

## Editoriale

**A**pprofitto del notiziario per presentare e in parte ribadire alcune considerazioni sull'importanza dell'informazione nella diagnosi delle malattie da sovraccarico di ferro e sull'utilità di uno screening di massa per l'emocromatosi.

**Premesse.** Come già più volte ribadito nel nostro Notiziario, le malattie da sovraccarico di ferro non sono malattie rare. Esse sono inoltre gravate da complicanze che possono influenzare la qualità della vita e la sopravvivenza delle persone affette. Queste considerazioni sono scontate per chi, come medico o ricercatore, si occupa direttamente di tali malattie e dovrebbero esserlo per le persone che ne sono affette e per i loro familiari. Per questi stessi soggetti è altrettanto chiaro che la diagnosi e la terapia precoce prevengono totalmente lo sviluppo delle complicanze e conferiscono ai pazienti una aspettativa di vita paragonabile ai soggetti normali.

**Malattie sottostimate: le colpe dei medici.** Tutto ciò, ahimé, non è invece scontato per una buona parte dei medici siano essi medici di base o medici ospedalieri che spesso sottostimano il problema sia per quel che riguarda la frequenza di tali malattie, sia per quanto riguarda la loro potenziale gravità. Molti pensano all'emocromatosi ereditaria come ad una malattia esotica, oppure hanno dell'emocromatosi ancora un'immagine antica, quella per intenderci del cosiddetto «diabete bronzino», quando cioè la malattia veniva diagnosticata tardivamente con tutte le sue più gravi complicanze; altri non considerano che dietro una modesta alterazione delle transaminasi, un diabete, un'aritmia cardiaca, un'alterazione della funzione sessuale, una sofferenza a carico delle articolazioni delle mani possa celarsi l'emocromatosi e continuano a trattare il paziente in modo sintomatico tralasciando la terapia primaria per loro, cioè la rimozione del ferro in eccesso. Ancora oggi purtroppo osserviamo casi di questo tipo, che hanno perso anni prima di arrivare alla diagnosi e con gli anni hanno visto aggravare il danno d'organo indotto dal sovraccarico di ferro. Spesso la malattia viene scoperta casualmente nel corso di esami periodici od a seguito della comparsa di una delle complicanze. *Diversi fattori contribuiscono alla sottostima del problema:* a) l'assenza dei sintomi nella

maggior parte dei pazienti prima della comparsa dei danni d'organo (con sintomo si intende un disturbo nello stato di benessere di un individuo); b) l'aspecificità dei sintomi qualora presenti (dolori addominali, stanchezza); c) la scarsa conoscenza della malattia e dei test necessari per arrivare alla diagnosi e l'incertezza su dove inviare i pazienti; d) la frequente confusione con altre forme di epatopatia, in particolare quella alcolica (quanti pazienti con emocromatosi o con altre malattie da sovraccarico di ferro si vedono affibbiare gratuitamente il titolo di bevitori!!). *Le colpe dei pazienti:* Talvolta gli stessi pazienti, proprio per la scarsità o assenza dei sintomi tendono a prendere sottogamba il problema e si trovano sorpresi e spaesati di fronte alla necessità di eseguire una terapia prolungata per rimuovere il ferro in eccesso. *I problemi legati alla terapia:* La terapia stessa è atipica perché non prevede l'uso di farmaci (nel caso dei salassi) come invece accade per tutte le altre malattie, oppure richiede sì l'uso di farmaci (la desferrioxamina: Desferal®), ma da somministrare con sistemi noiosi (infusioni sottocutanee per 8-10 ore al giorno) e poco tollerati. Esiste cioè una discrepanza tra l'apparente scarsità dei sintomi derivanti dal sovraccarico di ferro e l'impegno terapeutico che richiede da parte del medico competenza e capacità di rassicurazione e da parte del paziente tenacia, costanza e fiducia. Se viene a mancare il sostegno del medico al paziente che deve svolgere questa terapia, le sue rassicurazioni di essere sulla strada giusta e sulla correttezza di una terapia quanto meno insolita, si possono creare stati di disagio e tensioni che possono spingere il paziente a sospendere anzitempo una terapia essenziale.

