

## L'emocromatosi nel 2002

Riprendiamo in maggior dettaglio i criteri per la diagnosi di emocromatosi aggiornati alle attuali conoscenze, già presentati in forma succinta nel precedente numero del notiziario. Queste informazioni andranno a far parte di un opuscolo dal titolo «Linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'emocromatosi» edito ad opera dell'Associazione e che sarà disponibile tra qualche mese.

### Diagnosi

**Test biochimici.** La saturazione della transferrina è l'esame di 1° livello per l'emocromatosi di tipo 1, 2 e 3. È semplice, poco costoso e sensibile: il limite prescelto sulla base dei dati disponibili in letteratura è 45%. La ferritina sierica misura l'entità del sovraccarico di ferro: viene considerato patologico (cioè espressione di un possibile sovraccarico di ferro) un valore  $>200 \mu\text{g/L}$  nella donna e  $>300 \mu\text{g/L}$  nell'uomo; tuttavia i valori limite della ferritina variano in funzione dell'età e del sesso dell'individuo in esame, in particolare nella donna in età fertile o nell'infanzia (tabella 2). Se il sovraccarico di ferro è in fase iniziale, la ferritina può essere normale. Nel caso di ferritina elevata (in presenza di una saturazione della transferrina normale), vanno escluse tutte le cause che possono determinare un incremento aspecifico della ferritina (non correlato all'entità dei depositi di ferro). Queste condizioni sono riportate nella tabella 3. In due forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinato, la percentuale di saturazione è sempre (aceruloplasminemia) o spesso (emocromatosi di tipo 4) normale. In questi casi è la ferritina il primo indice dello stato del ferro ad aumentare. La ferritina sierica inoltre ha valore predittivo sulla possibile esistenza di un danno epatico. Un valore  $>1000 \mu\text{g/L}$  si accompagna ad un alto rischio di fibrosi o cirrosi nell'emocromatosi e nelle malattie da sovraccarico di ferro. Questo valore limite va comunque valutato criticamente e richiede un'attenta valutazione individuale. Infatti, una storia di elevato introito alcolico o la coesistenza di altre malattie epatiche croniche (virali, autoimmuni, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, ...) può facilitare lo sviluppo di un danno epatico grave anche con valori di ferritina inferiori al limite prescelto. Analogamente, la presenza di transaminasi elevate deve suggerire, indipendentemente dai valori di ferritina, un atteggiamento prudente e l'esecuzione di accertamenti (compresa eventualmente la biopsia epatica) prima di escludere l'esistenza di un

danno epatico cronico (vedi *Biopsia epatica*). Questo comportamento è determinato dall'elevato rischio di sviluppo di epatocarcinoma nei pazienti con emocromatosi e fibrosi severa o cirrosi, anche se trattati.

**Test genetici.** Il 2° livello d'indagine prevede l'analisi molecolare del gene HFE ed in particolare della mutazione C282Y e l'esecuzione di alcuni esami necessari per orientarsi nel mondo delle malattie da sovraccarico di ferro (vedi tabella 1 pubblicata nel precedente numero del notiziario). La mutazione C282Y è la mutazione più frequente nell'emocromatosi, presente in omozigosi nell'80-100% dei casi nelle popolazioni nord europee, ma solo nel 65% in Italia. Nei soggetti eterozigoti e negativi per la mutazione C282Y dovranno essere analizzate le altre mutazioni: H63D, S65C, e altre più rare, alcune delle quali (E168X, W169X) hanno in Italia delle specifiche distribuzioni geografiche. Attualmente esistono in commercio test per identificare alcune o tutte le mutazioni HFE descritte in letteratura. È necessaria un'analisi dei costi per stabilire l'utilità di eseguire un unico test onnicomprensivo rispetto all'esecuzione di un'analisi in sequenza (partendo dalla mutazione C282Y e aggiungendo via via le altre mutazioni nei casi con genotipo incompleto). L'analisi di tutte le mutazioni del gene HFE conferma la diagnosi nell'80% circa dei casi in Italia. La possibilità di identificare mutazioni del gene del TfR2 (emocromatosi tipo 3) o della ferroportina (emocromatosi tipo 4) dipenderà dallo sviluppo di test diagnostici adeguati. Un possibile problema è rappresentato dal fatto che le mutazioni oggi identificate sono rare e private (una per ciascun nucleo familiare) e richiedono quindi lo screening mutazionale di tutto il gene (analisi di sequenza dell'intero gene, esame lungo e laborioso). Nell'emocromatosi giovanile (tipo 2) al momento non esiste possibilità di diagnosi genetica. Il test genetico può condurre, soprattutto durante gli screening famigliari, all'identificazione di soggetti geneticamente a rischio, ma con valori di ferritina nella norma per età e sesso. È stato valutato, per esempio, che circa il 30% delle donne con genotipo omozigote C282Y non presenta segni significativi di sovraccarico di ferro. In questi casi le scelte, anche terapeutiche, sono determinate dai livelli degli indici dello stato del ferro e non dallo status genetico.

