

## Le cause di iperferritinemia

### Cos'è la ferritina?

- La ferritina è una proteina presente in tutti gli organismi viventi, dalle piante all'uomo. È contenuta prevalentemente nelle cellule, dove svolge la sua funzione principale che è quella di immagazzinare il ferro, rilasciarlo in caso di necessità o mantenerlo in una forma di deposito.
- La ferritina è una proteina formata da un complesso di elementi più piccoli (subunità) che si uniscono a formare una specie di guscio all'interno del quale viene immagazzinato il ferro in una forma non tossica (ogni molecola di ferritina può contenere fino ad un massimo di 4500 atomi di ferro).
- Una piccola quota di ferritina è presente anche nel sangue, in quantità generalmente proporzionale alla quantità di ferritina presente nei tessuti ed è misurabile (ferritina sierica).

### Quali sono i fattori che regolano la produzione della ferritina?

- In primo luogo il contenuto di ferro nelle cellule. Se aumenta il ferro, aumenta anche la produzione di ferritina, se diminuisce il ferro, diminuisce anche la ferritina. Questa è la ragione per cui il dosaggio della ferritina nel sangue è comunemente utilizzato per identificare gli stati di sovraccarico o di carenza di ferro.
- In secondo luogo la presenza di uno stato infiammatorio (con questo termine intendiamo infezioni più o meno severe, malattie infiammatorie acute e croniche, neoplasie). In questi casi aumenta la produzione di ferritina nei tessuti (e di conseguenza anche nel sangue) indipendentemente dal contenuto di ferro.

### Quali sono le condizioni in cui aumenta la ferritina nel sangue?

- Negli stati di sovraccarico di ferro, qualunque ne sia la causa; in questi casi l'incremento di ferritina è spesso preceduto dall'aumento della sideremia (ferro circolante nel sangue) e, soprattutto, della percentuale di saturazione della transferrina. Nei casi iniziali di sovraccarico di ferro è anche possibile osservare valori di ferritina ancora nei limiti di norma-

lità in presenza di una percentuale di saturazione elevata. Esistono alcune eccezioni a questa regola, cioè stati di sovraccarico di ferro caratterizzati da valori di ferritina elevati con una percentuale di saturazione della transferrina normale o bassa. Si tratta di condizioni in cui il ferro viene bloccato all'interno delle cellule (Acerulopasminemia ereditaria, Sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici).

- Negli stati infiammatori acuti e cronici, infezioni o neoplasie. In questi casi l'incremento della ferritina sierica non è correlato al contenuto di ferro nei tessuti.
- Negli stati in cui estese porzioni di tessuto muoiono (necrosi). In questi casi la ferritina contenuta nelle cellule viene liberata nel sangue e il valore di ferritina sierica risulta elevato, talvolta in misura rilevante, ma non correlato alla presenza di un reale sovraccarico di ferro. Ciò è particolarmente vero nelle epatiti acute e croniche in conseguenza del fatto che nelle cellule del fegato le concentrazioni di ferritina sono molto elevate per la funzione primaria che ha il fegato come organo di deposito del ferro.
- In alcune rare condizioni in cui è regolata la sintesi della ferritina per un difetto ereditario. Anche in questo caso l'iperferritinemia non si associa ad un sovraccarico di ferro. Tale malattia si accompagna allo sviluppo di una cataratta precoce (Sindrome dell'iperferritinemia e cataratta ereditaria).

### Quali esami fare in presenza di una iperferritinemia?

- Percentuale di saturazione della transferrina nel sangue: valori elevati suggeriscono l'esistenza di un sovraccarico di ferro; valori normali non escludono la presenza di un sovraccarico di ferro (Acerulopasminemia ereditaria, Sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici), ma è necessario escludere la presenza di stati infiammatori o altre malattie del fegato: valori bassi suggeriscono l'esistenza di uno stato infiammatorio.
- Indici infiammatori (VES, PCR, ...). Nel caso siano elevati, è possibile che ci si trovi di fronte ad una condizione di

iperferritinemia associata ad infiammazioni acute e croniche, infezioni o neoplasie. In questi casi bisogna procedere con altre indagini volte a identificare le varie problematiche.

