



Se 10 anni vi sembrano pochi...

A volte si tende a sottovalutare le cose di cui possiamo usufruire con facilità, perché ci sembrano scontate.

Così ce ne accorgiamo quando non ci sono più e allora ci rendiamo conto di quanto fossero importanti.

La nostra Associazione esiste ormai da 10 anni, ed è un traguardo importante.

Come tutte le cose che nascono e che prima non esistevano, anche la nostra Associazione è il risultato di un processo di ideazione, di formazione e poi di edizione.

Senza l'Associazione sarebbe mancato il riconoscimento dell'Emocromatosi tra le malattie rare...

Senza l'Associazione sarebbe mancato il supporto informativo necessario per la condivisione dei problemi di malati, medici e ricercatori...

Senza l'Associazione sarebbe mancata una fonte di supporto per le attività di ricerca condotte dal Laboratorio di Biologia Molecolare associato al nostro Ambulatorio...

Senza l'Associazione sarebbe mancato un punto di riferimento per sostenere l'inserimento dei nostri pazienti con l'Emocromatosi nel gruppo dei dona-

tori di sangue del Centro Trasfusionale dell'Ospedale di Monza...

Senza l'Associazione ci saremmo conosciuti un po' meno...

È bene ogni tanto riguardare all'indietro per ricordare, ci siamo voltati per farlo e sono passati 10 anni, in un attimo.

Alcune persone hanno dedicato una parte di se stessi all'Associazione e a loro va il mio più sentito ringraziamento.

Anche a coloro che nel frattempo non ci sono più, ma di cui serberemo sempre un caro e profondo ricordo.

Sono il presidente di questa Associazione da sempre e non so se sempre ho svolto la mia funzione in modo soddisfacente.

Certo vorrei che l'Associazione continuasse a vivere, per poter garantire a giovani meritevoli, medici, biologi o ricercatori, un sostegno nella parte iniziale della loro carriera.

Questo ho cercato che fosse il mio impegno primario insieme alla tutela della salute di coloro che sono giunti nel nostro Ambulatorio.

L'Associazione ci ha molto aiutato in questi 10 anni e di questo Le sarò sempre grato.

Con i miei più cari auguri,
Prof. Alberto Piperno



LE FORME RARE DI SOVRACCARICO DI FERRO

IPOTRANSFERRINEMIA EREDITARIA: meccanismi fisiopatologici

La transferrina è la proteina di trasporto del ferro nel sangue. Capace di legare al massimo due atomi di ferro, la transferrina si presenta normalmente in tre diverse forme molecolari:

1. l'apotransferrina (forma che non contiene atomi di ferro);
2. la transferrina mono-ferrica (forma che contiene un solo atomo di ferro in uno dei due siti di legame);
3. la transferrina di-ferrica (forma che contiene due atomi di ferro).

In condizioni normali la quota dei siti di legame della transferrina saturati dagli atomi di ferro è compresa tra il 20 e il 45%. Un valore al di sotto del limite inferiore indica uno stato di carenza di ferro e un valore > 45% indica uno stato di sovraccarico di ferro nel circolo sanguigno.

La transferrina viene prodotta dal fegato e, come schematizzato nella figura 1, svolge il suo ruolo trasportando il ferro assorbito dall'intestino e il ferro rilasciato dai macrofagi per portarlo a tutti i tessuti, ma in particolare al midollo osseo, sede di produzione dei globuli rossi (sistema eritroide). Qui il ferro serve per la costruzione dei nuovi globuli rossi.

Il ferro infatti è componente essenziale dell'emoglobina che è la proteina specifica dei globuli rossi e che serve a trasportare l'ossigeno ai diversi tessuti e scambiarlo a livello degli alveoli polmonari. I globuli rossi, una volta invecchiati (hanno una vita media di 120 giorni), vengono inglobati e distrutti dai macrofagi del sistema reticolo-endoteliale, cellule sparse in tutti i tessuti, ma particolarmente abbondanti nella milza. I macrofagi si preoccupano di liberare il ferro dall'emoglobina e renderlo disponibile rilasciandolo di

nuovo alla transferrina presente nel sangue, chiudendo così il ciclo unidirezionale più importante del metabolismo del ferro (midollo osseo → globuli rossi → macrofagi → transferrina → midollo osseo ...). La transferrina è infine inserita in un secondo ciclo metabolico, questa volta bidirezionale, dove può rilasciare il ferro alla cellula epatica o riceverlo a seconda delle necessità. Che cosa succede se manca la transferrina?

