

Notiziario trimestrale dell'Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

SU QUESTO NUMERO DEL NOTIZIARIO VOGLIAMO SOTTOPORRE ALL'ATTENZIONE DI TUTTI LE QUESTIONI DISCUSSE NEL CORSO DELL'ASSEMBLEA DEL 12 GIUGNO 1999 CHE PURTROPPO HA REGISTRATO UN'ESIGUA PARTECIPAZIONE DEI SOCI

- 1) Cosa ha fatto in questi 3 anni l'Associazione?**
- 2) Ha senso mantenerla in vita?**
- 3) Quale futuro vogliamo pensare?**
- 4) Cosa occorre fare per raggiungere gli obiettivi prefissati?**

LE RISPOSTE SONO STATE:

- 1)** L'Emocromatosi è stata inserita nell'elenco delle malattie ereditarie e ci auguriamo di ottenere presto anche l'esenzione dai ticket (vedi lettera in ultima pagina).
 - L'associazione ha istituito una borsa di studio per giovani biologi e medici del gruppo del dottor Piperno, per gli studi compiuti sulla malattia che ci riguarda e sostenuto rimborsi spese per congressi.
 - L'associazione ha realizzato questo notiziario, unico mezzo di comunicazione con il mondo esterno.

2) TUTTI I PRESENTI SONO STATI CONCORDI NELLA DECISIONE DI MANTENERE IN VITA L'ASSOCIAZIONE PUR PRENDENDO ATTO DI ALCUNE DIFFICOLTÀ

3) Per il futuro è bene pensare in maniera «allargata». Esistono molti malati nel nostro paese che non hanno la fortuna di avere un'assistenza adeguata, perché la malattia è ancora poco conosciuta da parte degli stessi medici.

La nostra Associazione si è posta l'obiettivo di allargare la sua presenza, per informare e assistere tutti coloro che avranno necessità. È necessario stabilire contatti con altre città per creare organizzazioni volontarie collegate alla nostra.

Rimane sempre presente la necessità dell'Associazione di diffondere le informazioni relative alla malattia, come quella di raccogliere i contributi da destinare, in parte, a coloro che si dedicano alla ricerca.

4) Servono mezzi finanziari e la presenza di volontari disposti a dedicare del tempo per aiutare l'Associazione a raggiungere gli obiettivi.

ELEZIONE DEL CONSIGLIO DIRETTIVO Sono stati eletti i signori:

ALBERTO PIPERNO
PIERLUIGI MALEGORI
ANTONIETTA BON
ANGELO ARENSI
DOMENICO PITTALUGA
ANGELA BONICELLI
GIULIANO BRAGHETTO

L'INVITO È RIVOLTO A TUTTI

Il Consiglio dell'Associazione si riunisce periodicamente una volta al mese e la partecipazione è allargata a tutti.

Partecipate anche Voi, sarete i benvenuti, perché abbiamo bisogno delle Vostre idee, di conoscere le Vostre osservazioni e insieme di creare delle iniziative per riuscire ad avere un'assistenza sanitaria migliore per la cura della nostra malattia.

Per sapere quando si riunirà il Consiglio telefonate alla segreteria dell'Associazione il mercoledì dalle ore 10 alle ore 12.

Se lo desiderate, fate conoscere all'Associazione la storia della Vostra vita, dopo il riconoscimento della malattia. Sarà pubblicata sul Notiziario in forma anonima.

Iperferritinemie: la sindrome dismetabolica con sovraccarico di ferro

La ferritina costituisce il compartimento di deposito del ferro all'interno dell'organismo che può essere rapidamente mobilizzato in caso di necessità. Essa è in grado di contenere il ferro e di proteggere gli organismi dagli effetti tossici di quest'ultimo. Sebbene la ferritina sia presente in maggior quantità nelle cellule, essa si ritrova in basse concentrazioni anche nel siero in misura proporzionale all'entità dei depositi di ferro. Per tale ragione la ferritina sierica viene considerata il parametro indiretto più utile per la valutazione della carenza o del sovraccarico di ferro.