- Transaminasi. Se alterate possono indicare l'esistenza di una sofferenza epatica da sovraccarico di ferro (in questi casi l'incremento non è particolarmente marcato), ma anche l'esistenza di un'epatite virale cronica come causa dell'iperferritinemia (in questo caso è necessario procedere con le dovute indagini).

### E poi?

- Analisi delle mutazioni del gene HFE. Permette di stabilire l'esistenza di una forma di emocromatosi correlata al gene HFE.
- Emocromo e reticolociti. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato ad alcune forme di anemia.
- Colesterolo, trigliceridi, glicemia, uricemia. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici. In questo caso anche l'incremento del peso corporeo può anche indirizzare verso questa diagnosi.
- Studio famigliare. Nel caso gli esami siano indicativi per un sovraccarico di ferro e gli altri esami sopra menzionati risultino nella norma, c'è la possibilità che si possa trattare di una forma di emocromatosi non correlata al gene HFE. Lo studio famigliare può permettere l'identificazione di altri malati e a stabilire che si tratta di una forma ereditaria. In questi casi si può procedere ad indagini genetiche più complesse di ricerca di mutazioni di altri geni recentemente implicati in alcune rare forme di emocromatosi ereditaria.
- Biopsia epatica. Serve per capire l'esistenza di un danno a carico del fegato, e a definire l'esistenza e l'entità del sovraccarico di ferro nei casi dubbi.

### Ricorda

- È sempre bene comunque rivolgersi al medico curante ed eventualmente ad un centro specialistico.

Dr. Alberto Piperno

# Un contributo dell'Associazione alla ricerca scientifica: scoperta la mutazione «brianzola» dell'emocromatosi

**P**er gli addetti ai lavori si chiama emocromatosi. Per i profani è una malattia rara causata da eccesso di ferro nel sangue che provoca diabete, insufficienza cardiaca (con dilatazione del cuore e scompenso cardiaco); artrite reumatoide; cirrosi epatica (con rischio di contrarre tumore al fegato 200 volte superiore rispetto al resto della popolazione) e ipogonadismo che causa impotenza. La biologia molecolare ha rivelato l'origine genetica della malattia, legata al gene HFE.

Esistono, però, diverse forme, in termini tecnici, mutazioni. «Una di queste – spiega il dottor Alberto Piperno, responsabile del centro di Emocromatosi del San Gerardo – è caratteristica della Brianza ed è stata riscontrata in un paio di pazienti originari della zona di Carate. I risultati sono stati recentemente pubblicati su "Gastroenterology", rivista medica di rilevanza internazionale, nel mese di agosto. Dalle prime indagini genetiche emerge circa un caso ogni 500 persone. Quella brianzola è la prima mutazione al mondo che inibisce la produzione della proteina responsabile dell'assorbimento del ferro».

Recentemente la malattia è stata riscontrata in due famiglie di Carate con persone affette e portatori.

L'emocromatosi è una patologia generalizzata, cioè che compromette più organi (fegato, cuore o sistema endocrino). Per questo molti pazienti si curano per anni dagli specialisti senza pensare ad un banale esame del sangue. I valori di sideremia, transferrina e ferritina rivelerebbero subito la patologia che, presa allo stadio iniziale, è curabile con pochi salassi, prima che procuri danni ai singoli organi.

L'emocromatosi viene dal nord Europa, con punte di un caso ogni 5 abitanti in Irlanda (per questo viene fatto anche uno screening neonatale) essendo la popolazione molto omogenea. L'incidenza cala scendendo verso il Mediterraneo, dove prevalgono altre malattie come la talassemia.

Dal centro di emocromatosi del San Gerardo è partito uno screening sulla popolazione, sui donatori di sangue afferenti al centro trasfusionale dell'ospedale di Monza e a breve anche di quello di Merate.

A Monza sono stati raccolti 600 campioni di sangue fra i donatori con almeno una coppia di nonni di origine brianzola.

Viene fatta l'analisi della mutazione più significativa in Biranza, la C282Y. Per ora ne sono stati analizzati circa 300, identificando un malato e 15 portatori.