**Lo screening.** L'elevata frequenza, morbilità (lo sviluppo delle complicanze) e mortalità, la possibilità di una diagnosi precoce e l'efficacia della terapia nel prevenire i danni, fanno dell'emocromatosi una malattia ideale per le indagini di screening. Recenti studi hanno dimostrato il favorevole rapporto costo/beneficio delle indagini di screening per l'emocromatosi in popolazioni selezionate negli Stati Uniti, Canada e Australia. Esse si basano infatti su test altamente specifici e sensibili (>90%) e poco costosi quali la percentuale di saturazione della transferrina. Poiché il sovraccarico di ferro nell'emo-

cratosi genetica si sviluppa raramente sotto i 20 anni di età, uno screening sarebbe particolarmente efficace se rivolto a popolazioni sane in questo ambito di età.

**L'uso dei salassi per la donazione di sangue.** Un ulteriore potenziale beneficio che potrebbe derivare dallo screening per l'emocromatosi nella popolazione sana è l'identificazione di un grosso bacino di possibili donatori di sangue. Questo punto costituisce un problema largamente dibattuto che ha visto prese di posizione opposte nei diversi paesi. La Croce Rossa canadese (Canadian Red Cross Society Blood Transfusion Service), la banca centrale del sangue in Svezia, alcuni centri esterni al Red Cross System inglese quali, il Welsh Regional Transfusion Center (Cardiff, Galles), accettano soggetti sani con l'emocromatosi come donatori volontari. Altri, come l'American Red Cross Blood Service e la National Academy of Medicine in Francia hanno espresso parere sfavorevole. Questo parere sfavorevole non dipende tanto dalla sicurezza del sangue dei soggetti omozigoti, quanto dalla definizione di chi debba essere un donatore sano. A tutt'oggi infatti il soggetto omozigote per l'emocromatosi è considerato malato anche se la grande maggioranza degli individui diagnosticati attraverso le indagini di screening non presentano alcuna delle complicanze della malattia. In uno studio condotto negli ultimi anni presso due centri trasfusionali del Nord-Italia, l'incidenza dell'emocromatosi omozigote è risultata dai due ai tre casi su mille individui. Ciò significa che comunemente, sangue proveniente da donatori con emocromatosi omozigote, ma ignari di esserlo, viene raccolto e trasfuso. Una quota ancora maggiore di sangue viene abitualmente e inconsapevolmente raccolta da soggetti portatori, la cui frequenza è calcolabile tra il 5 e il 10%. L'attuale politica dei centri trasfusionali è che se un soggetto viene riconosciuto affetto da emocromatosi omozigote viene escluso dal pannello dei donatori.

Noi suggeriamo un comportamento diverso per questi soggetti che preveda il monitoraggio dello stato del ferro in collaborazione con Centri specialistici e la raccolta del sangue da parte del Centro trasfusionale a frequenze da stabilire, fatti salvi gli usuali criteri di affidabilità del sangue raccolto.

Dott. Alberto Piperno

# Il nuovo elenco delle malattie rare: un successo per l'Associazione

Il Piano sanitario nazionale (PSN) 1998-2000 chiama i cittadini, le istituzioni, gli operatori sanitari, il volontariato e gli altri soggetti coinvolti ad un patto di solidarietà per la salute intorno ad un Progetto per la salute. Tra gli obiettivi del PSN è stato individuato l'avvio della sorveglianza delle malattie rare. Rispetto alla peculiarità dei problemi connessi a tali patologie si prevede un'azione di coordinamento delle diverse iniziative in atto, promuovendo quelle volte a garantire: diagnosi appropriata e tempestiva; facilitazione dell'accesso a centri specialistici per i programmi terapeutici; attività di prevenzione; sostegno alla ricerca scientifica, con particolare riguardo allo sviluppo di

nuove terapie. Nell'ambito delle attività previste dalla «Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni» operata con il Decreto Legislativo n. 124 del 24 aprile 1998, il Consiglio Superiore della Sanità ha recentemente approvato uno schema di regolamento relativo alla «Istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie», attualmente ancora in fase istruttoria.

Nell'elenco delle malattie previsto da questo regolamento sono state inserite le principali malattie da sovraccarico di ferro come riportato.

Nella speranza che questo regolamento

venga definitivamente approvato in tempi brevi, riteniamo comunque questo un grande risultato per la nostra associazione che si è battuta da anni affinché queste malattie venissero riconosciute tra le malattie esentabili.

