

EMOCROMATOSI EREDITARIA

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Iron Metabolism

Essential Nutrient

Heme + cofactor for many enzymes

Iron Intake

dietary iron absorbed by duodenum

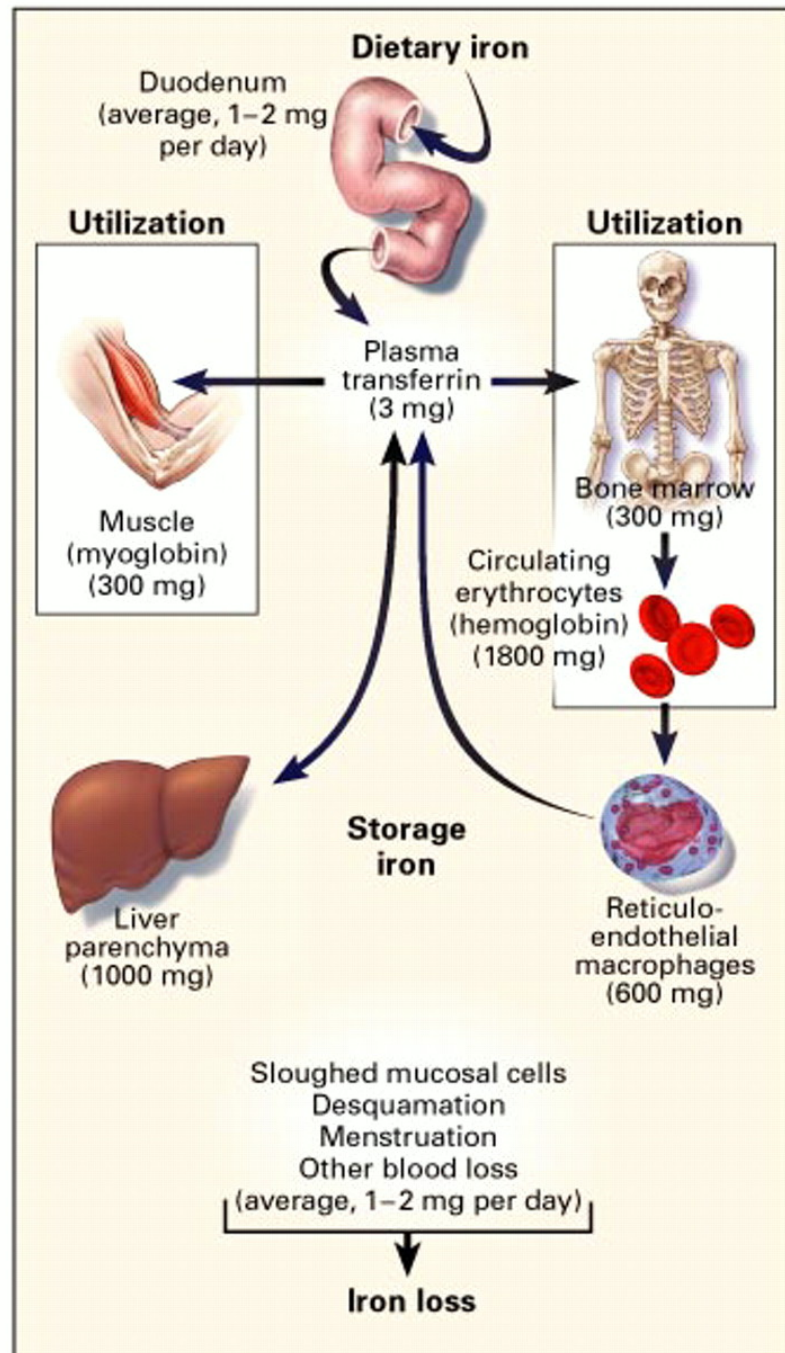
transported by transferrin

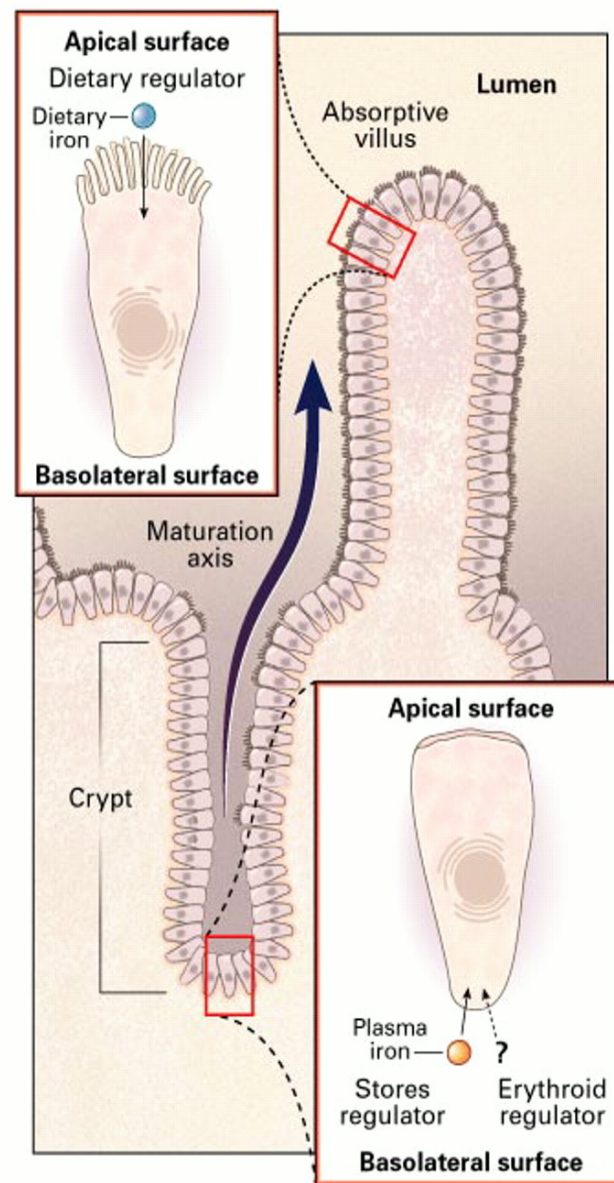
stored as ferritin