Questo è quello che avviene in una rara malattia ereditaria, l'ipotransferrinemia (o attransferrinemia) ereditaria (o congenita), in cui la sintesi è molto ridotta a causa di un difetto geneticamente determinato. I livelli normali di transferrina circolante sono compresi tra 180 e 400 mg per 100 ml di sangue, nell'ipotransferrinemia il livello di transferrina è inferiore ai 10 mg, ma non del tutto assente perché ciò sarebbe incompatibile con la vita.

La malattia è caratterizzata dalla comparsa in età infantile di una severa anemia microcitica (globuli rossi di piccole dimensioni), non responsiva alla terapia marziale, dovuta al mancato apporto di ferro al midollo (eritropoiesi ferrocarenziale), associata ad un sovraccarico di ferro nel fegato e negli altri organi e tessuti, analogamente a quello che accade nelle forme di emocromatosi più severe.

Queste manifestazioni della malattia ci suggeriscono due cose importanti, una è che la transferrina è cruciale per il trasporto di ferro al midollo osseo, tanto che la sua carenza causa una grave anemia da deficit di ferro, la seconda è che la transferrina è molto meno importante per il trasporto-rilascio del ferro agli altri tessuti, compreso il fegato, nei quali, nonostante la carenza di transferrina, il ferro si accumula.

Ma perché si verifica questo sovraccarico di ferro?

La figura 2 schematizza come il deficit di transferrina alteri il movimento del ferro nell'organismo e la sua distribuzione. La scarsità della transferrina determina due fenomeni, il primo è che poco ferro può circolare nel sangue, infatti la concentrazione del ferro plasmatico (sideremia) è molto bassa, realizzandosi le condizioni che portano all'anemia (eritropoiesi ferrocarenziale); la seconda è che quel poco ferro che c'è, satura completamente i siti di legame della transferrina per cui la percentuale di saturazione della transferrina è molto elevata (90-100%), realizzandosi così le condizioni che portano al sovraccarico di ferro.

Non solo, tuttavia, perché lo stato di carenza di ferro a livello midollare viene "letta" dai sensori cellulari che cercano di compensarla aumentando l'assorbimento del ferro a livello intestinale. Ciò avviene attraverso la modulazione della proteina che regola l'assorbimento del ferro a livello dell'intestino e il suo rilascio dalla cellula macrofagica, l'epcidina (vedi notiziario n°37).

In tal modo si instaura un circolo vizioso: anemia → aumentato assorbimento di ferro intestinale e aumentato rilascio dal macrofago → progressivo sovraccarico di ferro sistemico.

Una condizione come l'ipotransferrinemia conduce rapidamente a morte se non si interviene con la somministrazione della proteina mancante, vuoi con la somministrazione regolare (in genere ogni mese) di plasma, vuoi con la somministrazione di transferrina ricombinante (attualmente non disponibile).

Dott.ssa S. Coletti
Dott. F. Fumagalli - Maldini
Prof. A. Piperno

Figura 1. Distribuzione del ferro nell'uomo adulto

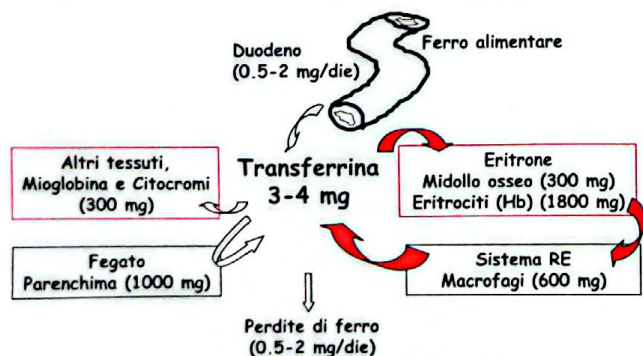
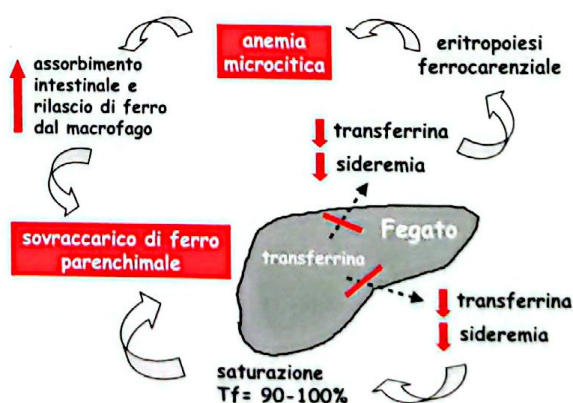