La nostra richiesta era che alcune, come l'emocromatosi, per la sua frequenza venissero inserite nell'elenco delle malattie croniche e non in quello delle malattie rare, ma non lamentiamoci visto che forse stiamo uscendo alla luce del sole. Il prossimo sforzo sarà quello di giungere al riconoscimento del salasso come terapia salvavita per i pazienti con emocromatosi e come terapia estremamente efficace e insostituibile per i pazienti con porfiria cutanea tarda.

## Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari (cod. ICD9-CM da 240 a 279) - RC

Cod. Esenzione	Definizione malattia e/o gruppo	Malattie afferenti al gruppo (esempi)	Sinonimo
RC0120	Aceruloplasminemia congenita		
RC0130	Atransferrinemia congenita		
RCG100	Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	Emocromatosi ereditaria Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita	Emocromatosi familiare
RCG110	Porfirie		

## Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (cod. ICD9-CM da 280 a 289) - RD

Cod. Esenzione	Definizione malattia e/o gruppo	Malattie afferenti al gruppo (esempi)	Sinonimo
RDG010	Anemie ereditarie	Talassemie Anemie sideroblastiche	

# La Federazione Nazionale delle malattie rare

## Un'opportunità per la nostra associazione che richiede partecipazione

In questi ultimi mesi ho partecipato, in qualità di presidente della nostra associazione, ad alcune riunioni con rappresentanti di altre associazioni di malattie più o meno rare (Glicogenosi, Neuroblastoma, Talassemia, Fibrosi cistica, Malattie metaboliche ereditarie, Porfiria, Malattia del «cri du chat», Acondroplasia, Gaucher, ecc.), il cui scopo era quello di trovare un'intesa comune per federare l'azione delle associazioni di persone affette da malattie rare il cui oggetto è agire direttamente e indirettamente nella lotta contro le malattie rare. Nell'arco di questi anni, le associazioni di promozione sociale in campo sanitario hanno svolto un'attività meritoria sul piano della tutela di malattie di rilevanza sociale e delle condizioni di disabilità e sul piano dell'informazione delle malattie rare le cui problematiche diagnostiche e terapeutiche sono spesso dimenticate dalle strutture sanitarie preposte alla salvaguardia della salute del cittadino. Tuttavia, le associazioni sono state costrette all'interno di un sistema che manteneva e riproduceva un approccio particolaristico e settoriale alla domanda di salute (riconoscimento della singola patologia, della singola terapia, ecc.) e costringeva questa domanda ad articolarsi per gruppi di pressione. Oggi si sente l'esigenza di superare questo

particolarismo nell'idea che la soluzione alle problematiche specifiche delle singole patologie possa trovarsi all'interno del più vasto quadro del diritto universale alla salute; l'esigenza di sostituire alla vigente cultura corporativistica dell'attivismo contro questa o quella malattia, la cultura della partecipazione e della solidarietà nei confronti del malato e della persona con disabilità, quale che sia la forma morbosa o la menomazione che lo affligge. Come primo passo verso questo obiettivo, le associazioni di cui sopra hanno stilato uno statuto, in fase di avanzata stesura, di cui riporto alcuni passi principali: Art. 1 (Denominazione): È costituita la «Federazione nazionale associazione malattie rare», «Uniamo», Organizzazione non lucrativa di utilità sociale (ONLUS). Art. 5 (Finalità): La Federazione si propone, con identico impegno per tutte le patologie rappresentate, di favorire e di svolgere attività per: a) la ricerca scientifica; b) l'applicazione dei protocolli terapeutici; c) la diffusione e l'uso delle conoscenze acquisite; d) la sensibilizzazione dell'opinione pubblica e delle istituzioni nazionali e internazionali; e) l'assistenza socio-sanitaria; f) la promozione di iniziative legislative a favore delle malattie rare; g) l'esclusivo perseguimento di finalità di solidarietà sociale.

In una fase preliminare è necessario che la Federazione si ponga pochi obiettivi e individui i suoi interlocutori in modo tale da programmare un'azione efficace. Si sono costituiti gruppi di lavoro per la raccolta dei dati relativi alle malattie rare presenti sul territorio nazionale da discutere con i relativi responsabili dell'Istituto Superiore di Sanità che ha in corso analogo sondaggio; per l'identificazione di terapie cosiddette orfane (terapie non considerate perché non remunerative, come per esempio la salassoterapia).