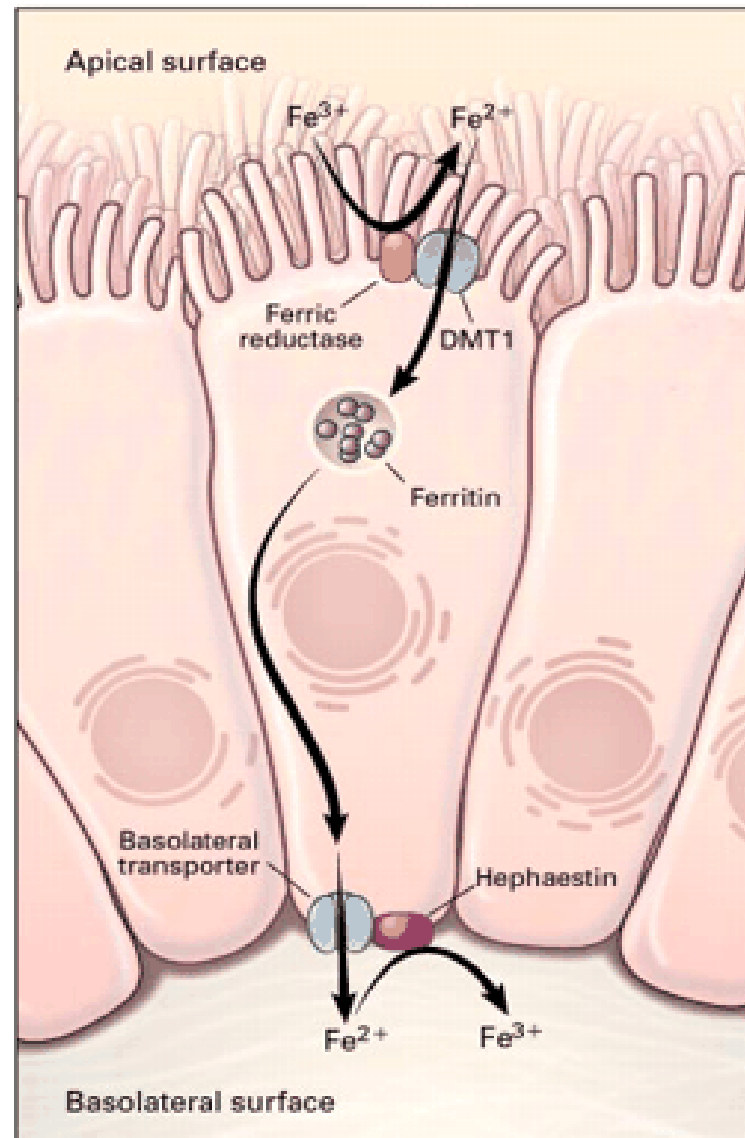
FERRO

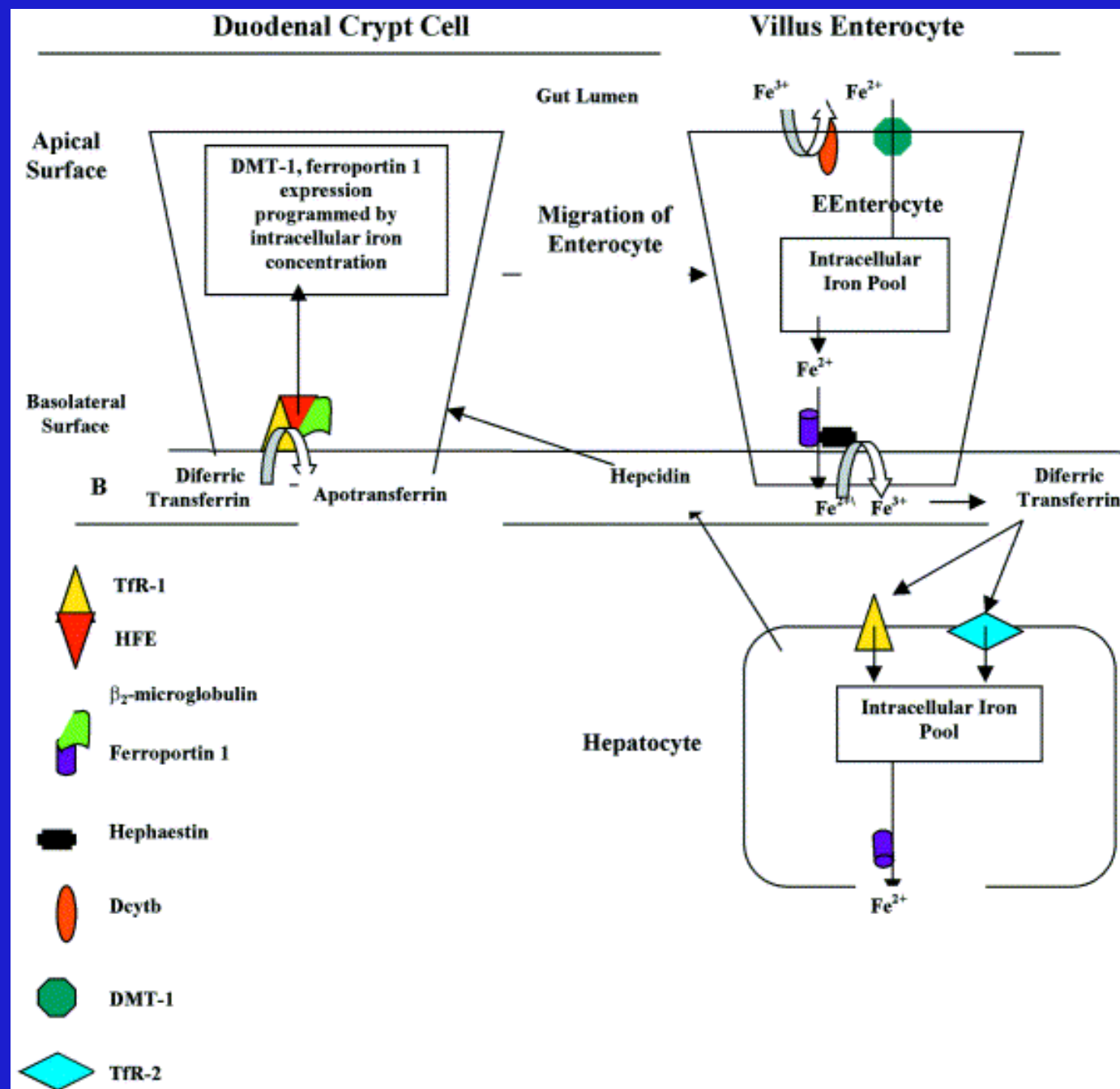
è un elemento essenziale per tutti gli organismi viventi
omeostasi e funzione