Figura 2. Fisiopatologia dell'anemia e del sovraccarico di ferro nell'ipotransferrinemia ereditaria



Verbale Assemblea Generale Ordinaria

10 giugno 2006

Il giorno 10 giugno 2006, in seconda convocazione, alle ore 17.00 si è riunita, presso l'Aula Conferenze di Villa Serena l'Assemblea Generale Ordinaria dell'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi +Fe - ONLUS. A norma del vigente statuto, l'Assemblea è presieduta dal neo-Prof. Alberto Piperno, suo Presidente. Con il consenso degli intervenuti, vengono nominati i Sigg. Pierluigi Malegori e Luigi Paravano rispettivamente segretario e moderatore i quali accettano. Dopo il benvenuto ed i ringraziamenti di rito ai presenti, si procede alla lettura dell'ordine del giorno e conseguenti relazioni.

Attività medico-scientifica: "L'emocromatosi più piccola che c'è".

Il Prof. Alberto Piperno ha raccontato la storia (che avete letto sul Notiziario di Marzo 2006) del più piccolo dei pazienti (...che tra l'altro abbiamo avuto la fortuna fosse presente in

mezzo a noi) che sono giunti al nostro Ambulatorio.

Attività ambulatoriale.

Prima di darci l'addio (Anna si trasferirà a Padova per motivi familiari), la Dr.ssa Anna Vergani ci ha descritto l'attività dell'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro dell'anno 2005 e di questi ultimi mesi.

Attività di ricerca: "Progetto DoEMO".

La relazione della Dr.ssa Raffaella Mariani (che avete trovato sul Notiziario di Settembre 2005) ha illustrato il progetto che vede la collaborazione tra il Centro per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro e il Centro Trasfusionale dell'Ospedale San Gerardo di cui fa parte la Dr.ssa Valentina Baldini che è intervenuta durante il pomeriggio.

Attività associativa.

Il Sig. Luigi Paravano ha aggiornato

la platea circa l'attività del sito www.emocromatosi.it, la campagna pasquale della vendita uova e quella del 5 per mille, il tutto reso possibile dalla disponibilità di alcuni soci-volontari ma con la consapevolezza che se fossimo più numerosi potremmo ottenere risultati migliori.

Il tutto ha promosso la conoscenza e la divulgazione della nostra Associazione ed i relativi scopi.

Promozioni ripetibili? Di sicuro facendo appello sul "CAPITALE UMANO" di cui siamo più "poveri". Sin da questo momento, così come in altre occasioni, chiediamo maggior disponibilità da parte dei soci e non.

Bilancio esercizio 2005.

Composto dallo Stato Patrimoniale e dal Conto Economico. Redatto in base alle scritture contabili, tenute regolarmente nel rispetto dei principi di chiarezza, esso rappresenta correttamente la situazione patrimoniale e finanziaria dell'Associazione ed il risultato economico.

I criteri di valutazione non sono stati modificati rispetto a quelli adottati nei precedenti esercizi; i valori di bilancio 2005 sono perfettamente compatibili con le voci dei bilanci precedenti.

Preso atto delle varie esposizioni, l'Assemblea all'unanimità delibera:

- di approvare il bilancio chiuso il 31 dicembre 2005 così come presentato;
- di destinare borse di studio di congruo importo per la ricerca e necessità di laboratorio ed ambulatorio.

Null'altro essendo da deliberare la seduta viene tolta alle ore 19.00.

