

## Emocromatosi: che storia!

*La nascita dell'uomo di ferro*

**N**el numero 33 di NOTIZIE SIDERALI abbiamo affrontato una parte della storia dell'emocromatosi o meglio della mutazione C282Y del gene HFE, che ne è la causa più comune. Abbiamo raccontato come gli ultimi studi suggeriscano che la mutazione sia comparsa intorno al 4000 prima di Cristo in un'epoca detta anche della *Rivoluzione Neolitica*. In quel periodo si verificarono eventi assai rilevanti nella storia delle popolazioni, tra cui il passaggio da un'alimentazione ricca di carne (e quindi di ferro più facilmente assorbibile) ad un'alimentazione più ricca di cereali (in cui il ferro è meno assorbibile). Queste modificazioni hanno determinato una vera e propria esplosione demografica e probabilmente in questo particolare contesto storico, i portatori della mutazione C282Y e anche gli omozigoti (quelli che oggi definiamo affetti da emocromatosi), si sono trovati avvantaggiati rispetto ai cosiddetti normali.

Analizziamo i fatti:

1. L'emocromatosi è una malattia le cui complicanze compaiono in età adulta (dopo i 40 anni). Nell'antichità, l'età media delle persone era sicuramente inferiore e quindi l'emocromatosi non costituiva una causa di malattia né di morte, né di infertilità (i matrimoni erano precoci e altrettanto precoci i figli).

2. In quell'epoca il cibo non era così disponibile come lo è oggi (infatti l'obesità non esisteva o riguardava solo pochi all'interno delle caste protette). È quindi presumibile che lo stato di carenza di ferro, correlato ad un'alimentazione scadente, fosse molto comune, soprattutto nelle donne in età fertile, dovuto alla perdite mestruali e alle numerose gravidanze. Il passaggio da un'alimentazione prevalentemente a base di carne ad una ricca

di cereali come avvenne in quell'epoca (passaggio dall'uomo cacciatore e nomade all'uomo agricoltore e stanziale), probabilmente accentuò i rischi di sviluppare uno stato ferro-carenziale. Anche gli uomini erano più a rischio di quanto non lo siano oggi a causa delle perdite di sangue dalle ferite inferte durante le sanguinosissime battaglie. Infine i bambini, in cui le richieste di ferro sono particolarmente elevate nelle fasi dell'accrescimento, erano particolarmente a rischio per lo sviluppo di uno stato di carenza di ferro e dell'anemia conseguente. Erano quindi più deboli, una condizione che in un'epoca, in cui la lotta per la sopravvivenza era sicuramente drammatica, li esponeva ad un elevato rischio di mortalità precoce.

3. In questo contesto, i soggetti con emocromatosi e, in minor misura, i

portatori sani, si trovavano avvantaggiati perché in grado di assorbire più ferro da una dieta povera rispetto alle necessità. Alcuni addirittura con depositi di ferro aumentati, erano in grado di sopportare e superare situazioni (perdite di sangue dalle ferite, gravidanze e allattamenti multipli, carestie) che pochi altri erano in grado di fare. Il risultato finale è che la pressione esercitata dall'ambiente sostanzialmente ostile, favorì la selezione di soggetti con la mutazione a scapito degli altri. Da ciò l'incremento esponenziale dei soggetti portatori della mutazione C282Y che da quel singolo, antico e mitico progenitore, sono diventati i milioni di oggi.

4. Un'ultima considerazione, il gene HFE sta in una regione cromosomica molto importante che contiene alcuni geni responsabili della difesa immunitaria individuale (geni dell'istocompatibilità HLA). È possibile quindi che la mutazione C282Y si sia trovata associata per caso ad un particolare assetto di geni HLA più efficiente nella difesa verso agenti infettivi presenti nelle epoche più antiche.

In conclusione, ciò che oggi costituisce una malattia (l'emocromatosi), nell'antico passato della storia dell'umanità costituiva una condizione preferenziale che rendeva quell'individuo un vero UOMO di FERRO.

*Dr. A. Piperno*

Raha-Chowdhury R, Gruen JR. In: Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University press 2000, 75-90.

Jazwinska EC. In: Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge University press 2000, 91-98.

Milman N, Pedersen P. Clin Genet. 2003, 36-47.



**I Celti**

# PROGETTO DoEMO: Donatori con EMOCromatosi

...NONOSTANTE I PROGRESSI DELLE SCIENZE BIOLOGICHE E DELLA BIOCHIMICA L'UOMO RIMANE L'UNICA POSSIBILE SORGENTE DI SANGUE.