La nostra idea è che le associazioni, che da tempo seguono le problematiche di pazienti affetti dalle varie patologie, devono farsi attori protagonisti di questo progetto e non oggetto di iniziative che partono dall'alto, e che solo attraverso l'unione delle forze si possa ottenere dai diversi interlocutori, siano essi il Ministero della Sanità, le Industrie Farmaceutiche, i Centri di ricerca quella attenzione che oggi manca.

Perché anche la nostra associazione possa mantenere la propria vitalità all'interno di questa Federazione è necessaria una partecipazione attiva che non può prescindere dal coinvolgimento, anche piccolo, di più persone che sentano l'importanza di questi obiettivi.

Dott. Alberto Piperno

## L'attività di ricerca: resoconto della borsa di studio finanziata dall'Associazione

**D**urante i mesi della mia borsa di studio, abbiamo proseguito la nostra ricerca sui diversi fattori che potevano essere legati allo sviluppo e anche all'aggravarsi dell'emocromatosi. Per esempio abbiamo voluto valutare il ruolo delle mutazioni del gene HFE, responsabile della malattia, nello sviluppo del sovraccarico di ferro in pazienti con epatite cronica. Abbiamo pertanto studiato 110 pazienti con epatite virale B o C e 139 soggetti sani. Il risultato è stato che i pazienti maschi che portavano la mutazione principale C282Y e una percentuale significativa di pazienti portanti la mutazione H63D presentavano un alto grado di accumulo del ferro nel fegato. Si potrebbe quindi sostenere che le mutazioni del gene HFE possono favorire in questi pazienti lo sviluppo del sovraccarico del ferro epatico.

A questo punto ci siamo posti la domanda se altri fattori potevano influire sullo stato del ferro in questi pazienti. Per esempio abbiamo visto che i soggetti maschi forti bevitori avevano un accumulo epatico di ferro maggiore rispetto

ai non bevitori e questi pazienti inoltre avevano più probabilità di andare incontro a fibrosi. Le nostre conclusioni pertanto sono state che nei pazienti con epatite cronica, il ferro si accumula per un insieme di fattori, che possono essere sia genetici (mutazioni del gene HFE) sia esterni, come l'abuso di alcool e non è escluso che ce ne siano altri ancora da chiarire.

I risultati di questo studio sono stati pubblicati in *Hepatology* 1998; 28:1105-1109: A. Piperno, A. Vergani, I. Malosio, L. Parma, L. Fossati et al: «Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations».

Il nostro lavoro è proseguito poi con il caso di un soggetto affetto da una sovrapproduzione della proteina di deposito del ferro, la ferritina, non giustificata da alti livelli di ferro nel sangue. Abbiamo allora analizzato il DNA e abbiamo trovato una mutazione genetica nella regione che regola la produzione di questa proteina, causandone così una sintesi continua e non più regolata dai livelli plasmatici di ferro.

La scoperta di questa mutazione genetica sarà pubblicata su *Haematologica* 1999; 84:6: C. Arosio, L. Fossati, M. Viganò, P. Trombinì, G. Cazzaniga, A. Piperno: «Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: a de novo mutation in the iron responsive element of the L-ferritin gene».

Vorrei infine segnalare l'invio di 7 lavori a congressi internazionali quali: European Association for the Study of the Liver 1998: 15-18 Aprile Lisbona; American Society of Hematology 1998: 4-8 Dicembre Miami Beach, Florida; European Society of Clinical Investigation 1999: 8-10 Aprile Milano; European Association for the Study of the Liver 1999: 8-12 Aprile Napoli.

Vorrei ora concludere questo mio breve resoconto dell'attività svolta presso il laboratorio ringraziando sentitamente l'Associazione per avermi permesso di svolgere queste interessanti ricerche, sperando di aver dato un piccolo contributo allo studio dell'emocromatosi e delle malattie legate al ferro.

Dott. Laura Fossati

## Ora parliamo di soldi...

**L'**Associazione, dall'inizio dell'anno e sino a tutto il 1° maggio, ha ricevuto numerosi contributi per i quali sentitamente ringrazia i rispettivi sostenitori.

Nel contempo ringrazia anticipatamente tutti i soci, ordinari e sostenitori, che volessero inviare ulteriori oblazioni per i molti fabbisogni dell'Associazione che si sta impegnando su diversi fronti, ivi compreso quello dell'informazione.

