

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

Il metabolismo del ferro (gli attori principali)

Il ferro è fondamentale per la vita (serve per il trasporto dell'ossigeno nel sangue, per tenerlo depositato nei muscoli, per l'attività respiratoria cellulare, per la replicazione cellulare e per costruire la struttura di tessuti ed organi). Dall'altra parte il ferro, se in eccesso è tossico e può essere mortale. Qualsiasi essere vivente, dal batterio all'uomo, ha così sviluppato sistemi più o meno raffinati per catturare il ferro dal mondo esterno e utilizzarlo, dall'altra parte per trasportarlo e tenerlo depositato in una forma non tossica. Oltre al ferro, i principali attori protagonisti nel metabolismo del ferro sono l'intestino, il fegato, i globuli rossi e l'emoglobina, i macrofagi (le cosiddette cellule spazzino dell'organismo), la transferrina, la ferritina, il recettore della transferrina. A questi si sono aggiunti più recentemente altri attori protagonisti quali l'HFE (la proteina che determina l'emocromatosi classica, se difettosa), la ceruloplasmina, la DMT1 (la proteina che regola l'assorbimento del ferro), l'efestina e l'IREG1 (proteine che regolano il passaggio del ferro dalla mucosa intestinale nel sangue) e infine il recettore 2 della transferrina.

Intestino: in particolare il primo tratto, chiamato duodeno e digiuno, è la sede principale di assorbimento del ferro. L'assorbimento del ferro è un meccanismo complesso che vede l'intervento di numerose proteine che regolano l'assorbimento del ferro alimentare (DMT1) e il passaggio del ferro dalla mucosa intestinale al sangue (l'efestina e l'IREG1).

Fegato: è la sede principale di deposito del ferro insieme al sistema reticoloendoteliale (vedi sotto). Il ferro, legato alla transferrina, giunge al fegato dopo essere stato assorbito dall'intestino. Dal fegato il ferro può essere nuovamente ceduto alla transferrina in caso di necessità. Proprio per la sua funzione primaria di deposito del ferro, il fegato è l'organo più precocemente coinvolto nelle malattie da sovraccarico di ferro.

Globuli rossi: contengono l'emoglobina (vedi sotto) tramite cui trasportano l'ossigeno a tutti i tessuti. Ogni secondo il midollo osseo produce oltre 2 milioni di globuli rossi. È necessario quindi che al midollo osseo giunga regolarmente un'adeguata quantità di ferro per produrre l'emoglobina. I globuli rossi vivono circa 120 giorni e

una volta invecchiati vengono distrutti dai macrofagi.

Emoglobina: è la proteina, contenuta nei globuli rossi, che trasporta l'ossigeno dai polmoni a tutti i tessuti permettendone la vita. L'emoglobina è costituita da una parte proteica, la globina e di una parte, l'eme, che contiene ferro. Senza ferro l'emoglobina non può essere costruita e questa è la ragione per cui, quando manca ferro, si sviluppa l'anemia. Si riconoscono diversi difetti a carico dei geni della globina. Essi danno origine alla *talassemia*, malattia molto comune in Italia e nel bacino mediterraneo. Esistono anche difetti a carico dell'eme. Essi realizzano quelle malattie che vanno sotto il nome di *porfiria*. Sia la *talassemia* che la *porfiria* sono spesso associate ad alterazioni del metabolismo del ferro come vedremo nei prossimi numeri del notiziario.

Macrofago (sistema reticolo endoteliale): la sua funzione principale, nell'ambito del metabolismo del ferro, è quella di spazzino dei globuli rossi invecchiati. L'emoglobina che si libera con la distruzione dei globuli rossi, viene demolita nelle sue due componenti principali, la globina e l'eme. Dall'eme viene liberato il ferro che viene temporaneamente depositato all'interno dei macrofagi, e poi rilasciato alla transferrina, che lo transporterà nuovamente al midollo osseo. Qui il ferro viene utilizzato per produrre nuova emoglobina da incorporare nei nuovi globuli rossi. La restante parte dell'eme viene degradata a bilirubina e trasportata al fegato che provvederà alla sua eliminazione attraverso la bile.