L'iperferritinemia è quella condizione caratterizzata da un aumento delle concentrazioni della ferritina nel sangue; livelli elevati di ferritina sierica si osservano: 1) in presenza di un sovraccarico di ferro come nell'emocromatosi oppure secondariamente ad altre malattie ereditarie o acquisite, in questi casi il valore della ferritina sierica è proporzionale all'entità dei depositi; 2) in condizioni non associate ad un sovraccarico di ferro in cui i livelli di ferritina sierica si elevano in misura sproporzionata rispetto alle reali entità dei depositi di ferro quali: a) infezioni, stati infiammatori ed alcune

neoplasie in cui vi è un' aumentata produzione di ferritina; b) stati di danno epatocellulare come nell'epatopatia virale e tossica in cui vi è un aumentato rilascio di ferritina dalle cellule del fegato; c) iperferritinemia associata a cataratta congenita bilaterale in cui la produzione di ferritina aumenta a seguito di un difetto geneticamente determinato.

La diagnosi differenziale in presenza di iperferritinemia richiede un'attenta analisi del quadro clinico-anamnestico, la valutazione di sideremia e percentuale di saturazione della transferrina e la determinazione di esami ematochimici quali test di funzionalità epatica, quadro lipidico e glicidico, indici infiammatori, ceoloplasmina e markers tumorali (vedi riferimenti numeri precedenti).

Negli ultimi anni è giunto alla nostra osservazione un numero crescente di pazienti inviati per il riscontro di elevati valori di ferritina sierica nel sospetto di una malattia da sovraccarico di ferro. In questi pazienti è stata esclusa la diagnosi di emocromatosi ereditaria, ma è stata confermata la presenza di un sovraccarico di ferro a livello epatico associata a steatosi (depositi di grasso negli epatociti), infiammazione e fibrosi. Ciò che ac-

comuna questi pazienti è l' avere una percentuale di saturazione della transferrina normale, la presenza di alterazioni metaboliche come diabete di 2° tipo (nel 13%), ipertensione arteriosa (30%), dislipidemia (65%) e sovrappeso (62%). Tale condizione è stata chiamata «sindrome dismetabolica con sovraccarico di ferro».

Non sono ancora noti i meccanismi che spiegano la presenza contemporanea di alterazioni metaboliche, sovraccarico di ferro e steatosi, infiammazione e fibrosi a livello epatico, è però certo che il ferro presente in eccesso nel fegato facilita l'insorgenza della fibrosi.

Alcuni di questi pazienti sono stati sottoposti ad un regime dietetico con significativa riduzione del peso corporeo e ciò ha comportato una riduzione dei valori della ferritina sierica; in altri pazienti la salassoterapia volta a rimuovere il ferro in eccesso ha determinato il miglioramento di alcuni indici di sofferenza cellulare.

Nuovi studi serviranno per meglio definire i possibili meccanismi che stanno alla base di questa condizione.

Dott. Mauro Viganò

Ferro e tumore

Che cosa è una cellula tumorale?

La cellula normale vive a stretto contatto con le cellule vicine alle quali invia e dalle quali riceve svariati messaggi. La cellula normale non invade lo spazio occupato dalle altre e si duplica solo in determinate condizioni. Quando entra in contatto con le cellule circostanti esse ne bloccano la moltiplicazione. La cellula tumorale può essere considerata come una cellula «antisociale», disinteressata ai messaggi che arrivano dalle altre cellule. In particolare la sua duplicazione (moltiplicazione) non è più sottoposta al controllo inibitorio e continua autonomamente fino allo sviluppo di una massa di cellule identiche in continua crescita: il tumore.

Il processo che conduce allo sviluppo di un tumore è lungo e si sviluppa in più tappe. Il primo evento è detto *mutageno* o *trasformante* ed è causato da agenti fisici, chimici e biologici detti *carcinogeni*. Questi sono in grado di interagire e danneggiare il DNA contenuto nel nucleo della cellula determinando modificazioni (*mutazioni*), che possono alterare le funzioni della cellula stessa. La cellula contenente queste mutazioni si dice *iniziata* o *trasformata*. L'uomo possiede un sistema in grado di riconoscere ed eliminare tali cellule «anomale». Infatti nel sistema immunitario esiste un gruppo di cellule deputate a tale compito chiamate *Natural Killer*.