I nuovi sottoscrittori, con gli altri soci, riceveranno periodicamente il notiziario trimestrale nel quale verranno illustrati sia le attività dell'Associazione che gli aspetti medico-scientifici della malattia.

Venturini Piera, Ciserano  
Panzeri Enrico, Veduggio  
Jacini Pietro, Milano  
Venturini Giovanna, Brigna  
Banterla Sandra, Albiate  
Molteni G. Vittorio, Seregno  
Pittaluga Domenico, Monza  
Riva-Opreni Pierina, Monza  
Benetti Luciano, Garbagnate  
Baraldi Eda, Arcore  
Moroni Guido, Introbio  
Orlandi Anna M., Introbio  
Galbiati Pietro, Lissone  
Boga Giovanni, Cesano M.  
Paravano Luigi, Zoccorino

Allevi Vincenzo, Monza  
Sirimarcò Antonio, Seregno  
Barbieri Sergio, Toceno  
Fumagalli Cesare, Casatenovo  
Donati Angelo, Monza  
Colombo Carlo, Giussano  
Bonicelli Angela, Monza  
Dozio Paolo, Veduggio  
Renon Paola, Barlassina  
Vasi Romano, Cormano  
Ballabio Francesco, Seveso  
Andreotti Fedele, Verderio  
Baccaglio G. Clemente, Domodossola  
Riva Giovanna, Monza  
Furcillo Vincenzo, Monza  
Del Zotto Vitaliano, Nova  
Felisi Dr. Sergio, Garbagnate  
Biffi Armando, Monza  
Mosconi Ambrogio, Monza  
Colombo Giuseppe, Seregno  
Opreni M. Rosa, Monza  
Capra Maria, Muggiò  
Monguzzi Guglielmina, Lissone  
Briotti Renato, Cassago B.za  
Donati Donatella, Monza  
Donati Luigina, Monza  
Pagliari Giuseppe, Roma  
Valperla Angela, Sesto S.G.  
Gastaldi Alfonso, Novara  
Camesasca Ferdinando, Verano  
Cesana Franco, Carate B.za  
Arensi Angelo, Peschiera B.  
Fumagalli Ornello, Carate  
Opreni Andrea, Brughiero  
Villa Vincenzo, Burago Molgora  
Cazzaniga M. Luisa, Sovico  
Rosso Paolo, Esino Lario

Cotta Ramusino E., Monza  
Sala Paolo, Monza  
Braghetto Giuliano, Desio  
Riva Giovanni, Monza  
Romito Angela, Muggiò  
Citterio Rosa, Sironè  
Tagliabue Cesare, Giussano  
Tamborrino Antonio, Carugo  
Guanella Emilio, Monza  
Todisco Alfredo, Varese  
Banterla Sandra, Albiate  
Lamera Maria R., Lissone  
Beretta Giuseppe, Cabiato  
Sirtori Giuseppe, Monza  
Motta Eugenia, Milano  
Tabaro Massimo, Portogruaro  
Rosa Giusebbe, Crevoladoss  
Cioffi Silvana, Roma  
Biffi Armando, Monza  
Dellagiovanna Sabrina, Monza  
Viscardi Giulio, Camparada

### Una seconda giornata particolare ...all'insegna delle uova di cioccolato

Come anticipato nel notiziario n. 9, marzo 99, le biologhe e i medici dell'Ambulatorio del Metabolismo del ferro hanno allestito uno stand per la vendita di uova di cioccolato nelle mattinate dell'11 e 12 marzo scorso. La *Sorpresa* non è mancata, identificateci in: - aspetto folcloristico: i colori

disparati, il fruscio delle confezioni, il logo dell'associazione hanno dato luogo ad una semplice ma piacevolissima gioia;

- aspetto informativo: ennesima divulgazione sulle malattie da sovraccarico di ferro;  
- aspetto economico: risultato finanziario oltre il previsto «incasso congruo» che consente di realizzare al meglio gli scopi della Associazione. Merito delle capacità organizzative, entusiasmo, dedizione dei promotori ai quali dobbiamo un sentito ringraziamento.

Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro	
Registrazione	Tribunale di Monza N. 1245 del 19 marzo 1997
Edito da	Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro
Direzione e Redazione	Ospedale Nuovo S. Gerardo Tel. 039-2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Aldo Rossi
Segreteria	Antonietta Bon
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipografia G. Virga snc Via Don Venanzio Corti, 7 Macchiaro

