

Biopsie magnetiche

Soggetti con alterazioni del metabolismo del ferro, siano esse primitive, come l'emocromatosi ereditaria e altre condizioni geneticamente determinate, o secondarie, come il sovraccarico di ferro trasfusionale o associato ad anemie diseritropoietiche, possono andare incontro allo sviluppo di un sovraccarico di ferro potenzialmente letale. In queste condizioni il ferro si accumula progressivamente in vari organi e tessuti come fegato, cuore, pancreas, ghiandole endocrine e, se non rimosso adeguatamente, conduce allo sviluppo di danni d'organo come cirrosi, cardiopatia, diabete, ipogonadismo e infine, a morte generalmente per epatocarcinoma e scompenso cardiaco. A fronte di queste situazioni particolarmente severe, esiste una grande quantità di soggetti con sovraccarichi di ferro di minore entità, spesso associati ad altre patologie, quali epatiti virali croniche, stati dismetabolici, in cui il ferro agisce da cofattore nello sviluppo del danno epatico. Informazioni relative allo stato del ferro e ai suoi depositi possono essere ottenute con metodi di misurazione indiretta, quali il dosaggio del ferro sierico, del tasso di saturazione della transferrina, della ferritina sierica. Sebbene la ferritina sia in genere in costante equilibrio con i depositi tissutali, in alcune condizioni, come avviene in corso di infezioni, di epatopatie e negli stati dismetabolici, tende a sovrastimare l'entità dell'accumulo marziale. Poiché la presenza del ferro nei vari organi è disomogenea, la definizione della quantità e della distribuzione dei depositi organo-specifici può essere fatta soltanto utilizzando metodiche che rivelano direttamente il ferro organico. La biopsia tissutale, e in particolare la biopsia epatica, è considerata in queste condizioni la metodica di riferimento ("gold standard") per la quantizzazione del sovraccarico di ferro, ma, per la sua invasività, non è utilizzabile routinariamente (vedi notiziario n° 24) per la diagnosi e follow up del paziente che presenta indici del ferro alterati.

Recentemente altri metodi strumentali, come la risonanza magnetica (RM) e la biosuscettometria magnetica (*superconducting quantum interference device*, SQUID) sono stati proposti come metodiche non invasive di stima dei sovraccarichi marziali. Sia la RM che lo SQUID si fondano sulla capacità del fer-

ro accumulato nelle cellule (parenchimali e del sistema reticolo endoteliale) di aumentare la suscettibilità magnetica del tessuto esplorato.

Risonanza Magnetica.

La risonanza magnetica utilizza onde di radio frequenza e campi magnetici e pertanto non presenta rischio di radiazioni X. Prima di essere sottoposti all'indagine dovrà essere accertata la presenza di pace-maker cardiaco, pompe di infusione, neurostimolatori, protesi auricolari, schegge metalliche e clips a seguito di interventi chirurgici che possono subire danneggiamenti sotto l'azione del campo magnetico. Inoltre è consigliato riferire l'eventuale stato di gravidanza, claustrofobia ed allergie ai metalli. Non è prevista alcuna preparazione particolare. Il paziente verrà fatto sdraiare su un lettino e in relazione al tipo di organo da studiare verranno posizionate all'esterno del corpo le cosiddette bobine di superficie sagomate in modo da adattarsi alla regione anatomica da studiare. Il paziente dovrà essere collocato all'interno della macchina in modo che tutto il corpo sia sottoposto all'azione del campo magnetico. L'esame consta di più fasi.

I fase: nel tomografo a risonanza magnetica nucleare il paziente viene a trovarsi all'interno di un campo magnetico assolutamente innocuo. Gli ioni carichi positivamente (protoni) presenti nel corpo umano si allineano nella stessa direzione del campo magnetico applicato (come l'ago di una bussola rispetto al campo magnetico terrestre) (vedi figura 1).