La seconda tappa è detta *promovente*. Esistono situazioni promotrici, quali gli stati infiammatori cronici, e sostanze promotrici. Esse cioè aumentano il tasso di duplicazione cellulare e quindi il numero di cellule eventualmente trasformate dall'evento mutageno.

Cosa c'entra il ferro con il tumore?

Il ferro è un potenziale agente sia *mutageno* sia *promovente*. Infatti il ferro è coinvolto nella produzione dei radicali liberi, molecole in grado sia di provocare mutazioni e dare origine a cellule trasformate (effetto mutageno), sia di danneggiare la membrana cellulare e indurre la morte della cellula. Quest'ultimo evento stimola la crescita di nuove cellule volte a sostituire quelle morte (effetto *promovente*). Quando questi fenomeni si presentano ripetutamente, la contemporanea azione mutante e promotrice del ferro può portare, a lungo andare, allo sviluppo del tumore. Inoltre, il ferro è indispensabile per il processo di duplicazione cellulare e, se presente in aumentate quantità, può facilitare l'accrescimento del tumore. Il ferro in eccesso è infine in grado di inibire l'attività delle cellule *Natural Killer*.

A sostegno del ruolo del ferro nello sviluppo del tumore esistono numerosi studi condotti sull'uomo e sull'animale. Si è osservata un' aumentata frequenza di tumori in soggetti sottoposti a ripetuta

inalazione, ingestione o inoculazione di preparati a base di ferro, con una localizzazione correlata alla via d'ingresso del ferro (polmone, apparato digerente, ecc.). I pazienti affetti da emocromatosi hanno un aumentato rischio di tumore del fegato nel caso che la diagnosi sia tardiva, cioè quando sia già presente la cirrosi. Alcuni studi ipotizzano un aumentato rischio di tumori extra-epatici (intestino, stomaco e del sangue) anche nei soggetti eterozigoti per l'emocromatosi. È pertanto utile lo screening sulla popolazione per conoscere lo stato del ferro dell'individuo ed identificare precocemente l'eventuale presenza di un sovraccarico di ferro. Si è osservato che in animali a cui era stato indotto un tumore, la successiva somministrazione di dieta ricca di ferro determina una maggiore crescita delle dimensioni del tumore. È quindi necessario evitare politiche dietetiche volte all'arricchimento in ferro degli alimenti nella popolazione generale se non nelle condizioni di scarso apporto alimentare. Infine sono in corso studi sulle sostanze in grado di aumentare la fuoriuscita del ferro dalle cellule e dall'organismo, dette sostanze chelanti. Si è osservato che esse hanno anche l'effetto di limitare la moltiplicazione cellulare (effetto antiproliferativo). Si ipotizza oggi l'utilità di tali sostanze nella terapia dei tumori. In tale campo la ricerca è aperta...
Dr.ssa Paola Trombini

Genetica dell'Emocromatosi

Sempre più frequentemente si sente parlare di indagini genetiche che permettono di individuare nella popolazione i soggetti affetti da malattie ereditarie. Gli scopi di questi studi sono molteplici: da un lato permettono di capire i meccanismi responsabili dello sviluppo di tali patologie e di chiarire i complessi sistemi che regolano le funzioni dell'organismo, dall'altro consentono di avere a disposizione analisi per l'identificazione precoce di soggetti affetti. Questo permette di tenere sotto controllo l'espressione della malattia e rende possibile l'intervento tempestivo capace di ridurre lo sviluppo delle complicanze legate alla patologia.

Dal 1996 è stato individuato il gene responsabile di tale malattia, HFE, e le mutazioni coinvolte: la C282Y che è la mutazione più comune nei pazienti con emocromatosi ed è responsabile di un quadro clinico (sovraccarico di ferro) più severo e la H63D che determina un quadro clinico più lieve. La scoperta di questo gene ha aperto la strada a nuove ricerche che stanno aumentando le nostre conoscenze sui meccanismi che regolano l'ingresso del ferro nell'organismo umano.

Quali sono i vantaggi che derivano da

questo tipo di analisi? Negli stadi precoci può evitare la biopsia epatica, semplifica la diagnosi negli studi familiari, permette inoltre di capire il ruolo del gene HFE nel sovraccarico di ferro associato ad altre patologie quali le epatopatie croniche e le malattie ematologiche.

