

## L'assorbimento del ferro

Il mantenimento dell'equilibrio corporeo del ferro dipende dalla capacità di fornire il ferro necessario per la crescita e per rimpiazzare quello eliminato con le perdite fisiologiche, quelle mestruali ed in corso di gravidanza (queste perdite assommano in totale a circa 1 mg di ferro al giorno). Poiché non esiste, nell'uomo, un sistema efficiente di eliminazione del ferro, né tantomeno la possibilità di esercitare un controllo su di esso, il mantenimento dell'equilibrio dipende strettamente dalla regolazione dell'assorbimento del ferro alimentare a livello intestinale. Se il ferro assorbito non è sufficiente a sopperire le necessità, si svilupperà una carenza di ferro e l'anemia; se il ferro assorbito è superiore alle necessità, si manifesterà un accumulo di ferro. L'assorbimento del ferro avviene in gran parte nel primo tratto del tubo digerente (duodeno e digiuno) e dipende da diversi fattori.

### Il ruolo della dieta

I due aspetti fondamentali sono il contenuto di ferro nella dieta e la sua assorbibilità. Il ferro è contenuto negli alimenti in una quota strettamente correlata con l'apporto calorico: circa 6-7 mg di ferro per 1000 Kcalorie, con piccole variazioni individuali. Solo una piccola porzione del ferro viene assorbita e questa quantità varia in modo significativo in funzione della composizione della dieta. Sebbene l'argomento sia piuttosto complesso e ben lungi dall'essere chiarito completamente, possiamo distinguere due forme principali di ferro negli alimenti: il ferro cosiddetto *eme* e quello *non-eme*. Il ferro *eme* (l'*eme* è un componente dell'emoglobina e di altre proteine, che contiene il ferro in una forma particolare) costituisce circa il 40% del ferro contenuto nei cibi carnei. Esso è altamente assorbibile e non è influenzato dalla composizione generale della dieta. Tuttavia, il ferro *eme* costituisce, in genere, una piccola porzione del ferro alimentare, in particolare nelle popolazioni economicamente più povere. La maggior parte del ferro alimentare, infatti, è costituito dal ferro *non-eme*. Esso rappresenta il 60% circa del ferro contenuto nella carne ed il 100% del ferro contenuto nei cibi di origine vegetale, nel latte e nei suoi derivati. Il ferro sotto questa forma è poco assorbibile ed è influenzato dalla presenza, negli alimenti, di fattori favorevoli o inibenti l'assorbimento. In particolare, il suo assorbimento può aumentare del 10%-20% in presenza di

cibi carnei o di acidi organici (per esempio l'acido citrico contenuto nel limone, l'acido lattico nei crauti e l'acido ascorbico, o vitamina C, contenuto in diversi frutti); oppure può diminuire fino al 30%, per l'azione dei polifenoli o tannini (sostanze contenute in proporzioni variabili nelle verdure).

### Il ruolo dell'intestino









L'acidità del succo gastrico è importante, anche se non essenziale per un buon assorbimento del ferro. Fondamentale è altresì l'integrità della mucosa del primo tratto dell'intestino. Infatti in tutte le condizioni in cui vi sia una sofferenza della mucosa intestinale, quale per esempio la malattia celiaca (intolleranza al glutine) si sviluppa una carenza di ferro, spesso come prima manifestazione della malattia. Il ferro che arriva con gli alimenti viene captato, con meccanismi vari e in parte ignoti, dal lume intestinale e trasferito all'interno della cellula della mucosa intestinale. Il ferro *eme* viene assorbito come tale, vale a dire che è l'intera molecola dell'*eme* a passare dal lume intestinale alla cellula intestinale. Il ferro *non-eme* deve essere invece staccato dalla molecola originale e legato a trasportatori specifici, quali DMT1, IREG1 o ferroportina (vedi numero 17 del Notiziario) prima di essere assorbito. L'acidità gastrica facilita proprio quest'ultimo processo.