L'utilizzo dei pazienti con emocromatosi come possibili donatori di sangue costituisce un problema largamente dibattuto che ha visto prese di posizione opposte nei diversi paesi. La Croce Rossa canadese (Canadian Red Cross Society Blood Transfusion Service), la Banca Centrale del sangue in Svezia, alcuni centri esterni al Red Cross System (Croce Rossa Britannica), il Welsh Regional Transfusion Center nel Galles, alcuni ospedali della California accettano soggetti sani con l'emocromatosi come donatori volontari. Altri, come l'American Red Cross Blood Service (il servizio americano che definisce le regole per i Centri trasfusionali) e la National Academy of Medicine in Francia, la FDA (Food and Drug Administration) e L'AMA (American Medical Association) hanno espresso parere sfavorevole.

Svariate erano le argomentazioni adottate a supporto di tale opposizione. Secondo il DM del marzo 2005 il donatore è "persona sana con buoni antecedenti sanitari" pertanto il paziente con emocromatosi non può essere idoneo alla donazione perché affetto da patologia. L'emocromatosi però è una malattia genetica che non si trasmette con il sangue; è una condizione talmente frequente che è molto probabile che vi siano donatori ignari di esserlo dal momento che non c'è obbligo di identificare tale patologia tra gli aspiranti donatori. "La donazione di sangue deve essere un atto volontario, non determinato da necessità". Per il paziente con emocromatosi la donazione/salasso risulta essere un atto terapeutico e non un'intenzione altruistica. Inoltre il salasso terapeutico aveva un costo che il paziente arruolato in programma di donazione avrebbe evitato di pagare diventando donatore. Tali opposizioni sono state riviste sulla base dell'introduzione della patologia tra le malattie rare e di conseguenza il salasso è stato completamente preso in carico dal sistema sanitario.

Il paziente affetto da emocromatosi potrebbe essere a tutti gli effetti un superdonatore e contribuire, almeno in parte, a coprire le esigenze sempre crescenti di sangue, che obbligano alcuni centri trasfusionali a comprare il sangue altrove.

Per la prima volta in Italia, la Regione Piemonte in data marzo 2000 ha deliberato l'idoneità dei soggetti con emocromatosi alla donazione di sangue.

Dal mese di Settembre è nata una collaborazione tra il Centro per lo Studio e la diagnosi dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro e il Centro Trasfusionale dell'Ospedale San Gerardo. E' stato concordato che i pazienti affetti da emocromatosi, confermata all'analisi del gene HFE (omozigosi C282Y, eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D) possano essere candidati alla donazione. Sono proponibili i soggetti:

- di età compresa tra i 18 e i 65 anni
- sia alla diagnosi che alla ferrodipendenza
- con assenza di danni d'organo ferro correlati.

Il Centro Trasfusionale valuterà l'idoneità alla donazione. Il paziente arruolato nel progetto DoEMO verrà sottoposto allo stesso iter di un donatore. La visita medica, effettuata ad ogni donazione, prevede la raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo e la valutazione di

esami ematochimici preliminari volti a stabilire lo stato di salute del donatore e l'idoneità alla donazione.

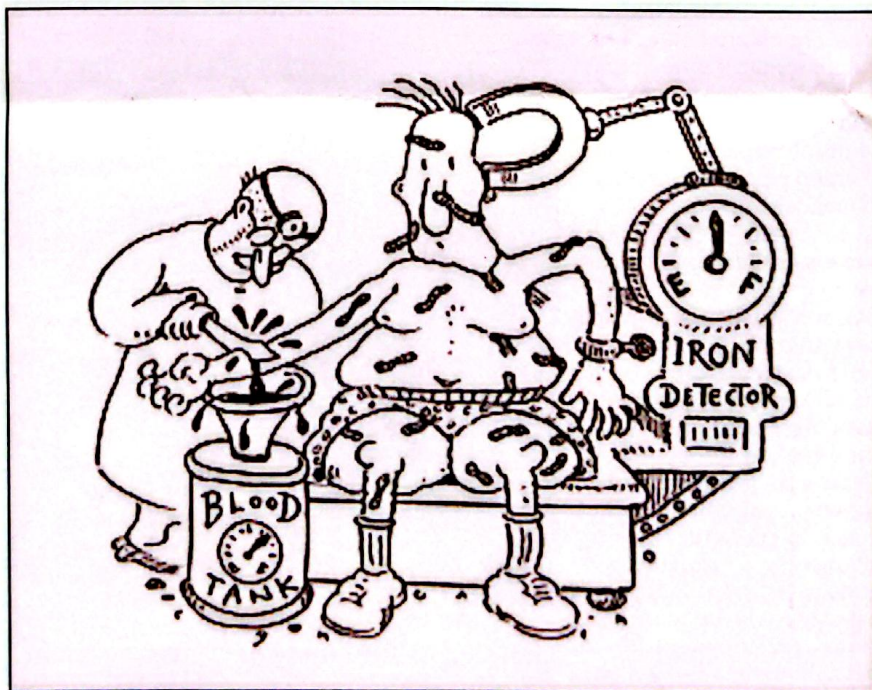
Il Centro per lo Studio e la diagnosi dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro provvederà alla valutazione preliminare dei singoli pazienti, darà indicazione alla modalità di gestione della salassoterapia e continuerà a valutare periodicamente il paziente con visita specialistica semestrale o annuale e rimarrà a disposizione per qualsiasi necessità.

