

Emocromatosi

Che cos'è

L'emocromatosi ereditaria è una malattia genetica che determina un accumulo di ferro nell'organismo.

Epidemiologia

La prevalenza della malattia è maggiore nelle popolazioni di origine caucasica, (1 caso su circa 200-400 persone) mentre è molto bassa sulle popolazioni di origine africana. In Italia, la prevalenza della malattia varia notevolmente tra il Nord (1 caso ogni 500 abitanti) e il Centro-Sud (1 caso ogni 2000 abitanti.)

Cause

Le mutazioni che causano l'emocromatosi interessano diversi geni che codificano per proteine implicate nell'assorbimento, trasporto e deposito di ferro nell'organismo.

Si possono distinguere **cinque forme** di **emocromatosi**, con frequenza e gravità variabili:

- **emocromatosi di tipo 1:** è la più frequente ed è dovuta a mutazioni del gene *HFE*. Il gene *HFE* codifica per un recettore di superficie delle cellule intestinali (enterociti) che, in condizioni normali, è in grado di regolare l'assorbimento del ferro. Si trasmette come malattia autosomica recessiva (da due genitori che presentano un gene sano ed un gene malato, e dunque sono portatori sani, c'è un 25% di probabilità che il figlio erediti i due geni malati e quindi manifesti la malattia)
- **emocromatosi tipo 2:** più rara, si distingue in due forme, entrambe trasmesse in modo autosomico recessivo:
 - *Tipo 2a (emocromatosi giovanile):* dovuta a mutazioni del gene dell'*emojuvelina (HJV)*, proteina prodotta dal fegato in grado di attivare, in condizioni normali, l'ormone epcidina che, a sua volta, inibisce l'assorbimento del ferro da parte delle cellule intestinali.
 - *tipo 2b:* dovuta a mutazioni del gene dell'*epcidina (HAMP)*. Si manifesta in forma grave già nel giovane adulto e si associa a rilevanti complicanze in quanto il mancato funzionamento dell'*epcidina* si traduce in un continuo assorbimento di ferro da parte dell'intestino. Il ferro in eccesso si deposita in molti organi (in particolare, oltre che a livello epatico e cardiaco, in pancreas, ipofisi, ovaie, testicoli).
- **emocromatosi tipo 3:** è determinata da una mutazione del gene del recettore 2 della transferrina (TFR2). La transferrina è una glicoproteina prodotta dal fegato e rappresenta la più importante proteina per il legame e il trasporto del ferro nell'organismo. Quando la transferrina lega il ferro si forma un complesso che, a sua volta, si lega ai recettori per la transferrina presenti sulla superficie delle cellule e permette l'ingresso del ferro all'interno delle cellule stesse.
- **emocromatosi tipo 4:** dovuta a una mutazione del gene della ferroportina, una proteina che si trova sulla superficie delle cellule intestinali (enterociti) che trasporta il ferro dall'enterocita al sangue portale e da qui al fegato. In condizioni normali, inibendo la ferroportina, l'*epcidina* impedisce agli enterociti di rilasciare il ferro nel sistema portale epatico, riducendo in tal modo l'assorbimento di ferro dalla dieta. Si trasmette in modo autosomico dominante (cioè se anche un solo genitore presenta un gene malato il figlio ha il 50% di probabilità di essere malato).

Sintomi

L'**emocromatosi** può risultare a lungo asintomatica ma il progressivo accumulo di ferro nell'organismo scatena una patologia multiorgano. La malattia può infatti colpire quasi tutti gli organi

del corpo umano ma il fegato rappresenta il bersaglio più importante seguito dal pancreas, dalla cute, dalle articolazioni e dal cuore.

Nel fegato l'accumulo di ferro determina un danno cronico che, lentamente, può evolvere verso la cirrosi epatica e il tumore primitivo del fegato. A livello pancreatico, il sovraccarico di ferro provoca una progressiva distruzione delle cellule beta produttrici di insulina con conseguente insorgenza di diabete mellito. Possono essere coinvolte dall'accumulo di ferro anche altre ghiandole endocrine come la tiroide, i surreni, l'ipofisi e le gonadi (ovaie e testicoli) con conseguenti sintomi da deficit degli ormoni prodotti da tali ghiandole. I depositi cutanei di ferro comportano una colorazione scura della pelle e l'associazione con il diabete definiva questa forma come "diabete bronzino". L'interessamento cardiaco è frequente e determina cardiomiopatie, aritmie e insufficienza cardiaca.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di emocromatosi si basa su reperti clinici come la "cute bronzina", su alterazione degli indici di citonecrosi epatica (AST, ALT), sulla comparsa di diabete. Di fronte ad un soggetto con sospetta emocromatosi si eseguono test di primo livello come il dosaggio della ferritina (un complesso ferro-proteina che lega il ferro e lo deposita nei tessuti). In caso di emocromatosi tale valore risulterà molto elevato e valori di ferritina maggiori di 1000 ng/ml sono significativi al 97% per malattia. Il marker più specifico per la diagnosi è rappresentato dalla saturazione del ferro della transferrina che, come già detto, trasporta il ferro nel circolo ematico. Se tale saturazione è maggiore del 45% avremo una probabilità maggiore del 98% di essere in presenza di emocromatosi ereditaria. I test di secondo livello si avvalgono della diagnosi genetica per identificare i geni mutati responsabili della malattia. In questo caso è utile eseguire lo screening a livello familiare per identificare possibili portatori e prevenire l'accumulo patologico del ferro in soggetti asintomatici prima che manifestino i sintomi.

Terapia

L'emocromatosi è una delle poche malattie ereditarie che si giovano di terapie mediche.

1. Flebotomie o salassoterapia per portare lentamente i valori di ferritina sotto i 50-100 ng/ml. Se il paziente non ha ancora sviluppato la cirrosi epatica la salassoterapia migliora l'evoluzione della malattia epatica, riduce il diabete e tutte le altre complicanze succitate.
2. Utilizzo di farmaci che sequestrano il ferro a livello intestinale, usati in particolare per i soggetti intolleranti alla salassoterapia.
3. Somministrazione di Inibitori di Pompa Protonica (PPI) che, riducendo l'acidità dello stomaco, mantengono il ferro nello stato di ossidazione +3 e ne riducono l'assorbimento.
4. Evitare l'assunzione di vitamina C (acido ascorbico) che favorisce l'assorbimento del ferro.

Una volta diagnosticata l'emocromatosi e valutato il grado di fibrosi epatica o la presenza di cirrosi il paziente dovrà effettuare il follow-up clinico, laboratoristico ed ecografico ogni sei mesi per la diagnosi precoce del tumore primitivo del fegato.

La terapia standard è il prelievo periodico di piccole quantità di sangue (salassoterapia): 400 ml una volta la settimana fino a che i valori del ferro negli esami del sangue tornano normali e poi 2-6 volte l'anno come terapia di mantenimento. Chi non può sottoporsi a salassi ricorre in genere a farmaci in grado di catturare il ferro (chelanti). Se si interviene con la terapia prima che l'accumulo di ferro danneggi il fegato, l'aspettativa di vita è normale.