

Raccomandazioni terapeutiche per l'emocromatosi HFE, genotipo omozigote p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

Hepatology International

Publicato online: 27 Marzo 2018.

Gli Autori, 2018. Questo articolo è pubblicato come "open access" nel sito Springerlink.com.

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

*Corresponding authors:

Pierre Brissot - pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Paulo C J L Santos - paulo.caleb@unifesp.br

Riassunto

Sebbene siano disponibili linee guida per l'emocromatosi ereditaria (HH), parte delle raccomandazioni al loro interno non sono condivise tra le diverse linee guida [1]. Il nostro obiettivo principale è fornire raccomandazioni obiettive, semplici, brevi e pratiche sugli aspetti terapeutici dell'emocromatosi HFE con genotipo omozigote p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y), basandosi sugli studi e le linee guida pubblicate, in una forma che sia ragionevolmente comprensibile per i pazienti e per le persone senza formazione medica. La versione finale di queste raccomandazioni è stata approvata durante la riunione di Haemochromatosis International del 12 maggio 2017 a Los Angeles.

Introduzione

Sebbene siano disponibili le linee guida per l'emocromatosi ereditaria (HH), un'alta percentuale delle raccomandazioni al loro interno non sono condivise tra le diverse linee guida [1]. Il nostro obiettivo principale è fornire una serie di raccomandazioni obiettive, semplici, brevi e pratiche sugli aspetti terapeutici della forma classica di HH (HFE-correlata con genotipo omozigote per la mutazione p.C282Y (C282Y/C282Y)), sulla base degli studi scientifici e delle linee guida pubblicate, in una forma che sia ragionevolmente comprensibile per i pazienti e per le persone senza formazione medica.

La versione finale di queste raccomandazioni è stata approvata durante la riunione di Haemochromatosis International del 12 maggio 2017 a Los Angeles.

Chi trattare e quando iniziare il trattamento

Pazienti con emocromatosi HFE-correlata (HFE-HH) con genotipo C282Y/C282Y ed evidenza biochimica di sovraccarico ferro, cioè aumento della ferritina sierica (>300 µg /L nell'uomo e nelle donne in post-menopausa, >200 µg /L nella donna in età fertile) e aumento della saturazione della transferrina a digiuno (>45%) [2, 3].

Considerazioni

- Le scelte terapeutiche vanno valutate per ogni singolo paziente tenendo conto dei livelli di ferritina (secondo i valori di riferimento locali), dell'età, del sesso e delle comorbidità.
- I pazienti con altri genotipi devono essere rivisti per ulteriori valutazioni.
- Studi recenti hanno osservato un effetto positivo del trattamento precoce e continuativo dei pazienti con eccesso di ferro, anche quando il sovraccarico è lieve o la ferritina sierica moderatamente elevata [4, 5].
- Il riscontro di un'iperferritinemia è piuttosto comune e le cause più frequenti non sono associate a HH, ma allo stato infiammatorio secondario alla sindrome metabolica (la ferritina è una proteina di "fase acuta"), ad un introito alcolico elevato e a patologie epatiche. Pertanto, è fondamentale eseguire tutte le indagini necessarie a definire la causa dell'iperferritinemia. La presenza di un'elevata percentuale di saturazione della transferrina è critica per la diagnosi di HFE-HH, poiché corrisponde alla più precoce e basilare anomalia biochimica di questa patologia.
- La risonanza magnetica (MRI), se disponibile, può essere utile per quantificare il sovraccarico di ferro nel fegato (o in altri organi).

Terapia

La salassoterapia è il trattamento standard per i pazienti con HFE-HH. E' stata

utilizzata per più di 60 anni ed è efficace nel ridurre la morbilità e la mortalità di HH [6].

Il sovraccarico di ferro può condurre allo sviluppo di danni a carico di organi e tessuti principalmente attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno che danneggiano la membrana cellulare e gli organelli, portando alla morte cellulare. Quindi, iniziare precocemente il trattamento è importante.