La collaborazione con il centro trasfusionale è da considerarsi una conquista. Ci auguriamo che questa iniziativa venga colta come stimolo per l'inizio di nuove collaborazioni con altri Centri Trasfusionali dell'Interland.

Considerando la donazione un atto di responsabilità che non tutela solo la salute del donatore ma anche quella del ricevente, riteniamo che è bene che ciascuno vagli seriamente questa preziosa opportunità.

*Dr.ssa R. Mariani*  
Centro Emocromatosi

- Pennings G. J Med Ethics. 2005, 69-72.  
Power TE, Adams PC. Can J Gastroenterol. 2004, 393-396.  
Newmann B. Transfusion. 2004, 1535-1537.



# ATTIVITÀ DELL'ASSOCIAZIONE:

## CONSIGLIO DIRETTIVO

### Organigramma

Presidente	Dott. Alberto Piperno
Vice Presidente	Donatella Donati
Segretario	Pierluigi Malegori
Pubb. Relazioni	Luigi Paravano
Gest. Informatica	Giuliani Braghetto
Attività Promoz.	Maddalena Abbondi Marco Donati Antonio Tamborrino Romano Vasi Vincenzo Zavaglia

## Calendario attività promozionali

L'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi operativa presso: Azienda Ospedaliera San Gerardo - Monza propone:

**"Natale Siderale... celtico"** (giorni: 21-22 dicembre 2005)  
Banchetto: panettoni, pandoro, FE... (il meglio del... meglio)

**"Epifania: viva, viva la befana... di ferro"** (giorni: 3-4 gennaio 2006)  
Banchetto: assortimento calze dolciarie

Scopo di questi banchetti è quello di reperire risorse per favorire la ricerca scientifica, la diffusione delle conoscenze acquisite, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica e delle istituzioni nazionali, l'assistenza socio-sanitaria (art. 2 dello Statuto). È necessaria però la "disponibilità" e la collaborazione di tutti i soci e non, per suddividere il relativo carico di lavoro.

Per l'adesione telefonare il mercoledì dalle ore 10 alle 12:  
tel. 039.2333220 Segreteria, oppure tel. 039.2333622 Laboratorio.

## DELIBERE DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

Borse di Studio in memoria di:  
Angelo Donati  
Aldo Rossi

Attività Promozionali:  
- banchetto feste natalizie  
- banchetto feste pasquali

Consiglio Direttivo:  
riunione trimestrale

Assemblea Generale:  
giugno 2006

## Estratto dal Notiziario n. 14 a firma "Un Paziente" di Angelo Donati

*Nell'ambito dei DIRITTI E DOVERI non si può stare lungo il fiume ad attendere che scorra la dea bendata con la speranza di essere toccati dalla sua bacchetta magica, ma si cerca di dare vita ad una proficua attività che consenta di raggiungere gli obiettivi che il Consiglio Direttivo si è posto in origine. Dare concretezza al nostro agire è il DOVERE a cui ciascun membro dell'Associazione è chiamato...*

*E allora, da paziente a paziente, mi sembra doveroso il richiamo all'impegno e al contributo di ciascuno per far crescere l'Associazione. Vorrei chiudere questo scritto ricordando un vecchio adagio nostrano che recita: "con una mano si può lavare la faccia, ma con due sicuramente meglio..." che può anche voler dire, aiutaci e sarai aiutato.*

## Ora parliamo di soldi...

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti fino al 20 settembre 2005 dai signori:

Padula Donato, *Monza*  
Baldracco Adriana, *Cuneo*  
Tedesco Bruno, *Monza*  
Pennati Lorenzo, *Basiglio*  
Arensi Angelo, *Peschiera B.*  
Minotti Cesare, *Mariano C.*  
Bossi Paolo, *Induno Olona*  
Mariani Aldo, *Lissone*  
Kos Mario, *Trieste*  
Pozzi Luigi, *Novara*  
Ramella Luciano, *Pavia*  
Andreotti Fedele, *Verderio Inf.*  
Pasquale Pina, *Genova*  
Meroni Giovanni, *Cinisello B.*  
Arnelli Maria, *Fidenza (PR)*

Brivio Mario, *Monza*  
Franchi Elvio, *Morbegno*  
Meroni Giovanni, *Cinisello B.*  
Battini Silvia, *Livorno*  
Palla Andrea, *S. Martino a V. (PI)*  
Arosio Lino, *Biassono*  
Colombi Giulia - mem. Valperta A.  
Lessi Alessandro, *Campione d'It.*  
Soldano Giuseppe, *Monza*  
Printing Organization srl, *Milano*  
Pecis Cavagna M. - mem. Folitaldi  
Moscatelli Alessandro, *Carate B.*  
Opreni-Riva, *Monza*  
Rossini Angela, *Monza*  
Gastaldi Alfonso, *Novara*  
Panzeri Enrico, *Veduggio*  
Bove Tommaso, *Sesto S.G.*  
Motta Eugenia, *Milano*  
Venturini Giovanni, *Brignano (BG)*  
Tettamanti Ermes, *Uggiate T. (CO)*  
Bertolini Barbara, *Milano*

Tabaro Barbara, *Portogruaro (VE)*  
Meroni Valentino, *Brugherio*  
Bianchi Giovanni, *Monza*  
De Luca Antonio, *Cinisello B.*  
Lo Strangio Antonio, *Monza*  
Mora Mario, *Romano di Lombardia*  
Ferrari Giuliana, *Monza*  
Brivio Mario, *Monza*  
Perego Adalberto, *Monza*  
Pontiggia Livia, *Baruccana*  
Tasso Bruna, *Milano*  
Maltinti Massimiliano, *Pietrasanta*  
Galbiati Piero, *Lissone*  
Fam. Lavazza - mem. G.Lava-Bac  
Gatti Aristide, *Monza*  
Franchini Iolanda, *Sesto S.G.*  
Sirtori Giuseppe, *Monza*  
Sebastianelli Mario, *Roma*  
Resmini Mario, *Brignano (BG)*  
Barbieri Livio, *Taceno*  
Baio Giuseppina, *Giussano*  
Cioffi Silvana, *Roma*

Clocca Roberto, *Roma*  
Bonicello Angela, *Monza*  
Ballabio Luigi, *Giussano*  
Monguzzi Guglielmina, *Lissone*

	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	Verga Arti Grafiche srl Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio

## 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.ssa Riva).

**D.:** *Abito in Brasile, ho scoperto l'e-mail del vostro sito. Purtroppo ho la malattia chiamata emocromatosi. Vorrei da voi qualche informazione che possa aiutarmi a combattere questa malattia. Quali sono i cibi che contengono FERRO, come la carne e gli altri cibi? È vero che la donazione del sangue può aiutare a diminuire la quantità di ferro? Come devo procedere? Per favore... AIUTATEMI...*

**R.:** L'emocromatosi non si cura con la dieta ma con i salassi periodici (in genere ogni settimana o ogni 15 giorni a seconda dell'entità del sovraccarico di ferro).

Immagino che qualche medico abbia richiesto questi esami e quindi un po' mi stupisce che una volta fatta la diagnosi non vi siano indicazioni sulla terapia. Comunque per decidere che cosa fare dal punto di vista terapeutico è necessario sapere gli indici del ferro (sideremia, transferrina, ferritina), i valori di emocromo, e lo status genetico (analisi del gene HFE). Con questi dati è possibile definire uno schema terapeutico.

**D.:** *Vorrei sapere se il Desferal è capace di togliere il ferro già depositato nel fegato o se invece toglie solo quello in circolo nel sangue.*

**R.:** Il Desferal cala il ferro anche dai tessuti. Viene infatti eliminato sia per via renale che biliare (quindi entra nell'epatocita).