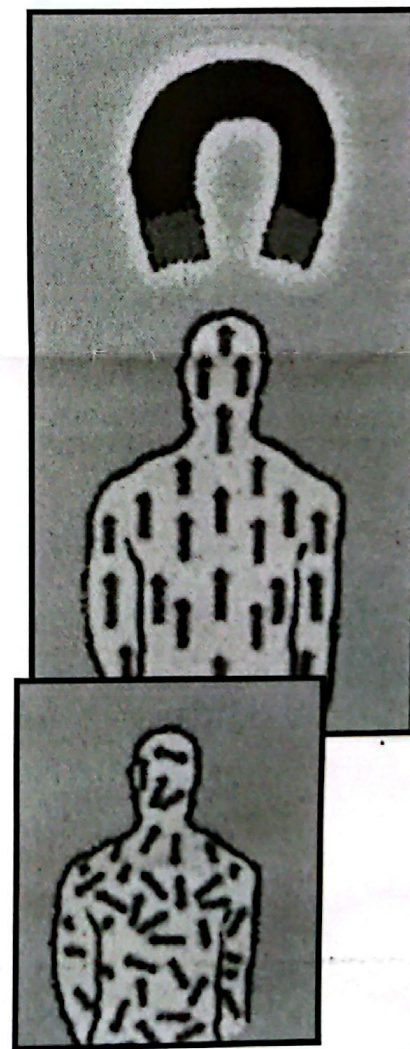
II fase: bobine a radiofrequenza investono il corpo con un breve impulso avente lunghezza d'onda e potenza ben definita. Tale azione modifica l'allineamento degli ioni facendoli oscillare e rollare (eccitazione). Gli atomi tornano però rapidamente nella posizione di partenza. Durante questo tempo di "rilassamento" i protoni emettono i loro "segnali di risonanza" che vengono ricevuti dalle stesse bobine.

III fase: uno speciale computer elabora questi dati producendo tomogrammi che raffigurano a video i diversi tessuti con gradi di luminosità diversificati: i tessuti ricchi in acqua risultano molto chiari, quelli che contengono meno acqua risultano scuri (ossa), mentre gli altri tessuti (fegato, muscoli, reni...) presentano gradazioni di grigio.

I depositi di ferritina e di emosiderina (forma denaturata della ferritina) rappresentano i maggiori depositi di ferro corporeo. Entrambe le sostanze sono dotate di effetto paramagnetico, cioè assumono un debole effetto magnetico se sottoposte ad un campo magnetico esterno. Tutto ciò si traduce in un abbassamento dei valori del tempo di "rilassamento" con conseguente riduzione del segnale RM che in termini di immagine si traduce in una evidente ipointensità (cioè l'immagine risulta grigio scuro). Le immagini RM correlano con il ferro accumulato a livello epatico solo per depositi massivi, però tale correlazione non è certa per depositi di media-lieve entità. Con questa metodica la valutazione del deposito

(segue)

Figura. 1



marziale è esclusivamente qualitativa, cioè ci dà indicazione sulla presenza o meno del deposito ma non è in grado di quantificarlo. Inoltre le immagini RM non sono assolute, non è infatti possibile confrontare le informazioni ottenute da macchinari diversi.

Con tale metodica è possibile valutare la presenza di un sovraccarico di ferro anche in altri organi quali cervello e cuore.

Biosuscettometria magnetica tramite SQUID.

Si tratta di una metodica innocua che misura direttamente le proprietà magnetiche di ferritina ed emosiderina non essendo influenzata da altri fattori. Viene valutata la concentrazione del ferro su una porzione di organo, non periferica ma centrale, circa 10.000 volte più grande di quella valutabile tramite biopsia.

Non è necessario presentarsi completamente a digiuno. I pazienti che si sottopongono a terapia ferrochelante (con Desferal o con Ferriprox) dovranno sospendere l'assunzione nelle 12 ore precedenti l'esame. I pazienti diabetici non dovranno saltare la colazione né l'insulina-terapia. Tutte le altre terapie potranno essere assunte senza problemi anche prima dell'esame.