**Biopsia epatica.** Nei casi non definiti dal punto di vista genetico o con valori di

ferritina elevati ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) o con alterazione degli indici di integrità epatica (transaminasi) è necessario ricorrere alla *biopsia epatica*. Nei casi non definiti dal punto di vista genetico (emocromatosi non-HFE), la biopsia epatica diventa elemento diagnostico determinante perché permette di definire la reale entità del sovraccarico di ferro con due modalità: 1) indice di Deugnier e 2) dosaggio della concentrazione del ferro intraepatico (HIC). L'indice di Deugnier è una misurazione semiquantitativa specifica che oltre a definire l'entità del sovraccarico, dà informazioni insostituibili sulla distribuzione cellulare e lobulare del ferro del fegato, essenziale per stabilire un'ipotesi diagnostica della forma di emocromatosi in esame (accumulo prevalentemente reticoloendoteliale o parenchimale, per esempio). Il dosaggio della concentrazione del ferro intraepatico dà una misura puramente quantitativa e permette la determinazione dell'indice epatico del ferro (HII: HIC ( $\mu\text{mol/g}$ )/età (anni)). Questo indice è stato di grande utilità prima della scoperta del gene HFE, per distinguere le forme di emocromatosi vera dalle forme spurie di sovraccarico di ferro (per esempio quelle associate ad epatopatia alcolica o virale). Un HII maggiore od uguale a 2 veniva considerato indicativo di emocromatosi. Il valore di questo limite nelle forme di emocromatosi non-HFE è attualmente tutto da stabilire, esso tuttavia indica l'esistenza di un sovraccarico di ferro significativo e tende ad escludere una serie di condizioni acquisite di modesto accumulo. Nei casi geneticamente definiti la biopsia epatica ha solo valore prognostico poiché permette di definire l'esistenza di una fibrosi o cirrosi epatica e quindi di stabilire le modalità del follow-up.

**SQUID e Risonanza Magnetica.** Lo SQUID è un esame non invasivo che permette di stabilire in modo preciso paragonabile alla biopsia epatica, l'entità del sovraccarico di ferro. Con la scoperta del gene HFE, l'utilità dell'esame è, a nostro avviso, limitato alla diagnosi dei casi di sospetta emocromatosi non-HFE in cui non sia possibile eseguire la biopsia epatica che rimane in questi casi l'esame principe. Attualmente lo SQUID è eseguibile solo presso l'Ospedale S. Anna di Torino.

La Risonanza magnetica ha le stesse indicazioni dello SQUID ma è meno precisa nella definizione dell'entità dell'accumulo di ferro.

**Tabella 2. Valori limite di normalità della ferritina sierica (in relazione all'età e al sesso dell'individuo).**  
Un valore <12 µg/L è l'espressione di una carenza dei depositi.