Transferrina: è la proteina che trasporta il ferro all'interno dell'organismo, dai distretti in cui il ferro viene assorbito (intestino) a quelli che lo utilizzano (in particolare il midollo osseo, dove vengono prodotti i globuli rossi) o agli organi di deposito (in particolare il fegato). In caso di necessità, il ferro dagli organi di deposito viene ceduto alla transferrina che provvede al suo trasporto ai diversi tessuti. Ogni molecola di transferrina può legare al massimo due atomi di ferro. La misurazione della saturazione della transferrina è un esame molto importante per stabilire lo stato del ferro di un individuo. Infatti se inferiore al 18% è indice di uno stato ferrocarenziale e se superiore al 50% è indice di un sovraccarico di ferro.

Livelli molto bassi di transferrina si riscontrano in una rara malattia ereditaria (*ipotransferrinemia congenita*) caratterizzata da una grave anemia da carenza di ferro e un sovraccarico di ferro nei diversi tessuti.

Ferritina: è la proteina che svolge la funzione di deposito del ferro. L'importanza di questa funzione è indicata dal fatto che la ferritina è presente in ogni forma vivente dai microrganismi all'uomo ed in tutte le cellule. La ferritina è come un guscio in grado di contenere fino a 4500 atomi di ferro e può prendere o cedere il ferro a seconda delle esigenze. La ferritina è anche presente nel sangue in quantità proporzionali al ferro depositato ed è misurabile attraverso un esame specifico eseguibile ovunque. Bassi livelli di ferritina (<20 µg/l) nel sangue indicano l'assenza di ferro nei depositi, condizione che precede lo sviluppo dell'anemia. Alti livelli di ferritina (>200 µg/l nella donna, >300 µg/l nell'uomo) indicano la possibile esistenza di un sovraccarico di ferro. Per una più specifica trattazione sulle *iperferritinemie* vedi il numero precedente del Notiziario.

Recettore della transferrina e HFE: il recettore della transferrina è presente su tutte le cellule ed ha la funzione di legare il complesso ferro-transferrina, regolando l'ingresso del ferro all'interno della cellula. Questo processo è a sua volta regolato dalla proteina HFE. Nell'emocromatosi ereditaria classica l'HFE è difettosa o non funzionante e ciò determina l'ingresso di maggiori quantità di ferro nell'organismo.

Recettore 2 della transferrina: scoperto di recente, ha delle funzioni ancora non chiarite. Sono stati identificati rari casi di emocromatosi con caratteristiche simili a quella classica provocati da un difetto di questo gene.

Ceruloplasmina: è la proteina che trasporta il rame. Tuttavia essa ha una funzione determinante nel regolare la fuoriuscita del ferro dalle cellule dei tessuti al sangue. L'assenza di questa proteina riscontrata in rari casi (*Aceruloplasminemia ereditaria*) provoca una malattia da sovraccarico di ferro peculiare accompagnata a basse concentrazioni di ferro nel sangue e a una lieve anemia da carenza di ferro.

Dr. Alberto Piperno

Una rara malattia da accumulo di ferro focale: l'emosiderosi polmonare

Definizione. L'emosiderosi polmonare è una rara malattia descritta per la prima volta nel 1864, caratterizzata da un accumulo di ferro nei polmoni sotto forma di emosiderina. L'emosiderosi polmonare può manifestarsi in forma primaria (questo avviene più frequentemente nei bambini) o secondaria, cioè come complicanza di altre malattie come le cardiopatie o le collageneopatie (più comune nella popolazione adulta). I pazienti con emosiderosi polmonare possono essere classificati in quattro gruppi: quelli con concomitante interessamento renale (glomerulonefrite) (*sindrome di Goodpasture*); quelli con ipersensibilità al latte vaccino; quelli con concomitanti malattie cardiache o pancreatiche (miocarditi, insufficienza pancreatica) e quelli in cui la malattia è idiopatica (*emosiderosi polmonare idiopatica*).