«Speriamo nella collaborazione del Centro trasfusionale di Merate – auspica Piperno – per ottenere almeno 800 campioni. Un'indagine su quasi 1500 persone sarebbe un buon indicatore dell'effettiva incidenza della malattia in Brianza. Se i dati preliminari fossero confermati, diverrebbe davvero importante uno screening per la diagnosi precoce, con l'aiuto dei medici di base che potrebbero stimolare i propri pazienti a fare l'analisi del sangue».

Intanto, per gli uomini dai trent'anni in su è consigliabile un esame del sangue con particolare attenzione a sideremia, transferrina e ferritina. Le donne possono aspettare il periodo della menopausa (prima la probabilità è minore data la periodica perdita di sangue con il ciclo mestruale). «Il problema – spiega Piperno – è di individuare l'anomalia nel sangue prima che danneggi fegato, cuore e altri organi».

da «Il Cittadino»  
di giovedì 9 novembre 2000

## Informazioni generali sull'emocromatosi

**Cos'è** - Una condizione caratterizzata da un eccesso di ferro nell'organismo.

**Qual è la causa** - Principalmente ereditaria.

**Sintomi più comuni** - Stanchezza, dolori articolari (prevalentemente alle mani), alterazione del ritmo cardiaco, dolore addominale.

**Complicanze più comuni** - Fibrosi e cirrosi epatica, cardiopatia (scompenso e aritmie), diabete, artrite, alterazioni ormonali (impotenza, infertilità, ipotiroidismo), ciascuna con le loro ulteriori complicazioni.

**Esami richiesti per la diagnosi** - Profilo ematico del ferro (sideremia e transferrina per calcolare la percentuale di saturazione della transferrina, ferritina); test genetico.

**Terapia** - Salassi periodici. Più raramente ed in casi particolari si ricorre a farmaci quali la desferrioxamina (Desferal®) (da somministrare per infusione sottocutanea) oppure, in via sperimentale, al deferiprone (Ferriprox®) (somministrabile per via orale).

\*\*\*\*\*

*A tutti i nostri affezionati lettori  
auguriamo  
un felice Anno Nuovo*

\*\*\*\*\*

## Il futuro è arrivato. L'associazione è ONLUS!

L'Associazione Volontaria per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ha assunto la figura giuridica di ONLUS, Organizzazione non lucrativa di utilità sociale. Il decreto legislativo n. 460 del 1997 e le circolari ministeriali, riconoscono sul versante fiscale alle associazioni di promozione sociale «ONLUS» agevolazioni e vantaggi notevoli.

In materia di EROGAZIONI LIBERALI l'articolo 22 della legge introduce agevolazioni per chi contribuisce al sostentamento delle attività delle associazioni di promozione sociale, quale è la nostra. In particolare, le persone fisiche possono detrarre dall'IRPEF le erogazioni liberali in denaro, per un importo *non superiore a lire quattromilioni*. La detrazione è consentita a condizione che il versamento delle somme sia eseguito tramite banca o ufficio postale ovvero con altre modalità, che potranno essere definite con decreto ministeriale, idonee a consentire all'amministrazione finanziaria lo svolgimento di efficaci controlli.

Analoga detrazione compete proporzionalmente a singoli soci di società semplice, per i versamenti effettuati dalla società stessa. Le imprese possono invece dedurre dal proprio reddito una somma pari a tre milioni o al 2% del reddito di impresa dichiarato. A tutti gli altri soggetti IRPEG (enti non commerciali residenti, società ed enti commerciali non residenti) compete una detrazione di imposta pari, al massimo, al 19% di quattro milioni di lire.

Le fonti di finanziamento che fanno perno, principalmente, sui contributi dei soci per le premesse di cui sopra dovrebbero essere più cospicue e quindi consentire alla Associazione di concretizzare al meglio le attività da svolgere e le finalità da perseguire.

Questo almeno è quanto ci si auspica.

## Comunicato... organizzativo

...è proprio il caso di dirlo: finalmente è nato il gruppo ufficiale «**REPERIMENTO FONDI**» nelle persone di un gruppo di associati, che ha offerto generosamente la propria disponibilità.

Nel corso della prima riunione è stata programmata la campagna **UOVA PASQUALI** ed in brevissimo tempo si è ottenuta l'autorizzazione per l'allestimento del banco vendita di uova di cioccolato presso i Presidi Ospedalieri, come da calendario riportato in calce.