	Maschi	Femmine
Neonati fino a 6 mesi	fino a 40 µg/L	fino a 40 µg/L
Lattanti fino ad 1 anno	fino a 80 µg/L	fino a 80 µg/L
Bambini età fino a 10 anni	fino a 55 µg/L	fino a 55 µg/L
Ragazzi età 10-19 anni	fino a 100 µg/L	fino a 40 µg/L
Adulti fino a 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 100 µg/L
Adulti oltre i 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 200 µg/L

**Tabella 3. Cause di aumento di ferritina sierica sproporzionato al reale deposito di ferro**

Cause	Commenti
Stati infettivi, infiammatori acuti e cronici	La ferritina è una proteina di «fase acuta». Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Neoplasie	Particolarmente alti i valori di ferritina nei tumori ematologici. Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Sindrome iperferritinemia-cataratta ereditaria	Malattia autosomica dominante da alterata regolazione della sintesi di L-ferritina. È presente una cataratta precoce (prima dei 50 anni) nel malato e, quasi sempre, nella famiglia; la diagnosi viene stabilita con l'analisi di sequenza della regione IRE (iron regulatory element) del gene della L-ferritina.
Abuso alcolico	L'alcool stimola la sintesi di ferritina e danneggia le cellule epatiche. Ricontrollare i valori dopo periodo di astensione.
Necrosi tissutale soprattutto epatocellulare (epatiti acute e croniche virali, tossiche o metaboliche)*	La necrosi libera la ferritina contenuta nelle cellule. Sono presenti altri indici di necrosi cellulare alterati.

\* In queste condizioni è frequente l'esistenza di un reale sovraccarico di ferro di entità generalmente da lieve a moderata (vedi tabella 1 e 2), che per essere valutato con certezza richiede spesso l'esecuzione della biopsia epatica proprio perché gli indici biochimici dello stato del ferro tendono a sovrastimarli. È comunque consigliabile un controllo degli indici del ferro dopo astensione assoluta dagli alcolici per almeno tre mesi e, nel caso esistano degli indici metabolici alterati (glicemia, trigliceridemia, obesità), dopo il ripristino dell'equilibrio metabolico e dopo calo ponderale.

**Renditi disponibile  
per le iniziative dell'Associazione.  
Telefona allo 039 2333220  
al mercoledì mattina  
ore 10-12  
(risponde il signor Donati),  
oppure tutte le mattine  
allo 039 2333622  
(risponde la dott.ssa Arosio)**

<b>+Fe</b>	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 Rizzo
Coordinatore di Redazione	Aldo Rissi
Segreteria	Antonietta Bar
Grafica	Aldo Parona
Stampa	Tipografia C. Verga snc Via Don Venanzio Cutri, 7 Maschero

# Assemblea generale della Associazione

## 8 giugno 2002

Il giorno 8 giugno 2002, in seconda convocazione, alle ore 17,30 si è riunita presso l'aula A di Villa Serena l'Assemblea generale dell'Associazione per lo studio dell'emocromatosi «Onlus».

A norma del vigente statuto l'Assemblea è presieduta dal dott. Alberto Piperno, segretario della stessa viene nominato Pierluigi Malegori, moderatore il signor Luigi Paravano.

Il Presidente, constata la validità dell'Assemblea a deliberare in quanto regolarmente costituita a norma dell'art. 15 dello Statuto, passa alla presentazione e discussione degli argomenti posti all'ordine del giorno.

Vengono illustrate le attività svolte nel corso dell'anno 2001, sottolineando l'importanza del notiziario della Associazione, la promozione «Un uovo per la ricerca», l'efficacia del sito www.emocromatosi. Si richiede maggiore collaborazione da parte di tutti i soci.

Presentato il bilancio chiuso al 31.12.2001 con tutte le informative sulle singole voci: attività, passività e conto economico.

Ampia relazione sul progetto «1° Bando 2001 per soggetti di utilità sociale» dal titolo *Studio di prevalenza genica dell'e-*

*mocromatosi nell'area della Brianza: verso un possibile screening della popolazione promosso e finanziato dalla Fondazione della comunità di Monza e Brianza Onlus. Progetto ultimato.*

Eletti per il Consiglio Direttivo:

dott. Alberto Piperno  
Signora Antonietta Bon  
Signor Giuliano Braghetto  
Signor Angelo Donati  
Signor Pierluigi Malegori  
Signor Luigi Paravano  
Signor Antonio Tamborrino.