Ogni salasso da 500 mL rimuove approssimativamente 250 mg di ferro che è successivamente rilasciato, in un processo compensativo, dai tessuti sovraccaricati (specialmente il fegato), portando, con il ripetersi dei salassi, alla totale rimozione dell'eccesso di ferro corporeo.

Come trattare

Fase iniziale o di induzione

Un programma di salassoterapia nell'ordine di 400-500 mL di sangue in relazione al peso corporeo, dev'essere proposto settimanalmente o ogni 2 settimane [2, 7].

L'obiettivo in questa fase è di solito raggiungere un valore di ferritina sierica di 50 µg/L purché non subentri l'anemia.

La ferritina sierica deve essere controllata una volta al mese finché i valori raggiungono i limiti normali superiori e successivamente ogni 2 settimane fino a raggiungere l'obiettivo finale [2, 3, 5].

Considerazioni

- Il volume e la frequenza dei salassi dovrebbero essere adattati alle caratteristiche cliniche e di tolleranza (individuale) del paziente.

- La valutazione della tolleranza individuale si basa su: dati clinici (sintomi riferiti dal paziente e pressione sanguigna); emoglobina (i livelli non dovrebbero scendere sotto gli 11 g/dL) [7].
- I salassi possono essere eseguiti in una clinica, in un ospedale, presso centri trasfusionali/ donatori di sangue o in determinate circostanze a casa (da un'infermiera sotto controllo medico), secondo le regole definite a livello locale (nazionale, regionale).
- I pazienti devono essere ben idratati e non a digiuno.
- La ferritina sierica deve essere controllata almeno una volta all'anno, insieme all'emoglobina.
- Anche la saturazione della transferrina a digiuno dovrebbe essere controllata almeno una volta all'anno.
- In alcuni paesi, un numero crescente di pazienti con emocromatosi senza complicanze d'organo donano sangue o si qualificano come donatori. Il sangue rimosso dal salasso terapeutico può essere usato a discrezione del servizio immunotrasfusionale [8].

Fase di mantenimento

La fase di mantenimento segue la fase di induzione.

Il paziente con HH ha bisogno di un follow-up costante.

Richiede un salasso ogni 1-4 mesi, a seconda dello stato del ferro del paziente [2, 7].

Efficacia: obiettivo comune è mantenere i livelli di ferritina attorno ai 50 µg/L (senza anemia) [2, 3, 5].

Considerazioni

- La frequenza della salassoterapia di mantenimento varia tra gli individui e va da uno al mese a uno all'anno [3].
- I livelli di emoglobina non dovrebbero essere < 11 g/dL.
- Il valore di emoglobina, in genere, dev'essere valutato prima del salasso, soprattutto nei pazienti più anziani, che sono più suscettibili all'anemia e alle perdite croniche di sangue.

Quando interrompere

I pazienti che hanno avuto un sovraccarico di ferro non dovrebbero mai smettere di monitorare il loro stato del ferro e il loro trattamento deve essere pianificato considerando il loro stato del ferro, le condizioni generali e l'età.

Considerazioni aggiuntive

Dieta

E' consigliabile una dieta varia e sana, evitando cibi integrati con ferro come, per esempio, i cereali comunemente utilizzati a colazione. L'integrazione di ferro e di vitamina C dovrebbe essere evitata e il consumo di alcol limitato [3]. In alcune regioni geografiche (in particolare nell'area subtropicale), i pazienti con HH dovrebbero evitare di consumare molluschi e carne di maiale poco cotta a causa del rischio di gravi infezioni. Le restrizioni dietetiche non sostituiscono la salassoterapia.

Terapia chelante

La chelazione del ferro è solitamente indicata per il sovraccarico di ferro correlato ad anemie croniche che richiedono trasfusioni ripetute. I chelanti del ferro sono un trattamento alternativo (o adiuvante) usato solo in casi rari e speciali di HH, quando la salassoterapia è controindicata o impossibile da sostenere per impraticabilità dell'accesso venoso o per inefficacia dei salassi (sovraccarico di ferro particolarmente severo, scarsa adesione del paziente).