Prima di eseguire l'esame, al paziente verrà chiesto di indossare una vestaglia da monouso e di togliere gli oggetti metallici (occhiali, forcine per capelli, monili, apparecchi ortodontici mobili) che potrebbero disturbare il campo magnetico. La presenza di pace-makers, dispositivi intrauterini (spirale) e di alcuni tipi di apparecchi ortodontici fissi costituisce una controindicazione all'esame. E' consigliabile inoltre riferire se è stata eseguita una risonanza magnetica nei giorni precedenti la misurazione SQUID. È possibile, tramite una rielaborazione dei dati, eseguire l'esame su pazienti portatori di cateteri venosi centrali tipo porta-cath, viti e chiodi ossei in titanio. La procedura prevede diverse fasi.

I fase: (durata: circa 15 minuti) consiste in un'ecografia volta a ricercare la posizione più appropriata per eseguire la misurazione SQUID. Il paziente verrà adagiato su un materasso pneumatico e, con

l'aiuto di alcuni cuscini speciali, una volta trovata la posizione idonea, verrà "bloccato" tramite l'estrazione dell'aria dallo speciale materasso che assumerà la forma del corpo in una posizione il più possibile confortevole.

Il posizionamento sarà laser-guidato (sul soffitto è fissato un laser a croce che farà da guida durante l'intera fase). Nel corso dell'ecografia verrà calcolata la distanza cute-fegato e la geometria dell'organo. Verrà fotografata la posizione finale (il volto non verrà ripreso) e ciò risulterà molto utile nel caso di esami successivi.

II fase: (durata: circa 15 minuti) è rappresentata dalla misurazione SQUID vera e propria. Il lettino su cui il paziente è adagiato verrà spostato e sollevato verso l'estremità della macchina cui è applicato un cuscino ad acqua che verrà riempito ed appoggiato sull'addome. Il peso approssimativo del cuscino è di circa 7 kg e la temperatura dell'acqua di 37°. Verrà poi richiesto di trattenere il respiro per circa 10 secondi durante la misurazione che verrà ripetuta più volte. Alla fine si procederà ad una o due misurazioni eseguite con le stesse modalità ma senza il cuscino ad acqua.

III fase: (durata: circa 15 minuti) prevede una nuova ecografia dell'addome per valutare con precisione il volume del fegato. Si effettua sempre sotto la guida del laser spostando il piano del letto di 2 cm per ogni scansione. Il volume del fegato risulterà dalla somma di tutte le scansioni eseguite. La concentrazione di ferro è ricavata dalla suscettibilità magnetica specifica del complesso paramagnetico ferritina/emosiderina. Diversi studi hanno dimostrato che la misurazione magnetica non invasiva del ferro epatico è quantitativamente equivalente alla determinazione biochimica su tessuto ottenuto mediante biopsia epatica nei pazienti con sovraccarico di ferro. Il valore dello SQUID è espresso in $\mu\text{g/g}$ di fegato (peso umido) come il HIC (concentrazione epatica di ferro) ($\mu\text{g/g}$, peso secco) determinata mediante biopsia epatica (vedi figura 2).

Considerando che il ferro si deposita per l'80% nel fegato, il dato fornito dallo SQUID assume un significato clinico ri-

levante in quanto corrisponde verosimilmente all'effettivo sovraccarico nell'organismo del paziente e potrebbe essere letto secondo questa classificazione:

<400 $\mu\text{g/g}$	normale
tra 400 e 1000 $\mu\text{g/g}$	lieve
tra 1000 e 2000 $\mu\text{g/g}$	moderato
> 2000 $\mu\text{g/g}$	severo

Le indicazioni specifiche per questo esame potrebbero essere così elencate: a) quantificazione dell'accumulo di ferro nei pazienti con β -talassemia sottoposti a regime trasfusionale; b) valutazione dell'efficacia dei chelanti del ferro; c) valutazione dell'entità del sovraccarico di ferro nell'emocromatosi ereditaria e nelle iperferritinemie di natura indefinita; d) valutazione dell'entità del sovraccarico di ferro di varia eziologia (aceruloplasminemia, anemie aplastiche, mielodisplasie); e) quantificazione del ferro epatico nelle epatopatie (epatite HCV); f) monitoraggio dei depositi nel paziente talassemico sottoposto a trapianto di midollo osseo, g) preparazione al trapianto di fegato e follow up post trapianto.