La maggior parte dei pazienti con emosiderosi polmonare primaria appartengono alla forma idiopatica o isolata. La malattia è più frequente nella prima decade di vita ed è ugualmente frequente nei due sessi.

Sintomi. La malattia è caratterizzata da un'insorgenza acuta oppure insidiosa di sintomi polmonari come tosse, emottisi (emissione di sangue dalla bocca con la tosse), sibili, e dispnea (difficoltà respiratoria). Altre caratteristiche comuni sono il pallore per l'anemia, scarso incremento ponderale nel bambino e affaticabilità.

Il decorso nel lungo periodo è caratteriz-

zato da episodi intermittenti di emorragie polmonari, con concomitante presenza di febbre, tachicardia, tachipnea. Nei pazienti con la sindrome di Goodpasture le manifestazioni renali (glomerulonefrite proliferativa o membranosa) possono comparire solo settimane e mesi dopo quelle polmonari. In aggiunta i pazienti possono avere episodi ricorrenti di otite media, rinite cronica o tosse, vomito, diarrea e una crescita rallentata. In questi bambini possono essere talvolta notati ingrossamento del fegato e della milza (epatomegalia e splenomegalia) e dei linfonodi.

Aspetti radiologici. Nei pazienti con emosiderosi polmonare è stata riscontrata una varietà di quadri radiografici, dalla presenza di piccoli e transitori infiltrati polmonari, fino ad infiltrati periferici massivi. Tali quadri possono essere confusi con quelli dell'edema polmonare. Un aspetto reticolonodulare indicativo di fibrosi interstiziale polmonare è spesso riscontrato nelle fasi di riassorbimento dell'emorragia.

Dati di laboratorio. Tipicamente anemia ipocromica microcitica da carenza di ferro, dovuta al sequestro del ferro nel polmone conseguente a ripetute emorragie. Possono essere osservate anche alterazioni immunitarie più specifiche. A causa della deglutizione di sangue proveniente dal polmone, la ricerca di sangue nelle feci è frequentemente positiva. I test di funzionalità polmonare possono risultare alterati. Macrofagi carichi di ferro (siderofagi) possono essere rison-

trati specialmente con il lavaggio bronchiale o gastrico con la colorazione col blu di Prussia. La biopsia polmonare a cielo aperto è il metodo di scelta per ottenere tessuto polmonare adeguato ed è utile per confermare o definire la diagnosi.

Terapia. Il trattamento dell'emosiderosi polmonare è in gran parte sintomatico. Pazienti con episodi di emorragia polmonare acuta possono necessitare di ossigenoterapia e ventilazione meccanica e trasfusioni di sangue. La terapia corticosteroidica e immunosoppressiva può migliorare la sintomatologia. Nei bambini con ipersensibilità al latte vaccino una dieta priva di latte può portare benefici. Se si nota miglioramento clinico (e in particolare se i sintomi peggiorano alla reintroduzione del latte nella dieta), il paziente dovrebbe restare in un regime dietetico privo di latte. È stata usata la plasmaferesi e il plasma exchange per trattare i pazienti con emosiderosi polmonare idiopatica e con la sindrome di Goodpasture.

Prognosi. La prognosi dei pazienti con emosiderosi polmonare è variabile. I ricorrenti episodi di emorragia polmonare possono portare a insufficienza respiratoria cronica con ipertensione polmonare, scompenso cardiaco destro. Ad ogni modo, la morte in genere segue un'emorragia polmonare massiva.

I centri che si occupano della diagnosi e della terapia di questa rara malattia sono le Divisioni di Pediatria e di Pneumologia. *dr. Alberto Piperno - Alessia Riva*

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 il Desferal® (da somministrare per infusione sottocutanea) oppure, in via sperimentale, al Ferriprox® (somministrabile per via orale).