- 3/5 gr il contenuto nel maschio adulto
- 1/2 mg la perdita giornaliera
- 20/30 mg il riciclo giornaliero per eritropoiesi
- Trasporta ossigeno (emoglobina e mioglobina)
- Citocromi (produzione energia)
- Difese dell'ospite









SOVRACCARICO DI FE secondario/acquisito

Stimolo all'assorbimento intestinale di ferro indipendente da HH

Anemie con sovraccarico marziale

- Talassemia major
- Anemia sideroblastica
- Anemia emolitica cronica
- Anemia aplastica
- Deficit di piruvato chinasi
- Anemia sensibile alla piridossina

SOVRACCARICO DI FE

secondario/acquisito

Anemie con sovraccarico marziale

- Talassemia major
- Anemia sideroblastica
- Anemia emolitica cronica
- Anemia aplastica
- Deficit di piruvato chinasi
- Anemia sensibile alla piridossina

Sovraccarico marziale parenterale

- Trasfusioni con GRC
- Iniezioni con fe-destrano
- Emodialisi di lunga durata

Epatopatia cronica

- Porfirie cutanea tarda
- Epatite C
- Epatite B
- Epatopatia alcolica
- Steatoepatite non-alcolica
- Conseguente a shunt porto-cava

MISCELLANEA

- ❖ Sindrome metabolica con sovraccarico marziale
- ❖ Sovraccarico marziale del neonato
- ❖ Sovraccarico marziale con la dieta
- ❖ Sovraccarico marziale parenterale

STORIA

- Trousseau (1865) prima descrizione del quadro clinico (glicosuria, cirrosi, iperpigmentazione)
- Von Reckingenhausen (1889): uso del termine emocromatosi
- Sheldon 1935: monografia clinica 300 casi. Suggesta trasmissione genetica
- Simon 1970: malattia ereditaria autosomica recessiva legata al braccio corto del cromosoma 6
- Feder: scoperta del gene HFE con tecnica di clonaggio posizionale

EMOCROMATOSI EREDITARIA

HFE

- C282Y/C282Y
- C282Y/H63D
- C282Y/S65C

NON HFE

- Emocromatosi giovanile (HFE2)
- Mutazioni del recettore-2 della transferrina (HFE3)
- Mutazioni ferroportina 1 (SCL11A3) (HFE4)
- Aceruloplasminemia
- Atransferrinemia congenita
- African iron overload

