

## L'emocromatosi di tipo 4 da difetto del gene della ferroportina

La ferroportina 1 è un gene recentemente identificato coinvolto nel metabolismo del ferro. Esso codifica per una proteina espressa nelle cellule della mucosa assorbente dell'intestino, nei macrofagi (le cellule «spazzino») e negli epatociti. Come mostrano nella figura 1, la ferroportina regola l'uscita del ferro dalla cellula al sangue. In alcune famiglie è stata da poco descritta una nuova forma di emocromatosi ereditaria, denominata emocromatosi di tipo 4, dovuta ad un singolo difetto del gene della ferroportina 1. Questa forma di emocromatosi presenta delle caratteristiche peculiari che la distinguono dalla forma classica di emocromatosi, sia dal punto di vista genetico che clinico:

1. È una malattia autosomica dominante. Ciò significa che è sufficiente un singolo difetto genetico per esprimere la malattia e che la frequenza dei malati all'interno di una famiglia è elevata; almeno uno dei due genitori è affetto dalla malattia ed i figli hanno una probabilità pari al 50% di essere malati.
2. Il sovraccarico di ferro coinvolge in una fase precoce le cellule del sistema reticolo-endoteliale (i macrofagi) e solo successivamente le cellule parenchimali (gli epatociti).
3. I valori di ferritina sierica (indice del ferro depositato) sono elevati, anche in maniera importante, in presenza di valori di saturazione della transferrina (ferro circolante) nella norma o poco superiori

alla norma.

Nella figura 2 è rappresentato il meccanismo mediante il quale si realizza il sovraccarico di ferro in questa nuova forma di emocromatosi. Il difettoso funzionamento della ferroportina riduce il rilascio del ferro dal macrofago al sangue causando inizialmente un accumolo di ferro macrofagico (A) e uno stato di relativa carenza di ferro nel sangue circolante (B). Ciò spinge l'organismo ad aumentare l'assorbimento del ferro a livello intestinale (C) con il conseguente sviluppo di un sovraccarico di ferro generalizzato.

Dr. Anna Vergani  
Dr. Alberto Piperno

Figura 1

Il rilascio del ferro dai depositi

La ferroportina nel macrofago normale

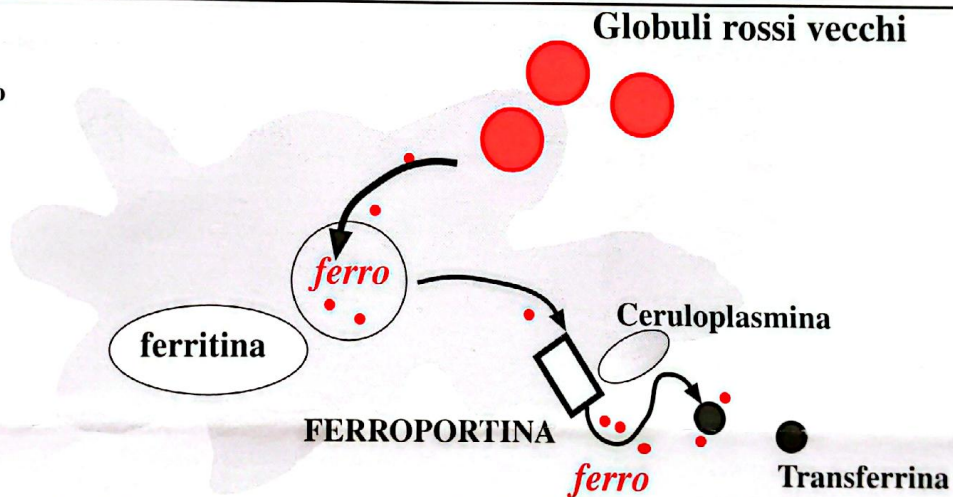
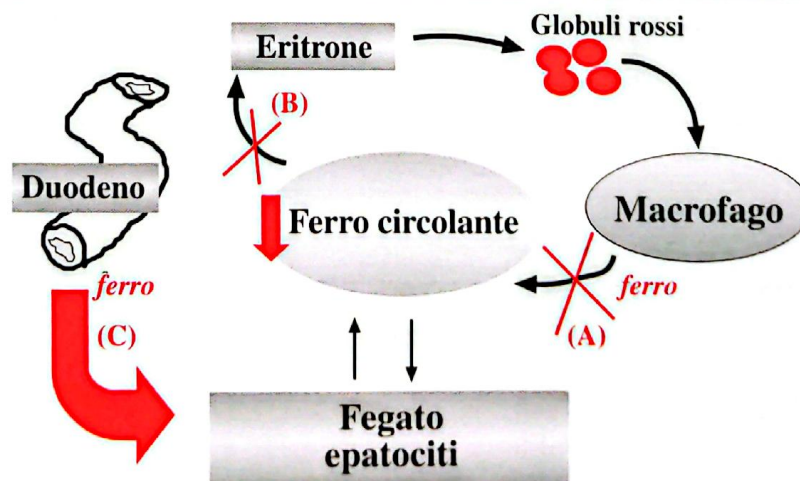