Buone notizie dalla Regione Lombardia per la tariffazione dei salassi

La battaglia che la nostra Associazione sta combattendo contro l'innalzamento del costo dei salassi ha dato un altro risultato, come riportato in questa lettera che abbiamo ricevuto dalla Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia:

Spett. Associazione, sono lieto di annunciarVi che il giorno 18.12.2000 il Direttore Generale Sanità ha firmato il Decreto N. 32.731 di approvazione delle Linee Guida per la corretta applicazione del Nomenclatore Tar-

riffario, pubblicato sul sito web della Regione Lombardia (www.sanita.regione.lombardia.it). Come avrete modo di constatare, alle pagine 6, 7 e 8 dell'Allegato al Decreto si evince che è possibile la prescrizione, nella medesima ricetta, fino a otto prestazioni terapeutiche (come salasso, n.d.r.) o diagnostiche identiche, delle quali il cittadino può usufruire presso la medesima struttura entro tre mesi dalla data di effettuazione della prima prescrizione, con la partecipazione massima alla spesa di L. 70.000 per ricetta. Questo risolve in parte il

problema dei pazienti durante la fase di «terapia intensiva» della malattia.

È senz'altro una buona notizia, che però vale solo per gli abitanti della Lombardia. Sarebbe interessante sapere se anche le altre regioni prevedono qualcosa di simile: scriveteci le vostre esperienze!

La nostra battaglia, comunque, non si ferma qui: l'obiettivo è il riconoscimento del salasso terapeutico come terapia salvavita per i malati di emocromatosi, e di conseguenza l'esenzione totale per tale prestazione.

L'idoneità dei soggetti con emocromatosi alla donazione di sangue

Comincia a sgretolarsi l'opposizione all'uso del sangue dei soggetti con emocromatosi.

Per la prima volta in Italia la Regione Piemonte in data 03/2000 ha deliberato l'idoneità alla donazione del sangue dei soggetti con emocromatosi ereditaria senza alterazioni d'organo (epatopatia, diabete, cardiopatia, endocrinopatia) e con valore di ferritina non superiore al doppio del normale (600 µg/l nell'uomo e 400 µg/l nella donna, n.d.r.).

È un primo passo, augurandoci sia d'esempio e che venga esteso su tutto il territorio nazionale.

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	Caspedale 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

Ora parliamo di soldi...

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti nel periodo da agosto 2000 a febbraio 2001 dai signori:

Camesasca Renato, Monza
Rota Luca, Cerro al Lambro
Monguzzi Giuseppina, Lissone
Viscardi Giulio, Camparada
Cenciotti Fabio, Roma
Meani Asvero, Brugherio
Fumagalli Ornello, Carate B.
Biazzi Silvana, Monza
Villa Vincenzo, Burago Molgora
Fumagalli Cesare, Casatenovo
Beretta Fabrizio - Usmate Velate
Molteni Gianvittorio, Lesmo
Braghetto Giuseppe, Desio
Sirtori Giuseppe, Monza

Ballabio Luigi, Giussano
Ciarrochi Ezio - C. Maritima (AP)
Pasquale Pina, Camogli (GE)
Pozzi Luigi, Novara
Cesana Franco, Carate B.
Todisco Alfredo, Varese
Cazzaniga Luisa, Sovico
Rosa Giuseppe, Crevoladossola
Biazzi Silvana, Monza
Riva Salvatore, Monza
Casati P. Bonalumi, Monza
Donghi Pier Carlo, Bresso
Lumaca Anna, Monza
Expopack Srl
Boga Giovanni, Cesano Maderno
Doliano Roberto, Tesero (TV)
Bossi Paolo, Induno Olona
Pittaluga Domenico, Monza
Gastaldi Alfonso, Novara
Cannas Adriana, Cesano Boscone
Opreni Mariarosa, Monza