Altre possibili terapie future

Lo sviluppo dell'epcidina come farmaco potrebbe, in futuro, diventare un potenziale trattamento alternativo alla salassoterapia nella fase di induzione o di mantenimento. La possibilità di usare l'epcidina si basa sul fatto che i pazienti con HFE-HH hanno un basso livello di epcidina, responsabile dell'aumento del ferro sierico e della saturazione della transferrina, e successivamente del sovraccarico di ferro tissutale [9].

Ringraziamenti

Ringraziamo l'aiuto dei membri di Hemochromatosis International, della International Biolon Society e di tutti gli esperti consultati. Il Prof. Paulo Santos e il Prof. Pierre Brissot hanno presieduto l'elaborazione di queste raccomandazioni.

Conformità agli standard etici

Conflitti di interesse MS, PA, AP, AA, AV, BB, BM, BP, DW, DP, ET, GM, GP, KT, NM, PE, PS, RE, RC, RH, JR e SD non dichiarano alcuna concorrenza interessi finanziari. PB ha ricevuto commissioni per la consulenza per La Jolla Pharmaceutical Company e Novartis SpA. DS ha ricevuto tariffe per consulenza da Silence Therapeutics che sviluppa un agonista epcidinico per uso clinico. DG ha prestato servizio come consulente (Advisory Board) per La Jolla Pharmaceutical e Silence Therapeutics, in merito alla possibile applicazione di agonisti dell'epcidina per il trattamento di disturbi del ferro e anche come relatore per Vifor Fresenius Medical Pharma. IC è un consulente per Hinoman Ltd su questioni relative al ferro

nella lenticchia d'acqua verde e per Aferrix, Ltd sui metodi di rilevazione di forme potenzialmente tossiche di ferro nel plasma / siero di altri fluidi umani o animali. EN è un consulente per La Jolla Pharmaceutical, nonché fondatore scientifico e azionista di Intrinsic LifeSciences, società impegnate nello sviluppo di diagnostica e terapie per l'emocromatosi ereditaria. TG è consulente per La Jolla Pharmaceutical Company e fondatrice scientifica e azionista di Intrinsic LifeSciences, società impegnate nello sviluppo di diagnostica e terapie per l'emocromatosi ereditaria.

Open Access Questo articolo è distribuito secondo i termini della licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto, a patto di dare appropriato credito all'autore/i originale/i e alla fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche.

Riferimenti

1. Vanclooster A, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(2):205–214.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53(1):3–22.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328–343.
4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62(3):682–689.
5. Ong SY, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):607–614.
6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256–1262.
7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):359–370.
8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57(5):1126–1134.
9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14): e3150.

Affiliazioni

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

¹ University Hospital, Western University, London, ON, Canada.

² Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.

³ Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.

⁴ HI - Haemochromatosis International, London, UK.

⁵ European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Seine, France.

⁶ Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.

⁷ International Bioiron Society, Schaumburg, USA.

⁸ Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.

⁹ Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

¹⁰ Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.

¹¹ Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.

¹² The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.

¹³ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

¹⁴ Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.

¹⁵ Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.

¹⁶ Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.

¹⁷ Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.

¹⁸ Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.

¹⁹ Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

²⁰ Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, Germany.

²¹ Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.

²² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Centro Malattie Rare, Università di Milano Bicocca, Monza, Italia.

²³ Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro, Monza, Italia.

²⁴ IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

²⁵ Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

²⁶ Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.

²⁷ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

²⁸ Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.

²⁹ i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

³⁰ Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.

³¹ University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.

³² University of Plymouth, Plymouth, UK.

³³ CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.

³⁴ FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

³⁵ APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.

³⁶ Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Traduzione italiana di:

Dr.ssa Sara Pelucchi (Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca)

maggio 2018

Questo documento è stato preparato in collaborazione con:



Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro ONLUS - Monza