Figura 2

Metabolismo del ferro nell'emocromatosi di tipo 4



# Il sovraccarico di ferro associato alla sindrome dismetabolica: studio dei polimorfismi del gene della ferroportina

(Progetto di ricerca cofinanziato dalla Fondazione della Comunità di Monza e Brianza e dall'Associazione per lo studio dell'emocromatosi - ONLUS)

**N**egli ultimi anni è giunto all'osservazione presso il nostro Ambulatorio un numero sempre crescente di pazienti affetti da sovraccarico di ferro associato ad uno stato dismetabolico. Questi pazienti presentano diversi disordini metabolici quali sovrappeso od obesità, ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia, diabete o intolleranza glucidica ed ipertensione arteriosa. Frequentemente questi pazienti presentano inoltre una steatosi epatica (accumulo di grasso), talvolta associata ad uno stato di infiammazione del fegato che si esprime con un rialzo delle transaminasi (steatoepatite). In circa il 20-30% dei pazienti con questi disordini metabolici, la ferritina è elevata in presenza di valori di saturazione della transferrina nei limiti di norma o solo modestamente alterati. Il sovraccarico di ferro a livello epatico è di entità assai variabile, da lieve a severa, ed è di tipo misto cioè coinvolge le cellule reticolo-endoteliali che gli epatociti. I meccanismi mediante i quali si sviluppa l'accumulo di ferro in questa sindrome non sono a tutt'oggi noti. Le caratteristiche del sovraccarico di ferro di questi pazienti fanno pensare ad una ridotta capacità delle cellule epatiche di rilasciare il ferro dai macrofagi al sangue. Questa ipotesi trova supporto nell'evidenza che molti di questi pazienti, quando sottoposti alla salassoterapia, sviluppano un'anemia con bassi livelli di ferro circolante quando ancora la ferritina è normale o elevata, come se fosse difficile il rilascio del ferro dai sistemi di deposito al sangue.

Le forti analogie cliniche ed istologiche del sovraccarico di ferro osservate tra i pazienti affetti da sovraccarico di ferro associato alla sindrome dismetabolica e i pazienti affetti da emocromatosi di tipo 4 costituiscono la base teorica del nostro lavoro di ricerca. Lo scopo della ricerca attualmente in corso è di verificare la presenza, nella nostra casistica di pazienti dismetabolici (50 soggetti) ed in altrettanti soggetti sani, di eventuali lievi difetti molecolari, già descritti, a carico del gene della ferroportina 1. Questi piccoli difetti vengono chiamati polimorfismi. Il polimorfismo è un'alterazione genetica molto frequente sia nella popolazione sana che nei soggetti affetti che però non è in grado di determinare una malattia, ma può predisporre lo sviluppo. I polimorfismi studiati a carico del gene della ferroportina sono: le triplette CGG, le regioni UTR in 5' a -98 a -8 e IVS.1 -24.

I risultati della ricerca saranno pubblicati sulle riviste scientifiche e comunicati sui prossimi numeri del nostro giornale.

Dr. Anna Vergani - Dr. Sara Pelucchi



FONDAZIONE  
DELLA COMUNITÀ  
DI MONZA E BRIANZA

ONLUS

il Presidente

Monza, 24 Marzo 2003

**Oggetto: 2° Bando 2002 per progetti di utilità sociale**  
**Vostro progetto: "Analisi molecolare gene ferroportina"**  
**per un contributo complessivo deliberato di Euro 15.000,00**  
**relativo alle borse di studio**

Sono lieto di comunicarVi che il Consiglio di Amministrazione della Fondazione, nella sua seduta del 06/03/03, 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.