Studi compiuti su un numero elevato di casi hanno messo in evidenza alcuni limiti di applicazione di tale tecnica nella diagnosi dal momento che la relazione ipotizzata tra genotipo (difetti a carico del gene HFE) e il quadro clinico risultante non è sempre corretta. Infatti sono stati individuati soggetti omozigoti per la mutazione principale che non esprimono la malattia, così come soggetti malati che non presentano né la mutazione C282Y né la H63D.

Due sono le possibili spiegazioni: 1) la presenza di ulteriori mutazioni oltre alle due classiche nel gene HFE; 2) alterazioni a carico di altri geni sconosciuti che codificano per proteine coinvolte nella regolazione dell'assorbimento del ferro.

Da ciò che è stato detto risulta evidente che l'emocromatosi ereditaria non è un'unica entità genetica e clinica. Questo è stato messo in evidenza anche nell'ultimo congresso internazionale sul

metabolismo del ferro (Bioiron '99) tenutosi a Sorrento, dove sono state infatti illustrate altre forme di emocromatosi tra cui quella giovanile, il cui difetto genetico sembra essere situato sul cromosoma 1, e quella africana anch'essa legata al cromosoma 1 ma in una regione differente.

Concludendo, come può essere inserita l'analisi genetica nella diagnosi di emocromatosi? Il primo approccio rimane sempre la valutazione dei parametri ematochimici (ferritina sierica e % saturazione della transferrina) e solo nel caso in cui i valori ottenuti risultano essere elevati si procede all'analisi molecolare del gene HFE. Nel caso di positività (presenza della C282Y o H63D) viene allora posta la diagnosi di emocromatosi ereditaria e, nel caso sia necessaria, si procede alla biopsia epatica, per valutare il danno epatico, ed allo studio familiare, per individuare altri soggetti a rischio. Nel caso di negatività invece si procede alla biopsia epatica ed allo studio familiare per poter diagnosticare se il sovraccarico di ferro è associato a epatopatie croniche (virali, alcool) oppure se si tratta di emocromatosi non HFE correlata.

Dr.ssa Cristina Arosio

Bilancio consuntivo al 31-12-1998

Situazione patrimoniale

ATTIVO	
Cassa contanti	538.700
Cariplo	5.383.839
c/c postale	15.709.595
Totale attivo	21.632.134

PASSIVO	
Debiti vostri fornitori	708.000
Avanzo di gestione esercizio 1996	12.453.200
Avanzo di gestione esercizio 1997	2.756.893
Avanzo di gestione esercizio 1998	5.714.041
Totale passivo	21.632.134

Conto economico

COSTI	
Cancelleria	-
Affitto+riscaldamento	360.000
Spese postali	832.000
Materiale informativo	4.920.000
Valori bollati / Diritti Uff. Registro	-
Spese bancarie	154.000
Spese tenuta c/c postale	140.000
Spese varie	940.000
Sopravvenienze passive	-
Borsa di studio	-
Totale costi	7.346.000
Avanzo di gestione	5.714.041
Totale costi	13.060.041

Ricavi e proventi

Versamento soci	12.510.000
Versamento sponsor	500.000
Interessi attivi c/c	50.041
Sopravvenienze attive	-
Totale ricavi e proventi	13.060.041

Sabato 12 giugno 1999 si è svolta l'assemblea generale dei soci che, tra le altre cose, ha approvato il bilancio dell'Associazione relativo all'anno 1998. È questo un bilancio che non si discosta molto da quello relativo all'anno precedente.

I versamenti da parte dei soci, oltre ad un piccolo introito per sponsorizzazioni, sono l'unico sostentamento dell'Associazione e si aggirano annualmente intorno ai tredici milioni.

Si è puntato molto, sia nell'anno 1998 che nel 1997, nel settore dell'informazione spendendo circa 5.800.000 per la stampa e la spedizione sia a soci che a simpatizzanti di materiale informativo tra cui il notiziario che state leggendo. Le altre spese sostenute, vivendo l'Associazione sull'opera di volontari, sono relative a una minima gestione dell'Associazione stessa (es. l'affitto della sede, la tenuta del conto corrente bancario, la partecipazione a convegni).