His63Asp

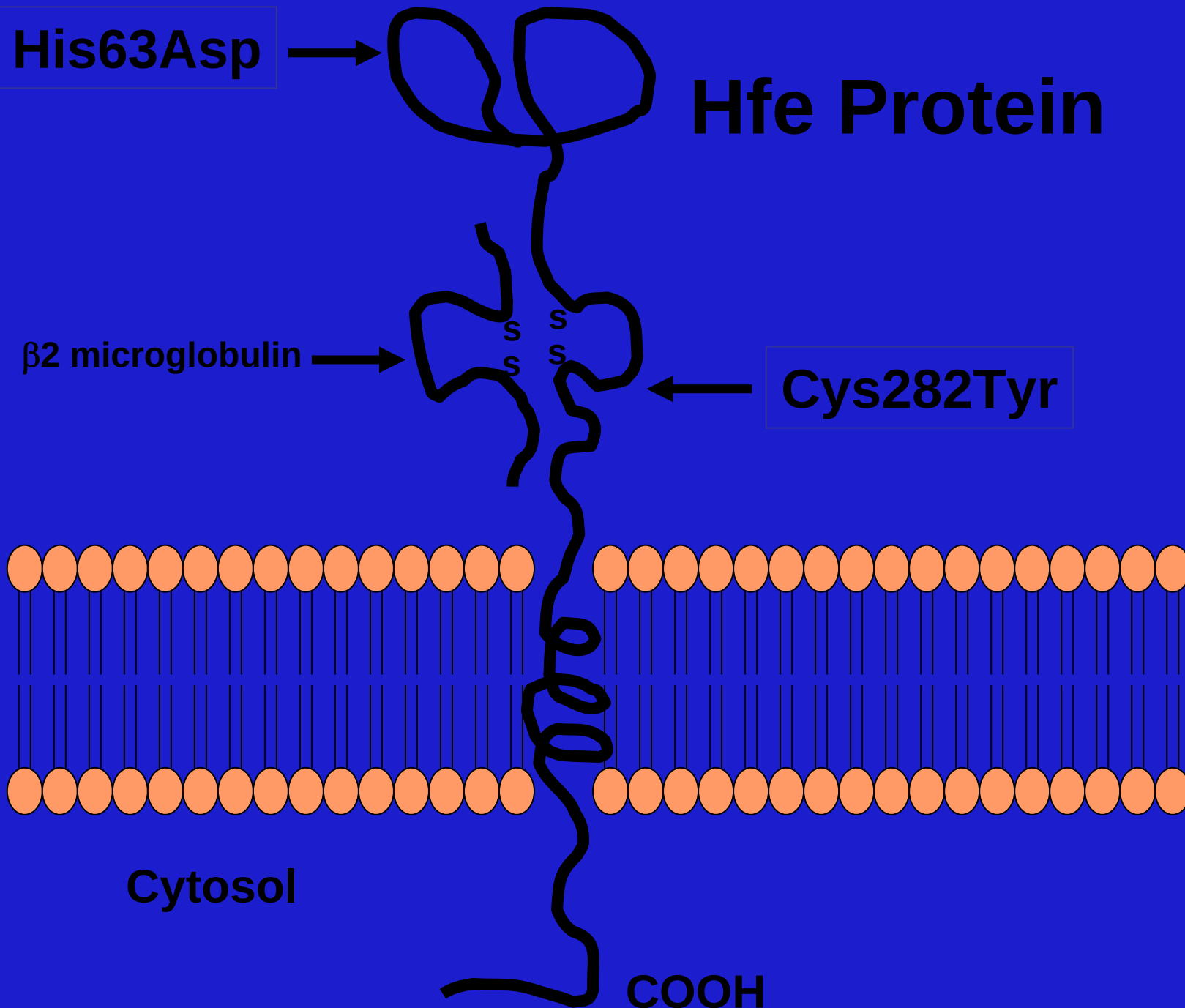
Hfe Protein

β 2 microglobulin

Cys282Tyr

Cytosol

COOH



CONCETTI CHIAVE

- 85% dei pazienti con HH sono omozigoti per C282Y nella proteina HFE
- Topi HFE-knockout hanno dimostrato l'importanza di HFE nell'omeostasi del ferro
- HFE, β 2-microglobulina e il recettore della transferrina sono localizzati nelle cellule delle cripte duodenali e sono coinvolte nella regolazione dei depositi di ferro
- Quando è presente una mutazione C2682Y le cellule delle cripte duodenali diventano carenti di ferro e stimolano una upregulation dei trasportatori di ferro (DMT-1 e ferroportina-1) con aumento dell'assorbimento del ferro
- L'aumento del contenuto epatico di ferro realizza un danno ossidativo agli epatociti, attiva le cellule stellate e aumenta il rischio di HCC

