e all'eritrocitoferesi. Una volta raggiunta la ferrodiplozia il paziente viene inserito in un regime terapeutico che prevede la rimozione di un'unità di sangue con una frequenza variabile a seconda delle caratteristiche di ciascun individuo (in genere ogni 2-3 mesi). In questa fase il soggetto potrebbe essere nuovamente proposto come donatore di sangue (vedi sopra).

Terapie alternative ai salassi.

Nei rari casi di emocromatosi in cui non è possibile ricorrere alla salassoterapia (cardiopatia, cirrosi di grado avanzato, anemia associata) ci si può avvalere dei chelanti del ferro.

La desferrioxamina (Desferal®) è il farmaco più consolidato nell'uso che peraltro non è efficace per via orale. Esso viene somministrato mediante pompa infusoriale per via sottocutanea oppure con l'infusione sottocutanea di boli di Desferal® due volte al giorno.

Un altro chelante, il deferiprone (Ferriprox®) è invece somministrabile per via orale (75 mg/kg/die), ma attualmente non autorizzato per i pazienti con emocromatosi.

Dr Alberto Piperno

Centro per la Diagnosi e Terapia dell'Emocromatosi
Ambulatorio del Metabolismo del Ferro
Azienda Ospedaliera San Gerardo Monza
Direttore Consorzio Genetica Molecolare Umana

Small dense LDL (sLDL)

Il colesterolo-LDL è considerato da tempo un importante fattore di rischio per il verificarsi della malattia coronaria (CHD).

Nella pratica clinica già nel lontano 1988 (Austin et al., JAMA 260) e più recentemente Griffin (Atherosclerosis, 1994, 106) avevano osservato che la presenza di sLDL aumentava il rischio coronario di 3 volte (Austin), di circa 4,5 volte il rischio di malattia coronaria e di 7 volte il rischio di infarto, quando il valore delle sLDL (lipoproteine facilmente soggette a fenomeni ossidativi) era superiore a 100 mg/dl (Griffin).

Recenti lavori relativi alla valutazione delle sLDL hanno dimostrato che, mentre non sono state evidenziate differenze nei valori di colesterolo-LDL tra il gruppo con malattia coronaria (CHD) e gruppo di controllo, il confronto del dosaggio delle sLDL, da eseguirsi dopo un adeguato periodo di digiuno, si è invece rivelato un indice nettamente migliore.

Resistenza all'Insulina

L'aumento nella popolazione del Diabete di Tipo 2 è un fatto acquisito da tempo.

E' altresì noto che il verificarsi della malattia è preceduto spesso da un periodo di intolleranza al glucosio dovuto ad una combinazione di disfunzione delle cellule beta ed alla resistenza all'insulina. Si stima che questo periodo di fase preclinica possa antedatere il verificarsi del Diabete di Tipo 2 conclamato di 10-12 anni.

La resistenza all'insulina è inoltre uno dei maggiori componenti della sindrome metabolica ed è associata a significativa morbilità e mortalità cardiovascolare.

Studi recenti, ancora in corso, hanno descritto l'individuazione, mediante questo test, di soggetti con "prediabete" per i quali si spera di poter prevenire la progressione della malattia agendo sullo stile di vita e/o abbinando un trattamento farmacologico.



Centro Analisi Monza S.p.A.

MONZA:

Laboratorio analisi mediche • via Missori, 9 • tel. 039 2397350
Polidiagnostico • viale Brianza 21, ang. via Bellini • tel. 039 2397.1
Sezione di ecologia • via Missori, 12 • tel. 039 2397247

altre sedi:

BRESSO: via XXV Aprile, 16 • tel. 02 6104946
CARUGATE: via C. Battisti, 32/a • tel. 02 92157477
CERNUSCO SUL NAVIGLIO: via Verdi, 36 • tel. 02 92113069
CESANO MADERNO: via Como, 4 • tel. 0362 540550
DESIO: via A. Grandi, 8 • tel. 0362 623156
LISSONE: via San Carlo, 2/b • 039 2458166
MILANO: via Mecenate, 8 • tel. 02 5061873
SEREGNO: piazza Risorgimento, 21 • tel. 0362 234251
VILLASANTA: piazza Giovanni XXIII, 12 • tel. 039 302366

www.cam-monza.com