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 Zamone Poma

P.S. In allegato inviamo fac-simile di dichiarazione di accettazione che vorrete approntare e restituirci con la massima sollecitudine.

**Renditi disponibile  
per le iniziative  
dell'Associazione.  
Telefona allo 039 2333220  
al mercoledì mattina 10-12  
(risponde il signor Donati).**

	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 ONLUS
Direzione e Redazione	Ospedale Nuovo S. Gerardo Tel. 039-2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Romano Vasi
Segreteria	Pier Carlo Donghi
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio

# Assemblea generale della Associazione

## 7 giugno 2003

L'anno 2003, sabato 7 giugno alle ore 16 in Monza presso l'aula A di Villa Serena, si è riunita in seconda convocazione l'assemblea generale ordinaria dei soci per discutere e deliberare sul seguente ordine del giorno:

- benvenuto del presidente
- voce al laboratorio: dove va la ricerca!
- bando di concorso 2002 promosso dal-

la fondazione della Comunità di Monza e Brianza

- resoconto attività della associazione
- esame e approvazione bilancio esercizio 2002

- varie ed eventuali.

Assume la presidenza Luigi Paravano in assenza del dr. Alberto Piperno per l'ombalgia acuta (colpo della strega), «anche

i dottori si ammalano».

Il Presidente constatata la validità della assemblea, con il consenso degli intervenuti chiama Pierluigi Malegori a svolgere mansioni di segretario, il quale accetta.

Dopo il benvenuto e i canonici ringraziamenti ai presenti, anche a nome del dr. Alberto Piperno, si procede alla lettura dell'ordine del giorno.

- Voce al laboratorio: dove va la ricerca!
- Bando di concorso 2002 promosso dalla Fondazione della Comunità di Monza e Brianza.

Le dottoresse Anna Vergani e Sara Pelucchi hanno illustrato, rispettivamente, con maestria e semplicità, l'attività delle ricerche e la formulazione del bando. Le relazioni (espresse in forma analitica a pagina 1-2) hanno suscitato forte interesse fra i presenti, e stimolato diverse domande mirate, ottenendo risposte esaurienti.

- Resoconto attività della Associazione.

Le guide direttive sancite dal consiglio direttivo, quali: riunione trimestrale del consiglio, assemblea generale, serate musicali e teatrali, vendita uova pasquali, sono state tutte rispettate e con esiti positivi. L'occasione per ringraziare i soci disponibili e sollecitare una maggiore collaborazione da parte degli altri.

- Esame e approvazione bilancio esercizio 2002.

Il segretario procede alla lettura del bilancio al 31 dicembre 2002, composto dallo Stato Patrimoniale e Conto Economico, fornendo ai presenti ogni e più ampio chiarimento delle singole voci incrementate, seppure lievemente, rispetto agli anni precedenti.

L'assemblea preso atto delle esposizioni fatte, dopo esauriente discussione, all'unanimità delibera di approvare il bilancio chiuso al 31 dicembre 2002 e di destinare parte dell'avanzo di gestione e stanziamento Fondazione Comunità di Monza e Brianza, a borse di studio a beneficio delle dottoresse «ambulatorio e laboratorio» della divisione di Emocromatosi.

Null'altro essendovi da deliberare, la presente seduta viene tolta alle 17,30.

### BILANCIO CONSUNTIVO AL 31.12.2001

Situazione patrimoniale	Bilancio 31.12.2002	Variazione 31.12.2001	Situazione 31.5.2003
<b>ATTIVO</b>			
Cassa contanti	21,37	17,50	89,87
Intesa bci	12.682,35	6.895,64	27.734,96
Banca Lissone Credito Cooperativo	10.000,00		10.000,00
C/c postale	19.391,60	5.033,94	17.802,72
Macchine elettroniche	1.920,60		1.920,60
<b>Totale attivo</b>	<b>44.015,92</b>	<b>11.947,08</b>	<b>57.548,15</b>
<b>PASSIVO</b>			
Debiti diversi		-748,75	
Fondo ammortamenti	793,49	311,25	793,49
Avanzo di gestione precedente	30.837,85	13.387,35	43.222,43
Avanzo di gestione	12.384,58	-1.002,77	13.532,23
<b>Totale passivo</b>	<b>44.015,92</b>	<b>11.947,08</b>	<b>57.548,15</b>