Guanella Emilio, Monza
Paravano Luigi, Zoccorino
Tedesco Bruno, Monza
Mosconi Ambrogio, Monza
Cioffi Silvana, Roma
Perego Alberto, Monza
Ferrari Giuliana, Monza
Brivio Mario, Monza
Arienti Armando, Lissone
Arnoldi Irene, Monza
Cesana Alessandro, Carate B.
Arosio Alessandro, Biassono
Colombo Carlo, Giussano
Venturini Piera, Ciserano (BG)
Sirimarco Antonio, Seregno
Panzeri Enrico, Veduggio
Andreotti Fedele, Verderio Inf.
Lavazza Gianfranco, Baceno
Sirtori Giuseppe, Monza
Pozzoli Adriano, Inverigo
Banterla Sandra, Albiate

Galimberti Antonio, Desio
Venturini Giovanni, Brignano
Crippa Giuseppe, Usmate
Isella Angela, Veduggio
Zordani Rodolfo, Triuggio
Motta Eugenia, Milano
Montagner Fulvio, Segusino
Allevi Vincenzo, Monza
Camesasca Renato, Monza
Donati Marco, Monza
Donati Donatella, Monza
Donati Luigina, Monza
Donati Angelo, Monza
Scuratti Giuseppe, Monza
Citterio Rosa, Sirone
Motta Terenzio, Usmate Velate
Mora Mario, Romano di Lombardia
Meroni Giovanni, Cinisello
Ricci Abo, Seregno
Viscardi Giulio, Camparada

Lettere in redazione

Spett. Associazione, scrivo questa lettera per rendere nota la disavventura che mi è capitata con la Compagnia d'assicurazione Nazionale Suisse con cui avevo stipulato, già da parecchio tempo, una polizza per malattia e infortunio.

A giugno '99 sono stato ricoverato per alcuni giorni in ospedale a Monza per le analisi e una biopsia al fegato dopo la diagnosi di emocromatosi; quando sono stato dimesso, ho presentato, come da contratto, la cartella clinica alla Compagnia per il rimborso.

La sorpresa è stata che con il rimborso è giunta anche la disdetta da parte della stessa, perché, a giudizio del loro medico, l'emocromatosi è una malattia invalidante e a nulla sono valse le mie proteste e la mia richiesta affinché il loro medico si mettesse in contatto con i medici del S. Gerardo per una più dettagliata spiegazione circa la malattia in questione; e, a termine di contratto, la Compagnia mi ha rimborsato la quota di capitale non goduta e mi ha scaricato senza possibilità d'appello.

Con questa lettera vorrei quindi segnalare un problema che forse fino ad ora non era sorto e per sapere se altri pazienti hanno avuto un'esperienza simile ed

eventualmente come l'hanno affrontata. Cogliendo l'occasione per complimentarmi con tutte le persone che, collaborando con tanto impegno e altruismo in quest'Associazione, le permettono di esistere, porgo i miei più cordiali saluti.

Gualtiero Biraghi

Seregno 23.01.2001

Commento alla lettera del signor Biraghi

Caro Signor Biraghi,

La ringrazio per la lettera che ci ha mandato, che apre una porta su un tema delicato come è quello delle Assicurazioni per malattia, infortunio e le malattie ereditarie, dimostrando quanta ignoranza esista sull'argomento emocromatosi. L'emocromatosi è una malattia invalidante solo se non viene diagnosticata e curata tempestivamente; non può essere considerata neanche malattia se le conseguenze che essa potrebbe determinare vengono eliminate con una diagnosi e terapia precoce e adeguata. La cosa ridicola è che nel caso specifico verrebbe garantita ad una persona affetta da emocromatosi un'assicurazione sulla salute a patto che la malattia non venga riconosciuta. Infatti nessuna compagnia assicurativa pone come limite al-