### Il ruolo di altri fattori

Una volta giunto all'interno della cellula della mucosa intestinale, il ferro deve essere trasferito nel sangue. Peraltro gran parte del ferro assorbito dalle cellule della mucosa non viene ceduto al sangue, ma resta temporaneamente intrappolato al loro interno probabilmente sotto forma di ferritina. La quantità di ferro che viene effettivamente ceduta al sangue è regolata da meccanismi solo in parte chiariti. Essa è proporzionale all'attività del midollo eritroide ed inversamente proporzionale al contenuto di ferro nell'organismo. In altri termini, se il midollo deve produrre più globuli rossi o se i depositi di ferro sono scarsi o assenti, la quota di ferro che entra nel sangue aumenta e viceversa. È proprio una sregolazione di quest'ultima fase dell'assorbimento che determina lo sviluppo dell'emocromatosi ereditaria. In questa malattia infatti, una proteina, chiamata HFE (da Hemochromatosis e Ferro), che svolge normalmente il ruolo di controllore del passaggio del ferro dalla cellula della mucosa intestinale al sangue, funziona male e lascia passare più ferro del dovuto all'interno dell'organismo. Da ciò, il lento ma progressivo accumulo del ferro nei tessuti che conduce nel tempo allo sviluppo dei danni d'organo.

Dott. Alberto Piperno

### Contenuto in ferro negli alimenti (mg per 100 grammi di alimento)

	Carne	bovino, vitello, tacchino cavallo	2-2,5 3	fegato di bovino fegato di maiale	8,0 18,0
	Pesce	merluzzo, palombo sogliola, trota	0,8	aringa gamberi	2,8 1,8
	Uovo	intero	2,5	tuorlo	6,1
	Latte e derivati		0,1-0,3		
	Cereali	pane	0,8	pasta all'uovo	2,1
	Legumi	freschi	3	secchi	6-7
	Verdure	pomodori, patate carciofi, spinaci	0,4-0,6 1-3	radicchio verde	8,0
	Frutta		0,4-0,5	noci	2,6

# Modalità di esenzione per le malattie da accumulo di ferro o inerenti

**R**iportiamo di seguito i passi salienti del Decreto Ministeriale (D. 18-5-2001 n. 279) relativo alle prestazioni sanitarie per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare. *(Le frasi scritte in corsivo sono nostri commenti).*

## Art. 1

Il presente Regolamento disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle malattie rare... in attuazione dell'articolo 5 del decreto legisla-

tivo 29 aprile 1998 n. 124, e individua specifiche forme di tutela per soggetti affetti dalle suddette malattie.

## Art. 2

Al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare è istituita la Rete nazionale (costituita da centri competenti come ad esempio il Centro per lo studio delle malattie da sovraccarico di ferro presso l'Ospedale San Gerardo di Monza) per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la

terapia delle malattie rare.

La Rete è costituita da presidi accreditati, *preferibilmente ospedalieri*, appositamente individuati dalle regioni...

## Art. 4

Rimanda all'elenco delle malattie e dei gruppi di malattie rare che può essere consultato in rete (internet) al sito <http://www.sanita.it>.

*Per i codici relativi alle malattie di interesse, vedi la tabella qui di seguito:*

<b>Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari</b> (cod. ICD9-CM da 240 a 279) - RC			
Cod. Esenzione	Definizione malattia e/o gruppo	Malattie afferenti al gruppo (esempi)	Sinonimo
<b>RCO120</b>	Aceruloplasminemia congenita		
<b>RCO130</b>	Atransferrinemia congenita		
<b>RCG100</b>	Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	Emocromatosi ereditaria Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita	Emocromatosi familiare
<b>RCG110</b>	Porfirie		
<b>Malattie del sangue e degli organi ematopoietici</b> (cod. ICD9-CM da 280 a 289) - RD			
Cod. Esenzione	Definizione malattia e/o gruppo	Malattie afferenti al gruppo (esempi)	Sinonimo
<b>RDG010</b>	Anemie ereditarie	Talassemie Anemie sideroblastiche	