È possibile eseguire la misurazione anche sulla milza (se il suo volume è sufficientemente grande).

La semplicità, sicurezza, rapidità, l'assenza di effetti collaterali o di rischi correlati alla procedura, rendono possibili sia dal punto di vista tecnico che pratico, misurazioni frequenti e ripetute del contenuto del ferro epatico nell'adulto come nel bambino.

La biosuscettometria magnetica è oggi l'unico metodo non invasivo che sia stato calibrato, validato ed utilizzato nella pratica clinica per la misurazione del ferro tissutale. La disponibilità di macchine SQUID nel mondo è limitata, sia per i costi molto elevati che per l'alta specializzazione richiesta agli operatori. Negli ultimi anni sono stati messi a punto solo tre biosuscettometri SQUID: a Cleveland negli USA, ad Amburgo in Germania e a Torino in Italia (vedi figura 3).

Dr.ssa Raffaella Mariani
(Centro Emocromatosi Monza)
Dr.ssa Filomena Longo
(Centro SQUID Torino)

Figura. 2

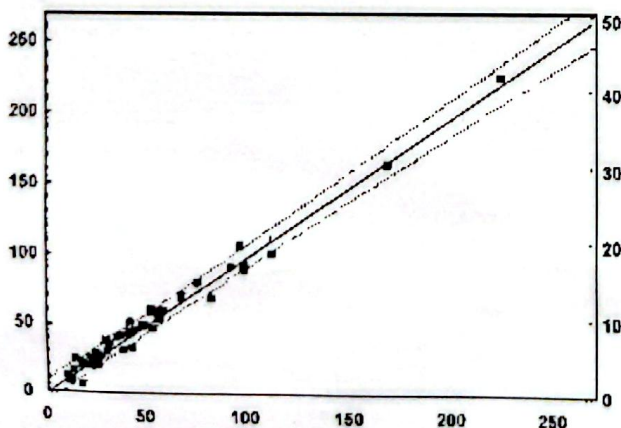


Figura. 3



Importante scoperta nell'emocromatosi giovanile: il gene dell'emojuvelina

L'emocromatosi giovanile (o emocromatosi di tipo 2) è una forma di emocromatosi ereditaria distinta dall'emocromatosi classica (dovuta a mutazioni del gene HFE) in quanto conduce ad un precoce e severo sovraccarico di ferro e allo sviluppo, già prima dei 30 anni, di gravi danni d'organo a carico del cuore, fegato, pancreas e ipofisi, le cui manifestazioni cliniche sono l'insufficienza cardiaca, la cirrosi epatica, il diabete, l'ipogonadismo ed un elevato rischio di mortalità. Si tratta sempre di una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva (come l'emocromatosi classica), cioè i genitori del soggetto affetto sono entrambi portatori della malattia, ma non sviluppano i sintomi, mentre i figli che ereditano il difetto genetico da entrambi i genitori sono malati. Fino a poco tempo fa era noto che l'emocromatosi giovanile poteva essere causata da uno di questi due distinti difetti genetici:

1) la mutazione a carico di un gene, fino a poco fa sconosciuto, collocato sul cromosoma 1 (vedi l'articolo "L'emocromatosi giovanile" sul numero 6 del giugno 1998);

2) un difetto del gene che codifica per l'epcidina (situato sul cromosoma numero 19) (vedi l'articolo "L'emocromatosi giovanile si sdoppia" sul numero 25 del marzo 2003). La maggior parte dei casi di emocromatosi giovanile è spiegata da mutazioni del gene situato sul cromosoma 1, mentre più rari sono i casi di emocromatosi giovanile legata alla mutazione del gene dell'epcidina.