L'Assemblea, dopo breve discussione, delibera di approvare all'unanimità il bilancio al 31.12.2001, così come riportato a lato.

Nel corso dell'Assemblea passando alla trattazione dell'ordine del giorno, il segretario dà lettura del bilancio al 31.12.2001 redatto in osservanza ai seguenti principi generali:

- valutazione delle voci nella prospettiva della continuità dell'attività
- indicazione degli avanzi di gestione realizzati alla data di chiusura dell'esercizio
- criteri di valutazione non modificati rispetto a quelli adottati nei precedenti esercizi
- valori di bilancio dell'esercizio in cor-

so perfettamente compatibili con quelli delle voci del bilancio dell'esercizio precedente.

Il segretario formula ai presenti ampi chiarimenti delle voci di attività e passività, iscritti in bilancio per il loro effettivo importo e, per completezza espositiva, illustra le voci più significative del conto economico.

### COSTI

Materiale informativo: «Notizie Siderali»; il giornale con scadenza trimestrale che si propone di informare periodicamente i soci e non sulle diverse attività dell'Associazione.

La parte scientifica, scritta con rara perizia, evidenzia le particolarità delle varie patologie; quella [www.emocromatosi](http://www.emocromatosi), con domande e risposte, espone i più disparati problemi del sovraccarico di ferro.

Diversi: spese sostenute per le ricerche eseguite da CRIBI, centro di ricerca interdipartimentale per le biotecnologie innovative dell'Università di Padova.

Borsa di studio elargita alla dottoressa Laura Fossati.

### RICAVI E PROVENTI

Versamento soci: bonifici postali, bancari e per cassa dei 160 soci effettivi sui 350 virtuali. Si auspica un maggiore introito.

Versamento sostenitori: difficile trovare sponsor poiché il tipo della patologia «emocromatosi» non consente riscontri a livelli economici.

Promozionali: grande successo di «Un uovo per la ricerca», fonte sicura di danaro e quindi ripetibile con maggiore partecipazione dei preposti alla vendita.

Tutto ciò ha determinato un interessante «avanzo di gestione» che ci consente di far fronte a uno degli scopi statutari: il sostegno alla attività di ricerca in modo particolare dei giovani ricercatori, medici e biologi che solitamente svolgono il loro lavoro senza alcuna remunerazione e che collaborano con affetto e entusiasmo alle attività della nostra associazione.

È certamente doveroso dar corso ad altre forme di riconoscimento, del tipo borse di studio, oppure dotazioni di attrezzature di laboratorio, poiché dalla Fondazione della Comunità di Monza e Brianza abbiamo ricevuto il compenso deliberato a suo tempo in relazione al progetto «Studio prevalenza genica emocromatosi» 1° bando 2001 progetto di utilità sociale.

Un lavoro di ricerca di grande professionalità e spessore tecnico-scientifico, condotto e portato a termine dallo staff del dott. Alberto Piperno a nome della nostra Associazione.

Agli esecutori il più caloroso ringraziamento.

### BILANCIO CONSUNTIVO AL 31.12.2001

Situazione patrimoniale	Bilancio consuntivo in Lire	Bilancio consuntivo in Euro	Situazione al 31.5.2002
<b>ATTIVO</b>			
Cassa contanti	7.500	3,87	26,87
Cariplo	11.204.631	5.786,71	21.604,45
Banca Lissone Credito Cooperativo	19.362.700	10.000,00	10.000,00
c/c postale	27.800.307	14.357,66	18.282,82
Macchine elettroniche	3.718.800	1.920,60	1.920,60
<b>Totale attivo</b>	<b>62.093.938</b>	<b>32.068,84</b>	<b>51.834,74</b>

<b>PASSIVO</b>			
Debiti diversi	1.449.780	748,75	—
Fondo ammortamenti	933.750	482,24	482,24
Avanzo di gestione precedente	33.788.877	17.450,50	30.837,85
Avanzo di gestione	25.921.531	13.387,35	20.514,65
<b>Totale passivo</b>	<b>62.093.938</b>	<b>32.068,84</b>	<b>51.834,74</b>