### Conto economico

<b>COSTI</b>			
Ammortamenti	311,25	150,50	
Postali e telegrafiche	635,50	-103,55	266,50
Materiale informativo	2.400,60	181,90	1.693,20
Spese bancarie	39,56	9,09	138,78
Affitto+riscaldamento	94,00	-93,34	
Diversi	7.554,46	3.341,08	6.572,80
Cancelleria e stampati	150,00	132,99	
Spese c/c postale	77,38	34,36	32,40
Borsa di studio	11.680,27	11.680,27	1.484,82
Analisi ricerche	1.139,71	1.139,71	1.287,55
<b>Totale costi</b>	<b>24.082,73</b>	<b>16.473,01</b>	<b>11.476,05</b>
Avanzo di gestione	12.384,58	-1.002,77	13.532,23
<b>Totali</b>	<b>36.467,31</b>	<b>15.470,24</b>	<b>25.008,28</b>

### RICAVI E PROVENTI

Versamento soci	8.813,69	159,10	5.253,64
Versamento sostenitori			3.875,00
Promozionale	27.037,28	14.851,88	15.873,00
Interessi attivi banca	361,90	356,67	
Interessi attivi di c/c	253,03	143,01	6,64
Sopravvenienze attive		-41,83	
Arrotondamenti Euro	1,41	1,41	
<b>Totale ricavi e proventi</b>	<b>36.467,31</b>	<b>15.470,24</b>	<b>25.008,28</b>

## Ora parliamo di soldi...

Ringraziamo tutti i soci e non, per il loro contributo. Il sostegno consente la concretizzazione degli scopi dell'associazione. Riproponiamo come di consueto, i nominativi dei sottoscrittori. Versamenti dal 1° marzo al 20 giugno 2003.

Minotti Cesare, Meda  
Colombi in memoria Valperta A.  
Rottoli Leonardo, Bergamo  
Corbetta Claudio, Monza  
Pagliari Giuseppe, S. Cesareo  
Romani Giuliano, Badia Polesine  
Malegori Cristiano, Monza  
Opreni Andrea, Brugherio  
Romani Giulio  
Fumagalli Cesare, Casatenovo  
Castellazzi Luisa, Monza  
Monguzzi Guglielmina, Lissone  
Frigerio Renato, Seveso

Moscatelli Alessadro, Carate  
Venturini Piera, Ciserano  
Mariani Arnando, Lissone  
Pozzi Luigi, Novara  
Negri Fulvio, Brescia  
Del Zotto Vitaliano, Nova M.  
Clerici Leonella, Milano  
Castiglione M. Rosa, Busto A.  
Padula Donato, Monza  
Sirtori Giuseppe, Monza  
Ballabio Luigi, Giussano  
Ferrari Giuliana, Monza  
Venturini Giovanni, Brignano

Parravicini Luigi, Verano B.  
Brambilla Maria, Vimercate  
CPA in memoria Vitali M. Giulia  
Lavazza Gianfranco, Baceno  
Lavazza Bruno, Baceno (VB)  
Scurati Mario, Monza  
Briotti Renato, Cassago B.  
Pontiggia Livia, Seveso  
Tagliaferro Alberto, Verona  
Perego Adalberto, Monza  
Donati Donatella, Monza  
Donati Marco, Monza  
Motta Terenzio, Usmate

Arienti Renato, Muggiò  
Sirtori Giuseppe, Monza  
Brivio Mario, Monza  
Berton Sergio, Fiesole (FI)  
Manzoni Pasquale, Lecco  
Sala Paolo, Monza  
Panzeri Enrico, Veduggio  
Motta Eugenia, Milano  
Ortale Marcello, Campomorone

Riportiamo, come di consueto, alcune domande inviate al nostro indirizzo di posta elettronica, e le relative risposte fornite dallo staff medico guidato dal dr. Piperno.