**D.:** *Scusate ma non trovo una risposta probabilmente ovvia: HFE è un acronimo? Da cosa deriva?*

**R.:** È un acronimo, deriva da Hemochromatosis e FE (simbolo del ferro nelle tavole).

**D.:** *Mi è stato suggerito di provare a smaltire il ferro in eccesso mediante l'assunzione di integratori vitaminici e minerali (vitamina B6 + complesso vit. B + zinco).*

*Vorrei sapere se avete qualche riscontro sulla validità di questo protocollo. Dopo la sperimentazione di circa 4 settimane i miei valori di ferritina sono lievemente scesi da 743 a 713.*

**R.:** Non so chi le abbia dato questo consiglio che non ha nessun fondamento scientifico. La riduzione della ferritina da 743 a 713 (<5%) rientra nella variabilità del test.

**D.:** *Ho effettuato la ricerca di mutazioni genetiche ed è risultato quanto segue:*

*"La caratterizzazione dei prodotti di amplificazione con sonde allele-specifiche ha evidenziato il genotipo C282Y eterozigote e H63 omozigote wild-type. Conclusioni: il soggetto esaminato risulta portatore eterozigote della mutazione C282Y".*

*Cosa significa? E cosa mi devo aspettare per il futuro?*

**R.:** La mutazione C282Y del gene HFE è la mutazione più comunemente responsabile dell'emocromatosi ereditaria, quando è presente in doppia copia (cioè su entrambi i cromosomi parentali). Questa condizione corrisponde allo stato di omozigosi. Lei è un eterozigote (porta un solo difetto su uno dei due cromosomi parentali, quello materno o quello paterno) e questo assetto genetico di per sé non è una condizione di rischio per sviluppare l'emocromatosi.

L'eterozigote corrisponde al cosiddetto portatore sano, persona che può trasmettere il difetto (nel 50% dei casi), ma non ha la malattia.

Non so per quale ragione lei abbia eseguito il test (studio familiare? altro?) e non so se i suoi esami relativi allo stato del ferro (saturazione della transferrina e ferritina) siano normali o no. Nel caso siano aumentati vanno ricercate altre cause perché lo stato di eterozigosi può al massimo dare modesti incrementi degli indici del ferro.

**D.:** *Mi scuso se la disturbo nuovamente, il suo messaggio mi aveva tranquillizzato ma ora il medico che mi segue mi ha prescritto una serie di salassi per abbassare la ferritina (attualmente a 517). Cosa mi consiglia di fare?*

**R.:** Come avevo già specificato nella prima e-mail il punto da chiarire è se, indipendentemente dall'assetto genetico (eterozigosi C282Y) lei avesse o no degli indici del ferro alterati. In effetti il suo valore di ferritina, apprendo ora, è elevato (non so peraltro la sua età ed è evidente che determinati livelli hanno più significato in una persona giovane). La cosa importante è capire se i valori di ferro circolante (misurabili con i dosaggio della sideremia, della transferrina e della percentuale di saturazione della transferrina) sono elevati. Se così fosse, ci sarebbe una possibile discrepanza tra il dato biochimico (gli esami del ferro, che suggeriscono l'esistenza di un sovraccarico di ferro di entità moderata) e il suo genotipo (condizione che non dovrebbe determinare un sovraccarico di ferro).

Se invece il solo valore della ferritina fosse alterato, ci troveremmo di fronte alle forme di iperferritinemia che poco hanno a che vedere con l'emocromatosi classica e che più spesso allo sviluppo di un modesto sovraccarico di ferro epatico, poco rilevante dal punto di vista clinico (se non coesistono altre patologie epatiche).

Il problema non è così semplice da definire per e-mail, come vede.

Per quanto riguarda i salassi, a mio avviso, prima di iniziare le terapie (qualunque esse siano) sarebbe bene avere una diagnosi. Mi chiedo, se gli esami lo consentono e se lei è dell'idea, perché non proporsi come donatore?

Faccia la determinazione della saturazione della transferrina, è determinante per la diagnosi.

## www.emocromatosi.it

Il sito [www.emocromatosi.it](http://www.emocromatosi.it) compie 5 anni, e riceve ormai oltre 200 visite al giorno.

È possibile effettuare donazioni on-line con carta di credito. È una possibilità in più per aiutare l'Associazione a svolgere i suoi importanti compiti, senza la scomodità di doversi recare in posta o in banca. Il tutto si può fare in meno di 5 minuti, seduto davanti al PC, nella massima sicurezza.

Per donare on-line è sufficiente collegarsi a [www.emocromatosi.it/donazioni/](http://www.emocromatosi.it/donazioni/) e seguire le istruzioni.