Sono occorsi alcuni anni per riuscire a identificare anche il gene maggiormente "incriminato" localizzato sul cromosoma 1. Nel novembre del 2003 il Dipartimento di medicina dell'Università di Atene in collaborazione con una Company canadese ("Xenon Genetic Research"), ha annunciato infatti questa scoperta ed il nuovo gene identificato è stato denominato gene dell'emojuvelina. Mutazioni di questo gene sono state trovate dall'équipe greca in diverse famiglie di origine greca, canadese e francese; più recentemente

l'équipe di Torino, coordinata dalla Prof.ssa C. Camaschella in collaborazione con diversi centri italiani tra cui anche il *nostro laboratorio*, le ha individuate anche nei casi di emocromatosi giovanile italiani non spiegate da un difetto del gene dell'epcidina.

L'emojuvelina gioca sicuramente un ruolo importante nella regolazione del metabolismo del ferro anche se la sua funzione non è purtroppo ancora ben chiara; probabilmente interagisce con l'epcidina nell'ambito della stessa via di regolazione dell'assorbimento del ferro in cui sono coinvolti anche il gene HFE, il Tfr2 (recettore 2 della transferrina), responsabili anch'essi di forme di emocromatosi ereditaria (vedi tabella). L'epcidina - come già detto nell'articolo a cui si rimanda - funziona come un sensore che regola la disponibilità del ferro in base alle necessità. Quando il gene dell'epcidina è mutato, manca questa regolazione e si ha un assorbimento di ferro aumentato rispetto alle esigenze dell'organismo e un suo accumulo che causa il danno d'organo. Si ipotizza che l'emojuvelina agisca in serie con l'epcidina nella stessa via di regolazione; non si sa ancora se in questa sorta di catena essa intervenga a monte o a valle rispetto all'epcidina.

È noto però che se il gene dell'emojuvelina è mutato, funziona meno anche l'epcidina ed il risultato è sempre un assorbimento sregolato del ferro. Tanto minore è l'attività residua dell'epci-

dina tanto maggiore è l'assorbimento di ferro e la gravità della malattia.

La scoperta è interessante e ha degli importanti risvolti pratici diagnostico-terapeutici.

Se fino a poco tempo fa la diagnosi di emocromatosi giovanile richiedeva sia l'analisi degli indici del ferro, che la conferma con la biopsia epatica, ora è possibile farla, sulla base di un semplice prelievo di sangue in cui si va a cercare la mutazione del gene dell'emojuvelina.

Poiché le mutazioni sono diverse, l'obiettivo è quello di mettere a punto un test genetico rapido, efficace, e a basso costo, che consenta di individuare i soggetti malati in fase iniziale e i portatori del difetto genetico. È infatti molto importante che la diagnosi sia il più precoce possibile, perché se si interviene tempestivamente attraverso un intenso regime di salassoterapia la prognosi della malattia è buona.

La tabella seguente mostra la classificazione attuale dell'emocromatosi ereditaria.

Esistono ancora numerosi casi di emocromatosi in cui non è stato ancora identificato un preciso difetto genetico.

Questi casi, che sono al momento raggruppati genericamente nel gruppo di emocromatosi "atipiche", costituiscono l'oggetto di molti sforzi della nostra ricerca.

Dr.ssa Alessia Riva
(Centro Emocromatosi Monza)

Emocromatosi	Trasmissione	Gene coinvolto	Età di comparsa (anni)	Organi colpiti
Tipo 1	Recessiva	HFE	40-50	Fegato, articolazioni, pancreas, cuore, gonadi
Tipo 2	Recessiva	a) emojuelina b) epcidina	10-20	Cuore, gonadi, fegato, pancreas, articolazioni
Tipo 3	Recessiva	Recettore della transferrina tipo 2	30-40	Come tipo 1
Tipo 4	Dominante	Ferroportina	40-50	Come tipo 1
"Atipiche"	Variabile	non note	40-50	Come tipo 1

www.emocromatosi.it

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite e-mail alla nostra Associazione, e le relative risposte fornite dal dr. Piperno o dai suoi collaboratori (D.ssa Vergani, D.ssa Trombini, D.ssa Salvioni, D.ssa Mariani, D.ssa Corengia).