### ...e adesso un po' di formule

D.: Sono un medico sportivo e purtroppo mi trovo spesso di fronte a iperferritinemie, verosimilmente da assunzione eccessiva di Fe per via endovenosa. Potrei avere la formula da voi utilizzata nel sito per ottenere la percentuale di saturazione della transferrina a partire da sideremia e transferrina? Mi sarebbe molto utile per discriminare velocemente i rarissimi (o inesistenti spero) casi patologici.

R: Il calcolo della percentuale di attuazione della transferrina varia a seconda che si abbia a disposizione la capacità ferro-legante totale (espressa in microgrammi/dl) o la transferrina come proteina (espressa in milligrammi/dl). Nel primo caso il calcolo è semplice, si tratta di dividere il valore della sideremia per la capacità ferro-legante totale:

$$\frac{\text{Sideremia (mcg/dl)}}{\text{Capacità Ferrolegante (mcg/dl)}} \times 100$$

Nel secondo caso bisogna convertire il valore della transferrina in capacità ferro-legante e quindi si deve usare un fattore di correzione che prenda in esame il peso molecolare della transferrina e il numero di atomi di ferro che ciascuna molecola di transferrina è in grado di legare (due). Sembra semplice, ma in realtà ci sono state molte discussioni in passato e ancora non c'è una totale concordanza. Comunque i lavori disponibili in letteratura (molto vecchi), suggerivano un fattore di correzione di 1,24 o 1,25 (quello adottato fino ad oggi anche da noi). Recentemente però una revisione dei calcoli ha portato alla rielaborazione del calcolo da parte dei Chimici Clinici e il fattore di correzione attualmente proposto è 1,42. Consideri che il valore limite superiore per la percentuale di saturazione è attualmente 45%.

In pratica si tratta di modificare la formula di cui sopra in questo modo:

$$\frac{\text{Sideremia (mcg/dl)}}{\text{Transferrina (mg/dl) x Fattore di correzione}} \times 100$$

### Emocromatosi e b-talassemia

D. Vorrei sapere come si cura il mio caso visto che oltre all'emocromatosi sono portatore di malattie genetiche (sindrome di Gilbert e microcitemia), dove quest'ultima va in conflitto con la salassoterapia vista la mia emoglobina bassa (11-12). Dovrei fare un salasso meno frequente ogni 20 giorni e la somministrazione di un medicinale molto costoso per stimolare il midollo osseo dopo i salassi. Devo dire che sono molto confuso ed anche preoccupato; mi potete spiegare se per il mio caso molto raro è questa la terapia da seguire?

R. Non è così rara l'associazione tra emocromatosi e trait b-talassemico in Italia. Anche il Gilbert è frequente e quindi l'associazione causale tra le varie situazioni è possibile. Sfrondiamo subito la questione Gilbert: non ha nessun significato clinico, non è una malattia e quindi non comporta alcuna attenzione particolare nel caso suo specifico. Diverso è il discorso talassemia e le terapie proponibili variano da caso a caso. Entriamo quindi nel dettaglio:

1) Diagnosi di emocromatosi: quale è l'entità del sovraccarico di ferro? Quale è il risultato dell'analisi genetica? Ci sono complicanze d'organo (cirrosi epatica, cardiopatia, ipogonadismo, o altro)? Queste nozioni sono importanti per stabilire la terapia da proporre (entità/frequenza dei salassi o terapia chelante o terapia con salassi associata all'uso di eritropoietina).

2) Costo della terapia. Se lei ha l'emocromatosi ereditaria, esiste un'esenzione per malattia rara che permette di affrontare la terapia a costo zero (è necessario proporla su una modulistica specifica).

Come vede quindi la risposta richiede un'attenta valutazione della sua situazione clinica, laboratoristica e genetica. La terapia va seguita con attenzione perché richiede possibili aggiustamenti e modifiche. Non posso quindi darle una risposta semplice, anche se posso dirle che l'associazione salassoterapia+eritropoietina è già stata eseguita con successo in casi analoghi ai suoi. Tenga presente però che in altri casi di emocromatosi con b-talassemia trait è stato possibile eseguire semplicemente la terapia con salassi senza ricorrere ad altro oppure, in altri, non è stato possibile e si è dovuta utilizzare la terapia chelante per via sottocutanea.

## 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).