## Art. 5

1. *L'assistito nel sospetto diagnostico di una malattia rara è indirizzato ai centri competenti in grado di garantire la diagnosi della specifica malattia o del gruppo di malattie.*

2. I presidi della rete assicurano l'erogazione, in regime di esenzione dalla partecipazione al costo, delle prestazioni finalizzate alla diagnosi (*indici del ferro: sideremia, transferrina e ferritina; analisi delle mutazioni del gene HFE*) e, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, le indagini genetiche sui familiari dell'assistito (*analisi delle mutazioni del gene*

*HFE*). I relativi oneri sono a totale carico dell'azienda unità sanitaria locale di residenza dell'assistito.

4. L'assistito cui sia stata accertata da un presidio della Rete una malattia rara (*inclusa nella tabella sopra riportata*) può chiedere il riconoscimento del diritto all'esenzione alla ASL di residenza, allegando la certificazione rilasciata dal Presidio stesso.

*(Il Centro per lo studio delle malattie da sovraccarico di ferro rilascia in seguito alle analisi suddette un certificato che il paziente dovrà presentare alla ASL di residenza affinché gli venga rilasciato il documento di esenzione, il cui fac-simile*

*è riportato a fine articolo).*

## Art. 6

1. L'assistito, riconosciuto esente, ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria... efficaci ed appropriate per il trattamento (*salassoterapia, terapia ferrochelante, altro*) ed il monitoraggio della malattia (*periodici controlli ematochimici, ecografia, ...*) dalla quale è affetto, per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

2. Gli assistiti esenti... sono altresì esentati dalla partecipazione al costo delle prestazioni necessarie per l'inclusione nelle liste di attesa per il trapianto.

### FAC-SIMILE DELLA RICHIESTA DI ESENZIONE

Si certifica che il/la Sig./Sig.ra \_\_\_\_\_ è affetto/a da Emocromatosi ereditaria, malattia che rientra nell'elenco delle Malattie rare (DL 124 del 24-4-1998), codice di esenzione RCG100, e quindi esente per le prestazioni inerenti la patologia (D. 18-5-2001 n. 279).

Il Presidente

Monza, 21 Settembre 2001

**Oggetto: 1° Bando 2001 per progetti di utilità sociale**  
**Vostro progetto: "Studio prevalenza genetica emocromatosi"**  
**Contributo complessivo deliberato di Lire 25.000.000**

Sono lieto di confermare, come anticipato verbalmente, che il Consiglio di Amministrazione della Fondazione, nella sua seduta del 04/09/01 ha deciso di comprendere il Vostro progetto fra quelli meritevoli di un contributo.

Il progetto dovrà suscitare donazioni specificatamente ad esso destinate pari almeno alla somma richiesta alla Fondazione, con le modalità e nei limiti previsti dal Bando.

L'atto ufficiale, per il quale è richiesta la Vostra presenza, è previsto in occasione del convegno del 05/10/2001 che si terrà presso la sala comunale di Seregno alle ore 18 00.

Gli uffici della Fondazione sono a Vostra disposizione per ogni altro chiarimento e per quanto possa essere utile per il proficuo svolgimento dell'operazione.

Colgo l'occasione per porgere i miei migliori saluti ed auguri per la Vostra attività.