D.: Sono affetto da emocromatosi e sto facendo la salassoterapia: gradirei sapere se dopo il salasso ho il diritto di stare a riposo o posso andare al lavoro?

R.: Non c'è nessuna disposizione specifica in merito. Se si fa riferimento ai donatori, è ammesso il riposo. Per i pazienti, data la frequenza con cui la terapia viene eseguita, potrebbe costituire un problema. Le scelte sono molto variabili. Ci sono pazienti che non hanno alcun problema e che, fatto il salasso, vanno tranquillamente a lavorare; altri concordano con la ditta una mezza giornata (come per una visita specialistica), altri, che tollerano la terapia in modo più faticoso (questo però meriterebbe una considerazione da parte del Centro che li ha in cura), chiedono il permesso giornaliero.

Credo sia un aspetto da personalizzare e da non sfruttare.

D. Mi è appena stata diagnosticata l'emocromatosi.

Il problema è stato trovato in seguito ad esami per accertare le cause di un fastidiosissimo prurito che si presenta sulle gambe e sulle braccia (mani e piedi compresi). È questo legato all'accumulo di ferro? E il fatto che i miei cicli mestruali sono scomparsi da ormai più di due anni e, nonostante abbia solo 44 anni, sono già in menopausa. È una causa o un effetto della malattia?

R.: I problemi che lei pone richiedono di essere affrontati separatamente:

1) Menopausa precoce: nell'emocromatosi il ferro può accumularsi oltre che nel fegato, pancreas, ecc., anche in alcune ghiandole endocrine dove può dare origine a danni di diversa gravità, in funzione sia dell'entità del sovraccarico di ferro, che della capacità di difesa dei tessuti dal danno esercitato dal ferro in eccesso.

L'ipofisi è una piccola ghiandola che svolge funzioni endocrine primarie, tra cui anche il controllo su tante altre ghiandole (gonadi, surreni, tiroide). Una porzione di questa ghiandola può essere danneggiata dall'accumulo di ferro. Più comune-

mente, risultano danneggiate le cellule che producono gli ormoni che regolano l'attività delle gonadi (ovaie nella donna, testicoli nell'uomo). È possibile quindi che nell'emocromatosi, ma solo nelle forme caratterizzate da un accumulo di ferro severo e precoce, si possano sviluppare delle complicazioni legate al danneggiamento delle cellule cosiddette gonadotrope dell'ipofisi (quelle cellule che producono le gonadotropine, ormoni essenziali per il buon funzionamento e sviluppo delle gonadi). Il risultato è la riduzione della libido (il desiderio sessuale) e la comparsa di impotenza coeundi (nell'atto sessuale) e/o generandi (infertilità) nell'uomo, mentre nella donna possono verificarsi alterazioni mestruali e amenorrea (scomparsa delle mestruazioni) e infertilità. Si può capire se nel suo caso si tratta di una menopausa precoce indotta dall'emocromatosi (sarebbe in questo caso un'insufficienza ovarica secondaria provocata dal danno ipofisario) oppure di una forma di menopausa precoce "semplice" (si tratta in questo caso di un'insufficienza ovarica primaria in cui l'emocromatosi non c'entra nulla). Basta eseguire dei semplici test ormonali (che forse avrà già fatto) e cioè il dosaggio del beta2estradiolo, LH, FSH e prolattina.

Nell'emocromatosi tutti i valori sono ridotti, mentre nelle forme ovariche primarie l'estradiolo sarà basso, ma LH e FSH saranno elevati.

È chiaro che la comparsa di una menopausa precoce può favorire un più rapido accumulo di ferro, venendo a mancare le perdite mestruali.

2) Prurito: non c'è una relazione stretta tra emocromatosi e prurito, tuttavia nell'emocromatosi c'è un accumulo di ferro nella cute (tanto maggiore quanto più severo è il sovraccarico di ferro) che può facilitare l'ipotrofia della pelle con conseguente secchezza e possibile prurito. Anche in questo caso non si possono escludere altre cause e l'unico modo di capirlo con certezza e nel vedere se la rimozione del ferro in eccesso migliora il sintomo.