FISIOPATOLOGIA di HH

L'assorbimento del ferro è regolato da 2 fattori

regolatore dei depositi (transferrina, epcidina)

(collega i depositi di ferro nel fegato all'assorbimento)

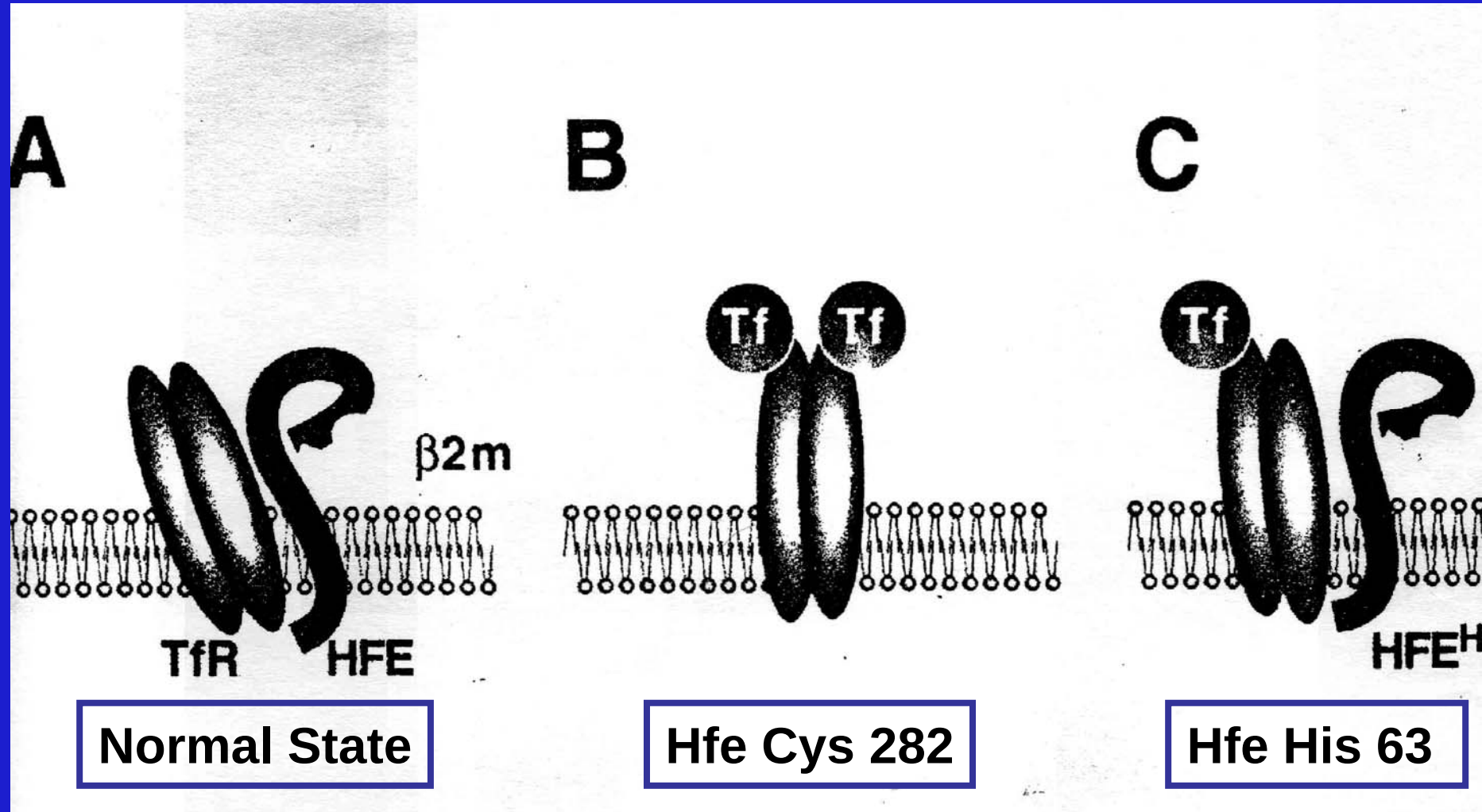
regolatore dell'eritron (non identificato)

