

EMOCROMATOSI

DEFINIZIONE

L'emocromatosi è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo accumulo di ferro nell'organismo. Si riconoscono oggi quattro forme distinte di emocromatosi, tre di esse sono 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 tre forme sono rare: l'emocromatosi giovanile (emocromatosi tipo 2), il cui gene, non ancora identificato, è sito sul cromosoma 1q, una forma di emocromatosi dell'adulto (emocromatosi tipo 3), recentemente identificata, determinata da mutazioni del gene del recettore 2 della transferrina (TfR2), sito sul cromosoma 7q e, infine, una forma dominante (emocromatosi tipo 4) dovuta a mutazioni del gene denominato IREG1 o ferroportina, sito sul cromosoma 2q. E' possibile che esista almeno un'altra forma ereditaria di emocromatosi distinta da queste. Esistono poi altre forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinate che vanno distinte dall'emocromatosi in termini di eziopatogenesi, ma che conducono a complicanze cliniche simili: il sovraccarico di ferro da eritropoiesi inefficace nelle sindromi talassemiche, nell'anemia sideroblastica congenita e nelle anemie diseritropoietiche ereditarie; il sovraccarico di ferro da aceruloplasminemia e da ipotransferrinemia ereditaria. Infine esistono forme di sovraccarico di ferro acquisite o che richiedono la compresenza di fattori genetici e acquisiti per rendersi manifeste. La tabella 1 riporta le condizioni oggi note che determinano o si associano allo sviluppo di un sovraccarico di ferro. Sebbene la maggior parte dei dati relativi alla clinica, alla diagnosi e alla terapia dell'emocromatosi siano desunti dagli studi sull'emocromatosi classica (tipo 1), in considerazione della sua maggior conoscenza e frequenza, buona

parte di questi dati può essere applicata anche alle altre forme di emocromatosi.

CLINICA

L'emocromatosi classica (tipo1) è una malattia **relativamente comune**, la cui frequenza nelle popolazioni di origine nord Europea varia da 1 a 3 casi su 1000 individui; ha una **elevata 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; è **potenzialmente mortale** (in genere per epatocarcinoma e insufficienza cardiaca); è **prevenibile** (la diagnosi e la terapia precoce impediscono lo sviluppo delle complicanze e conferiscono una normale aspettativa di vita ai pazienti).

Le altre forme di emocromatosi, come già detto, sono più rare, ma presentano quadri clinici simili all'emocromatosi classica, a parte l'emocromatosi giovanile che si manifesta, in genere, prima dei trent'anni e con complicanze più severe soprattutto a carico dell'asse ipofisi-gonadi (ipopituitarismo ipofisario) e del cuore (cardiopatia dilatativa e scompenso cardiaco).

DIAGNOSI

L'obiettivo è quello di identificare soggetti affetti prima che si sviluppino i

danni conseguenti all'accumulo di ferro. La diagnosi di emocromatosi è semplice e si basa su:

- a) **test biochimici**: saturazione della transferrina e ferritina;
- b) **test genetici**: analisi molecolare del gene HFE o di altri geni.

E' 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 spesso necessaria la conoscenza delle altre cause di sovraccarico di ferro (tabella 1) per condurre un'adeguata anamnesi e gli esami opportuni per la diagnosi specifica. Sono altresì da eseguire una valutazione ecografia epatobiliare per escludere altre cause di patologia e per una valutazione di fattibilità della biopsia epatica che può fornire indicazioni prognostiche e di stadiazione della malattia.

TERAPIA

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

- a) **salasso terapeutico**, che è il modo più semplice e più efficace per eliminare il ferro accumulato (da eseguire in collaborazione con il centro Immunotrasfusionale che già coopera con l'UOC di Malattie Infettive per la ferredesplezione nei pazienti ad elevata ferritinemia prima della terapia interferonica) oppure in casi particolari nella

b) **terapia ferrochelante**, che prevede l'uso della desferrioxamina (Desferal). La maggior complessità di questo tipo di terapia e la sua minor efficacia limita il suo utilizzo a situazioni specifiche in cui esiste una controindicazione assoluta alla talassoterapia (anemia associata all'emocromatosi, cardiopatia, cirrosi di grado avanzato). L'uso di chelanti per via orale come il deferiprone (Ferriprox) è ancora da considerarsi sperimentale nell'emocromatosi.

SCREENING

Alcune caratteristiche fanno dell'emocromatosi classica (tipo 1) un possibile candidato per lo screening di massa:

1. La prevalenza: l'emocromatosi è relativamente comune;
2. L'elevata morbilità associata all'emocromatosi;
3. L'efficacia della terapia in termini di prevenzione e miglioramento del quadro clinico;
4. L'accuratezza dei test di screening;
5. L'efficacia dello screening: la diagnosi precoce e la terapia sono vantaggiose in termini di salute e costo-beneficio rispetto al trattamento di pazienti dopo lo sviluppo di segni e sintomi clinici.

Il vantaggio di uno screening di massa per l'emocromatosi è strettamente dipendente da due fattori principali:

- la **prevalenza** della malattia, che dovrebbe essere non inferiore ad 1 caso su 500 abitanti;
- la **penetranza** della malattia, cioè la percentuale di soggetti che se non trattati svilupperanno le complicanze della malattia.

La prevalenza della malattia varia, nelle diverse popolazioni di origine caucasica, da 1 caso su 100 abitanti in Irlanda ad 1 su 400 in Francia. In Italia, la prevalenza della malattia è soggetta ad ampie differenze tra le popolazioni di origine nordica, in cui la prevalenza è più alta (1 caso su 500 abitanti), e centro-meridionale (probabilmente meno di un caso su 2000). Per tale ragione, non è a nostro avviso proponibile uno screening di massa in Italia. Tuttavia le caratteristiche della malattia giustificano lo sviluppo di programmi di informazione e di educazione sia tra i medici di base che nella popolazione in generale per intensificare la diagnosi precoce della malattia. La penetranza della malattia viene calcolata attorno al 50%, valore che giustifica comunque programmi volti alla diagnosi precoce della malattia.

Cause di sovraccarico di ferro e criteri diagnostici

Definizioni	Cause	Commenti
Emocromatosi HFE-correlata	Omozigosi C282Y Eterozigosi composta: C282Y/H63D C282Y/Altre mutazioni Omozigosi H63D	L'omozigosi C282Y ha espressione variabile, i genotipi C282Y/H63D e H63D omozigote hanno espressione lieve e bassa penetranza
Emocromatosi non-HFE-correlata Forma giovanile Forma adulta	cromosoma 1q gene TfR2; ferroportina; altri?	Mutazioni private
Altre forme ereditarie Aceruloplasminemia Ipotransferrinemia congenita	mutazione gene ceruloplasmina mutazione gene transferrina	Ceruloplasmina o transferrina indosabili o quasi nel plasma
Altre forme a genesi mista Sovraccarico di ferro di tipo africano Emocromatosi perinatale	fattori genetici e acquisiti (ignota)	
Sovraccarico di ferro secondario Anemie con eritropoiesi inefficace Altre anemie emolitiche Trasfusioni Somministrazione di ferro parenterale Epatopatie croniche Sindrome dismetabolica	talassemia, anemia sideroblastica e diseritropoietica congenita deficit di PK, sferocitosi... talassemia, anemia aplastica terapie inadeguate HCV, HBV, alcool, cirrosi, PCT... insulino-resistenza?	