Rimane comunque fermo l'obiettivo principale di divulgare sempre più la conoscenza dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro.

Un richiamo quindi all'impegno e al contributo, collaborando ai diversi banchi di vendita, dando per tempo l'adesione (telefonare allo 039 2333220 il mercoledì in sede dalle ore 10,30 alle ore 12; oppure allo 039 2333622 Laboratorio di biologia molecolare.

### Calendario banchi di vendita:

AZIENDA OSPEDALIERA SAN GERARDO - MONZA  
Giorni: **1, 4 e 11 aprile 2001**

ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - MILANO  
Via Venezian, 1

Giorni: **31 marzo, 1, 7 e 8 aprile 2001**

PRESIDIO OSPEDALIERO E. BASSINI - CINISELLO BALSAMO  
Via M. Gorki, 50

Giorni: **31 marzo e 1° aprile 2001**

OSPEDALE SAN RAFFAELE 31/3 1-7-8/4

### Ora parliamo di soldi...

La rubrica verrà pubblicata nel prossimo numero.

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	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio

**E**ccoci ancora qui a parlare del nostro sito [www.emocromatosi.it](http://www.emocromatosi.it), che dall'inizio dell'anno a quando stiamo scrivendo (10 novembre 2000) è stato visitato da oltre 4300 persone. Non tutti vi arrivano perché cercano notizie sull'emocromatosi: chi ha cercato, sui motori di ricerca, termini quali *anemia* o *poliцитеmia*, probabilmente rimarrà deluso, poiché non sono l'argomento centrale. Ma si tratta di pochi casi: con i termini più ricercati (emocromatosi, sideremia, ferritina, ecc.) il «navigatore» trova molte risposte alle sue domande e magari viene a conoscenza di una realtà (il sovraccarico di ferro e le sue conseguenze) di cui fino ad allora aveva ignorato l'esistenza.

Come per il numero precedente, riportiamo alcune domande inviate alla casella di posta elettronica [info@emocromatosi.it](mailto:info@emocromatosi.it), e le relative risposte fornite dal dr. Piperno e dai suoi collaboratori.

**D.:** L'anno scorso durante normali esami del sangue per diventare donatore Avis, è stato rilevato un altissimo valore della ferritina: 2929 µg/ml. Con successivi esami mi è stata diagnosticata l'emocromatosi per «mutazioni dei geni C282Y e Q283P collegate in trans»; la malattia è tutt'ora curata col Desferal. Più o meno nello stesso periodo sono stato colpito da un'altra malattia di cui prima non avevo mai sentito parlare: «Osteonecrosi alle ossa delle caviglie». Esistono studi che mettano in relazione le due malattie?

**R.:** Se capisco bene, la sua è una forma di emocromatosi determinata da due difetti genetici diversi: la mutazione classica C282Y e una mutazione rara, direi unica.

Come lei saprà, nell'emocromatosi può manifestarsi un quadro di artropatia talvolta anche severo. La presenza di un focolaio di osteonecrosi è un evento raro nell'artropatia emocromatosica, ma non escludibile in assoluto. Non si può escludere neanche la possibilità di una seconda patologia. È necessaria un'accurata valutazione ortopedica e reumatologica adeguata per capire se esiste una artropatia emocromatosica. Visto i suoi livelli così elevati di ferritina, immagino che abbia anche eseguito tutti gli accer-

tamenti per stabilire l'esistenza di eventuali danni d'organo secondari all'accumulo di ferro. Tra tutte le complicanze dell'emocromatosi, l'artropatia è quella meno correlata al contenuto di ferro nell'organismo e quindi, anche la risposta alla terapia non è prevedibile, come è invece per la cardiopatia, la fibrosi epatica, il diabete, in cui il quadro migliora decisamente con la rimozione del ferro. Tuttavia in alcuni casi il miglioramento esiste e quindi la rimozione di ferro va perseguita e raggiunta nei tempi più brevi possibili, vista l'entità del suo sovraccarico. Non so per quale ragione stia facendo il Desferal® e non i salassi, che sono la terapia di scelta nell'emocromatosi. Il Desferal può determinare complicanze di tipo osseo, ma non mi risultano casi di osteonecrosi.