Dott. Mario Zanone Poma

Spett.le Associazione  
STUDIO DELL'EMOCROMATOSI  
Via Domizetti 106  
20052 MONZA

PIAZZA CAMBIAGHI 9 - C. O. CAMERA DI COMMERCIO - 20052 MONZA (MI) - TEL. 039 2807570 FAX 039 3908599 - COD. FISC. 94582420157  
[www.fondazionemonzabrianza.org](http://www.fondazionemonzabrianza.org) - [info@fondazionemonzabrianza.org](mailto:info@fondazionemonzabrianza.org)

## Studio di frequenza dell'Emocromatosi in Brianza: verso un possibile screening della popolazione

### Premesse e motivazioni da cui trae origine il progetto:

1. L'emocromatosi è una malattia ereditaria autosomica recessiva che conduce allo sviluppo di un marcato sovraccarico di ferro e di gravi danni a carico di organi e tessuti (cirrosi epatica, diabete, ipogonadismo, cardiopatia, artropatia) fino alla morte, in genere per tumore epatico o scompenso cardiaco.

2. L'emocromatosi è una malattia completamente prevenibile se diagnosticata precocemente. La terapia, che si basa sulla rimozione periodica di sangue (salsassi), previene le complicanze e conferisce ai malati una normale aspettativa di vita. Alcuni centri trasfusionali accettano il sangue di pazienti con emocromatosi come donatori.

3. Nel 1996 è stato identificato il gene dell'emocromatosi (*HFE*) e le due mutazioni più comuni, denominate C282Y e H63D che spiegano circa l'80% dei casi

di emocromatosi in Italia.

4. La malattia è molto frequente nelle popolazioni di origine nord-europea (da un caso su 100 abitanti in Irlanda ad 1 su 350 in Bretagna) per la presumibile origine Celtica o proto-Celtica della mutazione C282Y, la mutazione più comune nell'emocromatosi e la più severa.

5. L'elevata frequenza della malattia e l'attuale disponibilità di test biochimici e genetici affidabili per la diagnosi, rende attraente l'ipotesi di uno screening per l'emocromatosi. Il test molecolare permette la diagnosi in fase precoce e la possibilità di prevenire, con una terapia precoce, le gravi complicanze della malattia.

6. In Italia, i dati disponibili sulla frequenza delle mutazioni *HFE* nella popolazione sono scarse.

Esiste un'enorme differenza nella frequenza della malattia in funzione dell'origine geografica: molto più elevata al

nord e meno frequente al sud. Ciò è congruente con l'ipotesi che la mutazione C282Y abbia un'origine celtica.

7. La Brianza, come buona parte del nord Italia, è un'area di insediamento celtico (Gallia Cisalpina) e quindi potenzialmente ad alta frequenza di malattia. Studi precedenti alla scoperta del gene *HFE* avevano stimato una frequenza della malattia non molto diversa da quella delle popolazioni nord-europee, pari ad 1 caso affetto su 500, con una prevalenza del soggetto portatore sano pari a quasi uno su 10 abitanti.

8. Nell'area brianzola è stata identificata, in alcuni pazienti affetti da emocromatosi, una nuova mutazione (definita W169X) responsabile della completa distruzione della funzione della proteina *HFE*. È probabile che questa mutazione sia originaria di quest'area e che possa essersi diffusa a seguito di un cosiddetto «effetto fondatore». La frequenza di questa nuova mutazione nella popolazione è ignota.

### Obiettivi:

1. Definire la frequenza delle mutazioni note del gene *HFE*: C282Y, H63D, S65C e W169X, recentemente identificata proprio nell'area brianzola, in una popolazione di donatori sani afferenti ai Centri trasfusionali di Monza e Merate.
2. Valutare le correlazioni genotipo-fenotipo nei soggetti portatori di una o più mutazioni.

### Benefici scientifici:

La conoscenza dei dati di frequenza delle mutazioni del gene *HFE* nella nostra area e delle correlazioni genotipo-fenotipo è di sicuro rilievo per definire:

1. le strategie di screening per l'emocromatosi nell'area della Brianza (la prevalenza della malattia è uno dei fattori più importanti che definiscono il rapporto costo/beneficio dei programmi di screening).
2. le strategie di prevenzione secondaria delle complicanze correlate all'emocromatosi (diagnosi precoce).

