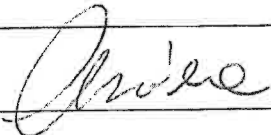
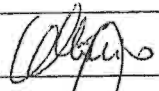

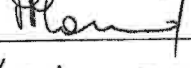



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
EMOCROMATOSI EREDITARIA**

Ed. 00 Rev.	00	
Data	27/07/2021	
Redazione	Responsabile U.O.S. D. Centro per le Microcitemie ed Emostasi e Trombosi. Dr. Giuseppe Messina	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

Indice

Introduzione

Epidemiologia

Fisiopatologia

Diagnosi

Genetica

Terapia

Qualità della vita

Bibliografia essenziale

Introduzione.

L'emocromatosi è definita come una patologia di origine genetica dovuta ad un accumulo sistemico di ferro, causata da un decremento nella produzione di epcidina o nell'attività di legame epcidina-ferroportina. Sono escluse da questa definizione le forme secondarie dovute per esempio alla cronica terapia trasfusionale o le diseritropoiesi.

La forma più comune è causata da una mutazione del gene HFE (emocromatosi di tipo I) che ha un ruolo nella regolazione dell'epcidina. Normalmente questa proteina regola l'assorbimento del ferro circolante; in particolari situazioni di aumentata circolazione, essa blocca la ferroportina a livello dell'enterocita e del macrofago inibendo il rilascio di ferro da queste cellule.

Nell'emocromatosi di tipo I, invece, essa è mutata per cui non è più in grado di svolgere questo compito; si osserverà, quindi, la fuoriuscita dalla cellula di ferro che condurrà ad un eccessivo riassorbimento dello stesso a livello tissutale. In particolare, gli elevati livelli plasmatici di ferro causano un maggiore trasporto soprattutto verso le cellule parenchimali di epatociti, cellule pancreatiche e cardiomiociti con conseguente sovraccarico e danno di questi organi.

L'aspetto ematochimico è caratterizzato da un incremento del ferro plasmatico e della saturazione della transferrina.

Esistono, infine altre forme, piuttosto rare, poco conosciute; alcune di esse come i sottotipi 2 A, 2 B e 3 più frequenti in età giovanile.

Epidemiologia.

In una review di 27 studi che comprendevano 6302 casi provenienti da paesi europei, la prevalenza per la forma omozigosi C282Y era dello 0.4% mentre era del 9.2% in forma eterozigosi. Questi dati risultavano sovrapponibili a quanto osservato in studi simili condotti in Nord America; per contro, la forma in omozigosi era sconosciuta negli altri continenti nonostante la frequenza in eterozigosi fosse intorno allo 0,5%.

Infine la prevalenza della composizione in eterozigosi mista C282Y/H63D e omozigosi H63D in Europa e in America sono del 2% e del 2.5% e del 2 e 2,1%, rispettivamente. Tutto ciò serve a considerare questa patologia nel novero delle cosiddette malattie rare ma che certamente ha un impatto sociale negativo se poco conosciuta e pertanto mal curata, potendo portare nelle forme più avanzate a severe compromissioni di organi.

Fisiopatologia.

Le principali sorgenti di ferro plasmatico sono gli enterociti e i macrofagi. Il trasporto del ferro prodotto da queste cellule verso il plasma avviene attraverso la ferroportina che si trova fortemente espressa sulla membrana di enterociti e macrofagi. L'epcidina rappresenta il principale regolatore dell'attività della ferroportina. Il legame di queste due componenti porta alla internalizzazione e degradazione della ferroportina e della epcidina quando sono alti i livelli plasmatici di ferro. Per contro, bassi livelli di epcidina incrementano la fuoriuscita di ferro dagli enterociti e dai macrofagi, causando alte concentrazioni plasmatiche di ferro e di saturazione della transferrina. L'aumento della saturazione della transferrina porta parallelamente alla comparsa di ferro libero (NTBI) che conduce alla tossicità cellulare. Pertanto, si ribadisce come il controllo dei livelli di epcidina gioca un ruolo centrale nella omeostasi del ferro sistemico.

Diagnosi.

In genere la diagnosi di emocromatosi coinvolge una sequenza di combinazioni non invasive di tipo clinico, radiologico e biologico.

Caratteristiche cliniche. l'emocromatosi è silente per molti anni potendo insorgere nella forma più comune (tipo I) anche dopo i 40 anni. I sintomi più frequenti comprendono la stanchezza, dolori ossei ma soprattutto articolari potendo, nelle forme più estreme e misconosciute, portare a fratture ossee spontanee. Tossicità cutanea con pelle scura (melanoderma) e secca, cambiamento delle unghie; ancora epatomegalia con progressiva disfunzione che può condurre a grave compromissione di organo fino al carcinoma epatocellulare. Possono essere presenti diabete mellito, più raramente insufficienza cortico surrenalica.