Il livello di DMT-1 ferroportina 1 espressi negli enterociti influenza la quantità di ferro assorbita

Il ferro assorbito a livello delle cellule delle cripte duodenali programma l'espressione di DMT-1 e ferroportina nelle cellule del villo

La perdita di funzione di HFE sembra essere la causa di una ridotta concentrazione intracellulare di ferro per

- ❖ Ridotto ingresso di transferrina nelle cellule delle cripte
- ❖ Diminuita concentrazione del ferro nelle cellule
- ❖ Aumentata espressione di DMT-1 e ferroportina 1



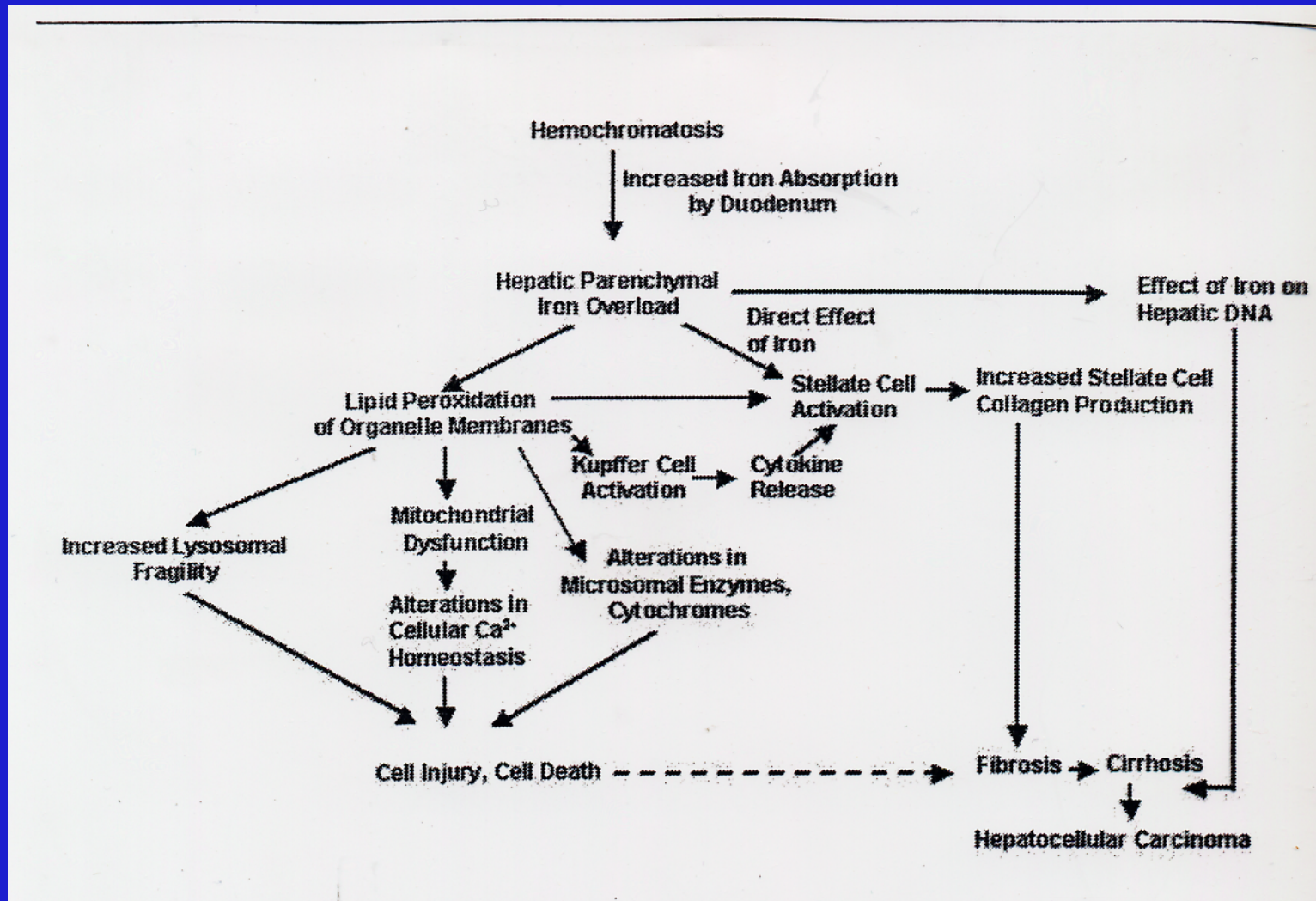
Hfe - Transferrin receptor complex on cell surface