### Benefici socio-economici:

Al di là degli evidenti aspetti etici correlati all'identificazione precoce della malattia prima della comparsa delle complicanze cliniche vi sono anche ricadute più strettamente economiche:

1. Riduzione dei costi medici.
2. Allungamento della vita produttiva.

### Altri benefici:

1. L'identificazione di un caso indice spinge allo screening intrafamiliare con la possibile identificazione di altri casi affetti.
2. La diagnosi di emocromatosi in soggetti asintomatici identifica possibili nuovi donatori di sangue.

Lo stesso articolo è stato pubblicato sul «Giornale di Monza» e su «Il Cittadino».

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite e-mail alla nostra Associazione e le relative risposte fornite dallo staff medico guidato dal dr. A. Piperno

**D.:** Ho 39 anni e da due anni e mezzo ho scoperto di essere affetto da emocromatosi. Due anni e mezzo fa mi sono sottoposto a biopsia epatica e non risultava alcun danno al fegato, ho effettuato anche i controlli di routine al pancreas ed al cuore ed era tutto ok. La ferritina, all'epoca della scoperta, era di 700 ng/ml. Adesso, dopo due anni e mezzo di salassi, i miei valori, aggiornati al 26 gennaio 2001, sono: ferritina 11; ast 20; alt 31; sideremia 29; fetoproteina 1.

Da una ecografia addominale datata 24 aprile 2001 si evince: fegato ed ecostruttura omogenea e di normali dimensioni, colecisti e vie biliari nei limiti, vena porta 12 mm, vena splenica 10 mm in insp., 6 mm in espiraz., milza 12 cm, pancreas di forma e volume normali.

Gradirei avere un Vostro parere circa la mia situazione e conoscere le mie aspettative, qualità di vita, in rapporto ai rischi da questa patologia, fermo restando l'assoluto impegno a rispettare la terapia (salassi, dieta, vitamina E, ecc.). Avendo due figli (2,5 e 5 anni) ho provveduto a fare effettuare la ricerca genetica a quello maggiore ed è risultato portatore sano (quindi non ha la malattia). Volevo sapere se quella di portatore sano è una condizione definitiva o se è possibile che il bambino sviluppi da adulto la malattia.

**R.:** Attualmente i suoi valori sembrano indicare uno stato di carenza di ferro latente per cui sarebbe giustificato rallentare il ritmo dei salassi per mantenere un valore di ferritina attorno ai 50 ng/ml e una saturazione della transferrina sotto il 45%. Non avendo dei danni d'organo, le sue aspettative di vita, mantenendo i livelli di ferro nella norma, sono identiche a qualunque altra persona.

Nella sua condizione attuale lei non ha alcun rischio di sviluppare complicanze correlate alla malattia a parte l'artropatia emocromatosa che ha un comportamento un po' bizzarro e non sempre correlato alla quantità di ferro accumulato. È tuttavia difficile che si possa sviluppare una forma importante e quindi mi sento di poterla tranquillizzare in merito. Non sono necessarie grandi restrizioni dietetiche, anche se è consigliabile una scelta alimentare con un contenuto ridotto di carne.

Per quanto riguarda i figli, essi sono portatori obbligati. Lo stato di portatore non conduce allo sviluppo della malattia. È importante tuttavia eseguire gli esami del ferro (sideremia, transferrina e ferritina) ed eventualmente l'analisi genetica perché esistono anche delle altre mutazioni meno gravi (per esempio la mutazione H63D) ma più frequenti di cui potrebbe, per esempio, essere portatrice sua moglie. In questo caso potrebbe esistere un rischio di sviluppare un sovraccarico di ferro con il procedere dell'età.

**D.:** Mi hanno diagnosticato un'emocromatosi ereditaria. Ho iniziato a sottopormi ai salassi con una cadenza quindicinale (350 grammi per volta). Dopo quattro salassi il livello di ferritina è aumentato anziché diminuire, attestandosi su 1980. Poiché dopo l'ultimo salasso ho avuto un malessere piuttosto forte, la dottoressa che segue i pazienti affetti da questa malattia mi ha consigliato di ricorrere alla terapia chelante. Che cosa ne pensate?