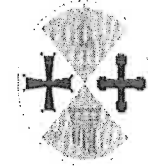
Il cuore rappresenta un organo bersaglio tipico andando incontro a disturbi del ritmo fino alla insufficienza cardiaca severa. Tutta questa sintomatologia, che con una diagnosi tempestiva



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

rimane abbastanza limitata e non significativamente temibile, è la conseguenza di un cronico accumulo di ferro in questi organi che progressivamente perdono le loro normali funzioni.

Caratteristiche radiologiche.

La RMN con basso segnale in T2 è un riscontro estremamente suggestivo per emocromatosi; per contro l'esame TAC ed ecografico hanno una bassa sensibilità per visualizzare il ferro in eccesso.

Caratteristiche biologiche.

L'aumento della ferritina serica ed elevati livelli di saturazione della transferrina possono indicare la presenza di emocromatosi. In particolare l'incremento >45% della saturazione della transferrina rappresenta un precoce segno biochimico di tutti i sottotipi di emocromatosi. C'è comunque da sottolineare come questo indice si possa osservare anche per esempio in corso di emolisi o di citolisi. Se però si aggiunge ad elevati livelli di ferritina (>300 micrg e 200 micrg. nel maschio e nella femmina, rispettivamente) insieme andranno a rappresentare una componente discriminativa per la diagnosi di emocromatosi. Esistono poi parametri organo specifici come per esempio una ipertransaminasemia che può indicare un accumulo cronico nel fegato di ferro o iperglicemia che rifletterà un accumulo nel pancreas.

Genetica.

La forma più comune di emocromatosi è dovuta alla mutazione in omozigosi di C282Y di HFE che gioca, come già descritto, un ruolo importante nella regolazione dell'epcidina. Questa mutazione è trovata quasi esclusivamente nella popolazione di razza bianca ed è responsabile della forma più frequente e tipica, ovvero emocromatosi tipo 1. Un'altra alterazione meno frequente, ma tipica in Italia, è la mutazione H63D. Entrambe le lesioni sono correntemente diagnosticate presso il laboratorio di genetica medica del "GOM" Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria

Terapia.

La salasso terapia rimane il trattamento di scelta di questa patologia. Lo scopo è la rimozione dell'eccesso di ferro per prevenire ulteriori danni tissutali. Questo trattamento viene erogato presso il Centro delle Microcitemie sito presso l'Ospedale Morelli di Reggio Calabria e comunque afferente al "GOM" Bianchi-Melacrino-Morelli. La procedura consiste nella rimozione in circa 30 minuti di circa 300-500 ml di sangue bilanciata da reinfusione di un'adeguata quantità di liquidi. Questa procedura si ripeterà periodicamente avendo come obiettivo il raggiungimento di livelli plasmatici di ferritina intorno a 100-150 micrg/l e avendo cura di mantenere livelli di emoglobina non inferiori a 11.5 gr/dl. Raggiunti questi valori, si procederà a follow-up periodici (almeno 3-4 volte l'anno) che hanno la finalità di verificare i livelli di ferritina serica e di intervenire nuovamente qualora gli stessi dovessero nuovamente ricrescere.

Trova ancora indicazione il divieto dell'abuso di alcool, mentre non vi sono chiare evidenze su restrizioni dietetiche. Infine è stata dimostrata una riduzione annuale di salasso terapia in soggetti con omozigosi C282Y che giornalmente utilizzavano gli inibitori della pompa protonica (gastroprotettori), probabilmente per una migliore regolarizzazione nella secrezione di epcidina da parte soprattutto degli enterociti.

Qualità della vita.

Numerosi studi hanno dimostrato un effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da emocromatosi. Alcuni strumenti di valutazione, soprattutto negli USA, hanno evidenziato come sia la componente mentale sia quella fisica abbiano uno score significativamente più basso in particolare nei pazienti con elevati livelli di saturazione della transferrinemia rispetto alla popolazione sana. Sul piano clinico si osservano soprattutto aumento della fatigue e letargia.

Bibliografia essenziale

P. Brissot, A. Pietrangelo, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*, Apr 5; 4, 2018.

AT Merryweather-Clarke, JJ Pointon, et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet. Test* 4, 183-98, 2000.

P. Brissot Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol* 10, 359-370, 2016.

P. Brissot, E. Bardou-Jacquet, et al. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol. Med* 17, 707-713, 2011.

A Pietrangelo. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 139, 393-408.e2, 2010.