### Conto economico

COSTI			
Ammortamenti	311.250	160,75	—
Spese postali	1.431.000	739,05	410,00
Materiale informativo	4.296.000	2.218,70	1.117,20
Spese bancarie	59.000	30,47	3,74
Affitto+riscaldamento	362.747	187,34	—
Diversi	8.157.080	4.212,78	8.301,78
Cancelleria e stampati	34.100	17,61	150,00
Spese c/c postale	83.290	43,02	26,60
<b>Totale costi</b>	<b>14.734.467</b>	<b>7.609,72</b>	<b>10.009,32</b>
Avanzo di gestione	25.921.531	13.387,35	20.514,65
<b>Totali</b>	<b>40.655.998</b>	<b>20.997,07</b>	<b>30.523,97</b>

RICAVI E PROVENTI			
Versamento soci	16.757.627	8.654,59	3.986,69
Versamento sostenitori	2.260.000	1.167,19	—
Promozionale	21.334.220	11.018,21	26.537,28
Interessi attivi banca	10.121	5,23	—
Interessi attivi di c/c	213.030	110,02	—
Sopravvenienze attive	81.000	41,83	—
<b>Totale ricavi e proventi</b>	<b>40.655.998</b>	<b>20.997,07</b>	<b>30.523,97</b>

## Amarcord da 10 (HP)... e lode!

**M**etti una sera di Aprile, una delle prime tiepide serate primaverili che invogliano ad uscire. Metti di essere un appassionato di «buona musica» o, come dicono gli yankees, «golden oldies». Metti pure, se vuoi, il piacere di unire a queste premesse la possibilità di fare un piccolo gesto di beneficenza. Ebbene, se metti tutte queste cose insieme, ottieni solo vagamente un'idea dello spettacolo che si è tenuto al Teatro S. Luigi di Concorezzo.

La magia si è ripetuta ancora una volta, come sempre oramai: basta che qualcuno, in spiaggia o sull'autobus, in macchina o per strada, cominci a fischiettare una qualsiasi delle immortali canzoni di Lucio Battisti, ed ecco che subito il vicino lo segue, e un altro ancora e così via quasi all'infinito, come un virus benigno che si trasmette senza sosta.

Il virus ha felicemente contagiato tutti gli entusiasti spettatori dello Show del gruppo musicale 10HP che, come suggerisce il nome, si sono specializzati nel proporre tutte le più famose «cover» del grande Lucio.

Non saremo certo noi a voler discettare della fortunata collaborazione tra Mogol e Battisti: crediamo che tutto sia ormai già stato detto a proposito.

Ci limitiamo a sottolineare come il tempo scivoli su queste canzoni con assoluta magnanimità, lasciandole sempre fresche ed attuali nonostante mode e tendenze del momento.

È sempre più raro vedere persone di generazioni, anche molto distanti tra loro, provare le stesse «emozioni» (sic!) dinanzi a liriche che, in alcuni casi, risalgono agli anni 60.

Lo spettacolo è stato di buon livello, dove per buono si intende la media tra la parte musicale (ottima) e quella vocale (sufficiente). Per la verità, il luogo non era il massimo in fatto di acustica e diffusione omogenea del suono, e sappiamo bene tutti quanta fatica si faccia ad avere posto alla Carnegie Hall... ma tant'è.

Scherzi a parte, l'eccezionale partecipazione di pubblico non può che essere di buon auspicio per la ripetizione di eventi di questo genere. La performance dei

10HP è comunque sempre stata coinvolgente, a testimonianza di un ottimo «feeling» subito instauratosi col pubblico. Ne sia ulteriore testimonianza la frequente richiesta di «bis» che, a volerli accontentare tutti, ci avrebbe sicuramente portato a pernottare a Concorezzo.