l'accettazione di una polizza assicurativa l'esecuzione del test genetico per l'emocromatosi, ma disdice l'assicurazione nel momento stesso in cui il test conferma la diagnosi di emocromatosi, senza porsi il problema se esistano i rischi reali di invalidità correlate alla malattia. Come è ormai noto, l'accumulo di ferro determina dei danni agli organi (fegato, pancreas, ecc.) lentamente, è un processo che richiede decenni. Questa lentezza dà la possibilità di eseguire le indagini (e il test genetico è un'indagine cruciale) per diagnosticare la malattia prima che i danni siano sviluppati. A questo punto la terapia ne impedisce lo sviluppo, eliminando i rischi relativi all'accumulo di ferro e dà alle persone in questione una probabilità di sopravvivenza identica alle persone sane. Non considerare questo aspetto è una grave ingiustizia che è espressione di un cattivo utilizzo delle conoscenze mediche e tende a bollare come malati persone che non lo sono affatto. La sua lettera è uno stimolo in più per l'Associazione per estendere la conoscenza sull'emocromatosi e per cercare di ribaltare questa assurda presa di posizione da parte delle compagnie assicurative.

www.emocromatosi.it

Il nostro sito ha compiuto un anno e prosegue il suo servizio di informazione.

Ogni mese lo visitano più di mille persone, e tanti sono quelli che scrivono per ottenere risposte ai loro quesiti, come quelli che riportiamo in questa pagina.

I nostri complimenti vanno al dr. Piperno per il suo infaticabile lavoro di consulenza ad alto livello, attuato in tempi brevi nonostante i già numerosi impegni lavorativi.

Domanda:

Un anno fa ho eseguito una epatobiopsia che ha evidenziato una «siderosi epatica di grado 2-3 secondo Scheuer». Gli esami ematochimici eseguiti in precedenza avevano evidenziato: GGT 182, GOT 47, GPT 52, sideremia 199, transferrina 233, ferritina 516, negatività dei markers dei virus epatici, negatività dei test di mutazione genica per l'emocromatosi. Sono completamente asintomatico e nella mia famiglia non mi sono noti casi di emocromatosi. Mi sono sottoposto a salassoterapia; dopo i primi cinque salassi eseguiti a cadenza settimanale la ferritina era già rientrata nella norma (189). Nel corso dell'anno ho eseguito in totale 13 salassi e attualmente la mia ferritina è 43.*

Vorrei cortesemente sapere:

1) In considerazione della negatività dei test genetici, delle mie condizioni cliniche e dell'andamento rapidamente favorevole della ferritinemia alla salassoterapia, secondo voi è giusta la diagnosi di emocromatosi?

2) È il caso di pensare ad una salassoterapia di mantenimento

per ottenere la ferritinemia ai limiti inferiori della norma come mi è stato consigliato?

3) Esiste una relazione tra emocromatosi e gli elevati livelli di GGT (non bevo alcolici, né assumo farmaci)?

Risposta:

Il termine emocromatosi si riferisce attualmente alle forme di sovraccarico di ferro determinate da difetti primari dei meccanismi che regolano il metabolismo del ferro. Tra queste quindi la forma più comune è quella legata a difetti del gene HFE (l'analisi che lei ha probabilmente eseguito), ma ci sono anche forme più rare dovute ad altre mutazioni del gene HFE o ad altri difetti genetici (cosiddette emocromatosi non correlate al gene HFE). Il fatto che lei abbia dei valori di GGT elevati, suggerisce l'esistenza di un possibile accumulo di grasso nel fegato (steatosi) che andrebbe testato con l'ecografia. Esiste infatti la possibilità di una forma di sovraccarico di ferro associato a stati dismetabolici (sovrappeso o obesità, colesterolo o trigliceridi alti, ipertensione, diabete in varia combinazione), che spesso si accompagna a steatosi epatica, tutte cose da sapere. Importante infine eseguire lo studio familiare, se lei ha fratelli o sorelle, per capire o meglio cercare di capire se si tratta di una forma ereditaria o no. La rapida riduzione dei valori di ferritina non esclude a priori la diagnosi di una forma atipica di emocromatosi, ma dice solo che lei aveva un sovraccarico moderato. Si potrebbe sospendere temporaneamente la terapia per vedere se lei ha una tendenza ad accumulare ferro e in che tempi.

* GGT, GOT e GPT sono enzimi indicatori della funzione della cellula epatica.