Hfe modulates transferrin uptake by TfR

OMOZIGOTI C282Y

- Predisposizione genetica non alterazioni
- Sovraccarico di ferro senza sintomi
- Sovraccarico di ferro con sintomi iniziali
- Sovraccarico di ferro con danno d'organo

MECCANISMO di TOSSICITA' TISSUTALE



CLINICA

Organi interessati: Fegato, Pancreas, Cuore, Cute, Articolazioni, Testicoli, Ipofisi

Sintomi aspecifici: astenia, debolezza, apatia, perdita di peso, letargia.

Sintomi specifici d'organo: dolore addominale da epatomegalia, artralgie, diabete, amenorrea, perdita della libido e impotenza, scompenso congestizio e aritmia, iperpigmentazione cutanea, tumefazione articolare e artrite

Laboratorio: saturazione della transferrina >45% e iperferritinemia

Alcool e HCV sono fattori di accelerazione della malattia

DIAGNOSI

- La biopsia non è considerata essenziale per la diagnosi
- Se ferritina $<1000\text{ng/dl}$ con ALT normali bassa probabilità di avere fibrosi epatica
- Età <40 e transaminasi normali
- Per contenuto epatico di ferro $< 16000 \mu\text{g/dry wt}$ la cirrosi è molto improbabile
- Epatic iron index (HII) è il rapporto fra $\mu\text{mols/g dry wt}$ e l'età del paziente

TRATTAMENTO

Salassi settimanali con sottrazione di 250 mg di ferro (500 cc di sangue) fino ad una ferritina < 50 ng/dl e ad una saturazione della transferrina $< 50\%$

Ogni salasso rimuove circa 30 ng/ml di ferritina

L'obiettivo terapeutico è di sottrarre tutto il ferro in eccesso e di raggiungere valori di sideremia compresi nella fascia bassa del range di normalità.

Il mantenimento prevede un salasso ogni 2/4 mesi monitorando la ferritina e la saturazione della transferrina

Ci sono pazienti che non riaccumulano ferro dopo la deplezione

Ridurre assunzione di Vit C, alcool e carne rossa

BIBLIOGRAFIA

- Disorders of iron metabolism
NEJM 1999;26:1986-1995
- Hemochromatosis:diagnosis and management
Gastroeneterology 2001;120:718-725
- Molecular aspects of iron absorption:insight into the role of HFE in hemochromatosis
Hepatology 2002;35:993-1001
- Hereditary hemochromatosis:update for 2003
J Hepatol 2003; 28:S14-S28
- Haemochromatosis
Gut 2003;52 (suppl II)23-30