**R.:** La terapia chelante ha un'efficacia molto minore della salassoterapia ed è molto più complessa da eseguire e fastidiosa per il paziente; se non esistono controindicazioni ai salassi, non c'è ragione per utilizzarla.

Non ci si può attendere un calo significativo della ferritina dopo 4 salassi, tanto più se sottodosati come quantità (per un uomo adulto dovrebbe essere almeno 400 ml) e frequenza (dovrebbe essere settimanale), considerando i livelli di ferritina così alti. Piuttosto proprio per i valori elevati di ferritina è importante sapere se sono state eseguite tutte le indagini volte a riconoscere le complicanze della malattia: biopsia epatica per il rischio di cirrosi, ecocardiografia per il rischio di danno cardiologico, profilo glicemico per il rischio diabete, test endocrini per il rischio ipogonadismo, radiografie e mineralometria per il rischio artropatia e osteoporosi. Prima di sottoporsi a salassoterapia è importante avere un quadro complessivo della situazione per decidere la terapia e le sue modalità.

I salassi sono veramente controindicati solo in caso di cardiopatia, anemia o grave danno epatico.

## Ora parliamo di soldi...

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti nel periodo da maggio a novembre 2001 dai signori: Camesasca Renato, Monza Boga Giovanni, Milano Russo Ermanno, Barletta Viscardi Giulio, Camparada Ballabio Luigi, Giussano Malegori Cristiano, Monza Lostrangio Antonio, Monza Paolo Crosalenz, Ornavasso Panzeri Enrico, Veduggio Panzeri Carlo, Monza Pozzi Luigi, Novara Meroni Giovanni, Cinisello B. Motta Eugenia, Milano Perego Adalberto, Monza Allievi Vincenzo, Monza Brivio Mario, Monza Villa Vincenzo, Burago Molgora Maggi Alberto, Villasanta Venturini Piera, Ciserano Banterla Sandra, Albiate Cazzaniga Luisa, Sovico

Furillo Vincenzo, Monza Brigatti Renato, Cassago Perego Adalberto, Monza Bonicelli Angela, Monza Pennati Lorenzo, Basiglio Secches F./Biagiotti, Grosseto Galbiati Pietro, Lissone Ferrandi Gianpiero, Villadossola Zavaglia Vincenzo, Bresso Soldano Giuseppe, Monza Magni Ettore, Cernusco Lombardone Venturini Piera, Ciserano Rota Luca, Cerro al Lambro Sirtori Giuseppe, Monza Regazzoni Marco, Cesano Maderno Regazzoni Leonardo, Seveso Di Marco Edvige, Fondachello Venturini Giovanni, Brignano

Tabaro Barbara, Portogruaro Valperga Angela, Sesto S. Giovanni Quaranta Claudio, Zanica Casati Antonio, Verano B. Bellotti Ezio, Cabiate Ranzani S./Ceri S., Corbetta Fumagalli Cesare, Casatenovo Beretta Giampietro, Saronno Maroni Guido, Introbio Sirtori Concetta, Carate B. Altobelli Ida, Mariano C. se Molteni G. Vittorio, Seregno Viscardi Giulio, Camparada Perego Adalberto, Monza Sirtori Giuseppe, Monza Beretta Silvano, Milano Venturini Piera, Ciserano Camesasca Renato, Monza

Latini Gabriella, Latina Bossi Paolo, Induno Olona Galimberti Antonio, Desio Ramondini Adriano, Crodo Zardoni Rodolfo, Triuggio Atella Massimo Gf., Saltrio Ello Chiafalà, Cirié

**L'ASSOCIAZIONE RINGRAZIA  
IL NUMEROSO GRUPPO  
DI AMICI DI GROSSETO  
PER IL LORO INCORAGGIANTE CONTRIBUTO.**

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