Tutto questo ci ha permesso di ottenere un avanzo di gestione pari a L. 5.714.000 che, sommato agli avanzi dei due anni precedenti, ci portano ad avere una liquidità pari a poco più di ventunmilioni e mezzo.

Questa piccola riserva ci consentirà di stanziare nel 1999 una ulteriore borsa di studio, così come facemmo nel 1997, per dar corso ad uno degli scopi dell'Associazione: l'attività di ricerca e studio sui fattori legati allo sviluppo dell'emocromatosi. Continueremo altresì l'informazione attraverso il notiziario e ci atterreremo dal punto di vista informatico per tentare di diventare un punto di riferimento per i soci, per chi è interessato all'attività dell'Associazione, per altre organizzazioni che, come noi, lavorano nel settore del volontariato.

Trattiamo modeste cifre, che ci permettono passi piccoli ed incerti. Una maggiore presenza da parte di soci e volontari, un maggior contributo di idee, ci consentirebbe forse di camminare con maggiore sicurezza.

Antonietta Bon

Aiutiamo l'Associazione a mantenere e migliorare i propri servizi e ad aumentare il sostegno che fornisce alle persone malate.

Tutto ciò che facciamo si basa sul volontariato. Possiamo farlo solo con il Suo generoso contributo.

**Bollettino di CC postale: 37937208
Bonifico bancario:
Cassa di Risparmio PPLL
Monza Centro, 31380/1**

 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 Rissi
Segreteria	Antonietta Bon
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio

Il Ministero risponde all'Associazione

MODULARIO
Sanità - 278



MINISTERO DELLA SANITÀ

Istituto Superiore di Sanità

20 | LUGLIO 1999

MOD. 2101

00161 Roma

VIALE REGINA ELENA, 299
TELEGRAMMI: ISTISAN-ROMA
TELEX: 610071
TELEFAX: 49387118

N. 24330/Fa-7

Risposta al Foglio del 22/6/99

N.

Allegati

Ass. Volontaria dell'Emocromatosi
e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro
Via Donizetti n. 106 c/o Osp. S. Gerardo
20052 MONZA

OGGETTO: Richiesta di riconoscimento del salasso terapeutico come terapia salvavita per i pazienti affetti da emocromatosi e come terapia insostituibile per i pazienti affetti da porfiria cutanea tarda.

La richiesta di cui all'oggetto pone due quesiti distinti: il primo riguarda il riconoscimento del salasso terapeutico come terapia salvavita per i pazienti affetti da emacromatosi e come terapia insostituibile per i pazienti affetti da porfiria cutanea tarda, mentre il secondo riguarda del problema dell'esenzione per patologia.

Riguardo il primo quesito, che il salasso terapeutico debbe essere considerato la terapia di elezione per i pazienti affetti da emocromatosi è confermato da numerosi studi. L'instaurazione precoce del trattamento in tali pazienti previene le gravi complicanze del sovraccarico di ferro, quali cirrosi, epatocarcinoma, diabete mellito, ipogonadismo e cardiomiopatia. Il sovraccarico di ferro è inoltre uno dei fattori patogenetici principali della porfiria cutanea tarda, e la deplezione di ferro è la base del trattamento terapeutico di tale patologia.

Riguardo il problema dell'esenzione, tale quesito non rientra tra le competenze di questo Istituto e deve pertanto essere posto al Ministero della Sanità (Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza) che provvederà ad esaminarlo nelle sedi opportune.

IL DIRETTORE DELL'ISTITUTO

Referenze

- Bacon, B.R. (1997) Diagnosis and management of hemochromatosis, *Gastroenterology* 113:995-9.
- Barisani, D. e coll. (1996) Genetic hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy, *Dig. Dis.* 14:304-15.
- Barton, J.C. e coll. (1998) Management of hemochromatosis, *Ann. Intern. Med.* 129:932-9.
- McDonnell, S.M. e coll. (1999) A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis, *Transfusion* 39:651-6.
- Sampietro, M. e coll. (1999) Iron overload in porphyria cutanea tarda, *Haematologica* 84:248-53.

Si prega includere per ogni lettera un solo argomento e indicare nella risposta il N. di Protocollo a cui si risponde



BANCA DI CREDITO COOPERATIVO DI CARATE BRIANZA