**D.:** Ho trovato il Vostro sito molto interessante, anche perché ho avuto il nonno paterno e mio padre entrambi sofferenti di diabete ed entrambi deceduti per cirrosi epatica, anche se in età e forse per cause molto diverse. I Vostri allarmi sulla sottovalutazione della emocromatosi mi hanno fatto riflettere e così, insieme a mio fratello, nel corso della semestrale donazione di sangue, ho chiesto di eseguire anche le analisi relative a Ferritina e Transferrina. I risultati sono stati i seguenti: io: Sideremia 99; Ferritina 8; Transferrina 289; mio fratello: Sideremia 190; Ferritina 28; Transferrina 200. Se ho fatto bene i calcoli, pare che mio fratello superi il valore del 50%, da Voi indicato come limite massimo del rapporto tra Sideremia e Transferrina. Cosa ne pensate? Su un sito americano ho letto che questo rapporto (detto Percentuale di saturazione della Transferrina) va fatto tra Sideremia e la Capacità ferrolegante totale (quest'ultima si otterrebbe moltiplicando la Transferrina per un coefficiente di 1,24). È esatta tale informazione? Scusandomi per la prolissità, ringrazio in anticipo e porgo i complimenti per la Vostra nobilissima azione di informazione.

**R.:** Le informazioni che ha raccolto sui siti americani sul fattore di correzione da applicare al rapporto tra sideremia e transferrina ottenendo in tal modo la % di saturazione della transferrina sono

corrette (presso il nostro centro specialistico tale fattore di correzione è 1,21), per cui dai dati da Lei inviatici risulterebbe che suo fratello ha una % di saturazione del 79%. Il nostro consiglio, visto i valori di ferritina normali spiegabili dal fatto che siete donatori di sangue, è quello di ricontrollare gli indici dello stato del ferro (sideremia, transferrina e ferritina) e di eseguire l'analisi molecolare del gene HFE (può informarsi presso Ambulatori specialistici di Ematologia o Gastroenterologia per l'esecuzione di tale esame), in considerazione anche dei precedenti casi familiari da Lei citati.

**D.:** Sono un donatore di sangue e nell'ultimo esame a cui annualmente mi sottopongo sono risultati i seguenti valori al di fuori della norma: Sideremia 197 µg/dl; Ferritina 22.1 µg/l. Pur essendo completamente ignorante in materia, da una breve documentazione mi sembra di aver capito che la mia situazione corrisponde a quella di un individuo che ha un basso deposito di ferro nell'organismo ed un alto livello di ferro che circola nel sangue. Pertanto mi interessa sapere quali possano essere le cause di tali valori presenti nel sangue e come regolarizzarli.

**R.:** Il basso livello di ferritina indica una quasi completa assenza dei depositi di ferro (quella quantità di ferro in eccesso che ciascuno di noi ha per far fronte alle necessità) e che è probabilmente conseguente alle donazioni. Il valore della sideremia è effettivamente elevato come valore assoluto, ma andrebbe confermato dal dosaggio della transferrina (la proteina che lo veicola nel sangue) per sapere la percentuale di saturazione che è indice più affidabile della sola sideremia. Qualora la % di saturazione fosse elevata (> 50%), potrebbe esprimere l'esistenza di una condizione di aumentato assorbimento di ferro. Sarebbe utile sapere i valori precedenti a questi, se si tratta di un dato costante o occasionale, se il prelievo è stato fatto a digiuno o no. Il dosaggio della sideremia è infatti soggetto a variabilità e anche a possibili falsi positivi (valori elevati erronei). Qualora il dato fosse confermato, varrebbe la pena di eseguire il test genetico per l'emocromatosi.

**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 PPLI  
Monza Centro, 31380/1**

## www.emocromatosi.it

- L'unico sito italiano dedicato all'emocromatosi.
- Visitatori dal 1° gennaio 2000: oltre 4300.
- Richieste di informazioni via e-mail: 27.
- Termini più ricercati per arrivare al sito:
 

- emocromatosi	- sideremia
- ferro	- ferritina
- cirrosi	- epatite
- salassoterapia	- transferrina
- Presente nei più importanti motori di ricerca:
 

- Virgilio	- Arianna
- Altavista	- Excite
- Link diretto nel sito di Telethon.