Ora parliamo di soldi...

Ringraziamo tutti i soci e non, per il loro contributo. Il sostegno consente la concretizzazione degli scopi dell'associazione. Riportiamo, come di consueto, i nominativi dei sottoscrittori con i versamenti effettuati al 10 marzo 2004.

Quinta Patrick, *Padova*
Lumaca Anna, *Monza*
Sirtori Giuseppe, *Monza*
Ballabio Giovanni, *Seregno*
Arduini
Maroni Guido, *Introbio*
Dangelo Alberto, *Roccamorice (PE)*
Nugo Maria, *Triuggio*
Mascheroni Felicita, *Meda*
Cesana Alessandro, *Carate B.*
Pasquale Pina, *Camogli (GE)*
Pennati Lorenzo, *Basiano*
Manzoni Pasquale, *Lecco*
Arosio Lino, *Biassono*
Romani Giuliano, *Badia Polesine*
Benetti Luciano, *Garbagnate*
Lostrangio Antonio, *Monza*
Toffoli
Venturini Giovanni, *Brignano*
Cazzaniga M. Luisa, *Sovico*
Mariani Arnaldo, *Lissone*
Faglia Silvana, *Napoli*
Pittaluga Domenico, *Monza*
Bellotti Ezio, *Cabiate*
Tedesco Bruno, *Monza*

Scurati Giuseppe, *Cinisello B.*
Ballabio Luigi, *Giussano*
Mutti Mirco, *Triuggio*
Crippa Giuseppe, *Usmate*
Varisco Luigi, *Monza*
Donghi Pier Carlo, *Bresso*
Guanella Emilio, *Villasanta*
Biazzi Silvana, *Monza*
Ferrari Giuliana, *Monza*
Soldano Giuseppe, *Monza*
Brambilla Luigi, *Vimercate*
Broggini Luigi, *Vergiate*
Todisco Alfredo, *Varese*
Panzerri Enrico, *Veduggio*
Cagna Piergiuseppe, *Monza*
Sirtori Giuseppe, *Monza*
Mascherpa Dario, *Rozzano*
Bonacina Fausto, *Meda*
Ricci Abo, *Seregno*
Villa Vincenzo, *Burago M.*
Sebastianelli Mario, *Roma*
Castiglioni Ghioni, *Busto Ars.*
Rizzi Franco, *Carate*
Perego Adalberto, *Monza*
Caloiero Anna, *Rende (CS)*

Pedretti Claudio, *Cinisello B.*
Rosmini Mario, *Brignano*
Mosconi Ambrogio, *Monza*
Isella Angela, *Veduggio*
Cesari P. Bonalumi, *Monza*
Orsi M. Maddalena, *Seveso*
Meroni Giovanni, *Cinisello B.*
Andreotti Fedele, *Verderio Inf.*
Zavaglia Vincenzo, *Bresso*
Motta Eugenia, *Milano*
Vasi Romano, *Cormano*
Casati Antonio, *Verano B.za*
Albiate Sandra, *Albiate B.za*
Donati Luigina, *Monza*
Massignani Alberto, *Trezzo Ad.*
Spada Giorgio, *Monza*
Spada Roberto, *Monza*
Pignatelli Bernardo, *Taranto*
Zardoni Rodolfo
Arienti Renato, *Muggiò*
Camesasca Renato, *Monza*
Brivio Mario, *Monza*
Opreni M. Rosa, *Monza*
Donati Donatella, *in memoria del padre*
Zambenedetti Sandro, *Venezia*

Franzosi Paolo, *Curno (BG)*
Mauro Severino, *Peschiera Borr.*
Meroni Valentino, *Brugherio*
Tasso Bruna, *Desio*
Clerici Elias, *Milano*
Motta Fiorenzo, *Usmate*
Fam. Donati Angelo, *Monza*

		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	