Infine, un grande successo, quindi. Successo per i 10HP, successo per l'Associazione Fe+, successo (ma questo si sapeva) per Battisti e Mogol: due artisti che hanno avuto la sola «colpa» di essere italiani e di scrivere quindi per un pubblico limitato.

Fossero stati americani, sarebbero tutt'oggi celebrati come uno dei più grandi sodalizi della musica mondiale, a livello di un Gerswin, un Sinatra, un Dylan.

Ma noi ce li teniamo volentieri così come sono, con la possibilità per noi tutti di canticchiare i motivi di canzoni che hanno segnato, chi più, chi meno, alcuni passaggi fondamentali delle nostre vite.

*Claudio Mariani*

## Dedicato ad Anna\*

**IO VEDO ANNA E ANNA ODE VOI**  
Cos'è questa? Una minaccia? Un monito, un'affermazione perentoria e un poco sibillina? E poi chi è questa Anna che ascolta senza vedere e viene vista senza essere ascoltata? Una Mata Hari un po' subdola e infida o una ingenua vittima di una manovra sleale? Facciamo un passo avanti nella conoscenza di questa enigmatica creatura:

### ANNA CALÒ LA CANNA

Dal che si evince trattarsi verosimilmente di una appassionata di pesca sportiva. Ancorché, forse, di una viziosa avvezza all'uso di sostanze stupefacenti, esausta dopo la sua ultima fumata.

Tranquilli, niente di tutto ciò. È solo uno scherzo da enigmisti. Il fatto è che siamo nel 2002, anno palindromo per eccellenza. Palindromo, cioè riflesso, che si può leggere indifferentemente da destra a sinistra e viceversa (provateci!). E così Anna può calare la canna a destra e a sinistra (preferisco immaginarla pescatrice) e può essere vista ed ascoltata da destra a sinistra e da sinistra a destra senza cambiare nulla. Un gioco enigmistico, insomma, uno dei tanti di cui è ricca la

nostra bella lingua.

E se vogliamo fare un breve excursus nel mondo dei cambi di iniziale, coi tempi che corrono è meglio avere un Polpo in Panna (anche se l'accostamento culinario è un po' azzardato) piuttosto che un Colpo in Canna. E che dire dei cambi di consonante: «Tenere le brache calate» è sicuramente Cosa da Politici, ma è anche inoppugnabilmente Posa da Colitici.

Taglia e incolla:

Alice è fedele, ma Adele è felice (chi è più nel giusto?)

Ubaldo è certo, ma Uberto è caldo (chi avrà maggior successo?)

Ivana è insonne e Ivonne è insana (due bei problemi!!)

2002: Anna nuova (rieccola) Vito nuovo.

Del resto il buon Aristotele nella sua Poetica diceva (più o meno): La natura dell'enigma è questa: dire cose reali congiungendo cose impossibili.

Quel conto è caro - Quel canto è coro!

La figlia del morto - La foglia del mirto.

Assenza di mente - Essenza di menta.

Rimarrà a qualcuno dei più attenti lettori

un dubbio: cosa c'entra tutto questo con il nostro Notiziario, con la nostra Associazione e con il ferro in genere? Beh, provate voi a fare una frase palindroma con parole come emocromatosi, ferritina, transferrina, emoglobina e altri rompicapo del genere. Io ho solo cercato di far sorridere inserendomi con un po' di leggerezza in una materia tanto seria e importante e descritta con articoli professionalmente ineccepibili e altamente informativi. E per i più pignoli fra Voi mi congedo con una frase a mo' di sciarada.

CrisantEMO CROMATO SI è subito sciupato.

(Salvo orrori ed emissioni)

*Clara Tragni Sincich*

\* Nel senso di Anna Vergani, colonna storica dell'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro, attualmente in congedo forzato, leggermente anticipato, per la seconda maternità, a cui vanno tutti i nostri migliori auguri e ringraziamenti.

*Nel prossimo numero riprenderemo come di consuetudine la rubrica con i nomi dei sottoscrittori e lo staff medico guidato dal dott. Piperno risponderà alle domande inviate tramite e-mail alla nostra associazione.*