... ma i festeggiamenti vengono ripresi durante la cena che si è svolta al Ristorante "Il cenacolo degli artisti" a Villa Raverio dove, oltre a brindare per il decennio di vita dell'Associazione, abbiamo fatto gli auguri al nostro **Presidente che è diventato Professore.**

BILANCIO CONSUNTIVO AL 31.12.2005

| Situazione patrimoniale | Bilancio 31.12.2005 | Variazione 31.12.2004 | Situazione 31.5.2006 |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| ATTIVO | | | |
| Cassa contanti | 1.932,73 | 1.845,50 | 4,33 |
| Banca Intesa Bci | 16.848,71 | -7.933,64 | 23.109,34 |
| Banca Credito Cooperativo Lissone | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 |
| C/c postale | 22.691,30 | 1.315,37 | 21.181,12 |
| Risconti attivi | 2.667,00 | 602,70 | 2.667,00 |
| Macchine elettroniche | 2.509,80 | 0,00 | 2.509,80 |
| | 56.649,54 | -4.170,07 | 59.471,59 |
| Disavanzo d'esercizio | 6.694,82 | 6.694,82 | |
| Totale attivo | 63.344,36 | 2.524,75 | 59.471,59 |
| PASSIVO | | | |
| Debiti diversi (fornitori) | 4.129,48 | 2.752,75 | |
| Fondo ammortamenti | 2.509,80 | 0,00 | 2.509,80 |
| Ratei passivi | | -228,00 | |
| Avanzo gestione precedente | 56.705,08 | 7.449,07 | 50.010,26 |
| | 63.344,36 | 9.973,82 | 52.520,06 |
| Avanzo di gestione | | -7.449,07 | 6.951,53 |
| Totale passivo | 63.344,36 | 2.524,75 | 59.471,59 |
| Conto economico | | | |
| COSTI | | | |
| Ammortamenti | | -815,86 | |
| Postali e telegrafiche | 675,00 | -746,58 | 367,40 |
| Materiale informativo | 1.578,00 | -735,75 | 1.008,00 |
| Spese bancarie | 142,61 | -54,11 | 28,5 |
| Affitto + riscaldamento | | -156,22 | |
| Diversi | 2.436,41 | 1.010,41 | 325,20 |
| Cancelleria e stampati | 18,00 | -197,00 | |
| Spese c/c postale | 89,00 | -8,80 | 27,00 |
| Borse di studio | 12.000,00 | -3.000,00 | |
| Componenti d'analisi | 7.954,83 | 5.458,70 | 881,71 |
| Collaborazione occasionale | 4.000,00 | 4.000,00 | |
| Progetti di ricerca | 1.333,00 | 1.333,00 | |
| | 30.226,85 | 6.087,79 | 2.637,81 |
| Avanzo d'esercizio | | | 6.951,53 |
| Disavanzo d'esercizio | | -6.694,82 | |
| Totale costi | 30.226,85 | 607,03 | 9.589,34 |
| RICAVI e PROVENTI | | | |
| Versamento soci | 12.470,65 | -768,94 | 4.212,65 |
| Promozionale | 10.581,75 | -7.244,23 | 5.376,38 |
| Interessi attivi banche | 318,50 | -1,13 | 0,31 |
| Interessi attivi c/c postale | 161,13 | -41,80 | |
| | 23.532,03 | -8.056,10 | 9.589,34 |
| Avanzo d'esercizio | | 7.449,07 | |
| Disavanzo d'esercizio | 6.694,82 | | |
| Totale ricavi e proventi | 30.226,85 | 607,03 | 9.589,34 |

| 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 |

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

I.I.S. GANDHI: Formazione culturale e umana

Invece di riportare la nostra esperienza, nel ringraziare l'Istituto Superiore Gandhi di Besana in Brianza (sede di Villa Raverio di via Foscolo, 1) e il suo dirigente scolastico Prof.ssa Giuliana Colombo, vogliamo dare la parola a chi ci ha aiutato nell'iniziativa "UN UOVO PER LA RICERCA 2006". Così come una caloroso e sentito "GRAZIE!!!" va al Dr. Paolo Cerutti e all'AVIS di DOMODOSOLA che, come per i panettoni, ci hanno dato una mano anche in quest'occasione.

Nel primo trimestre dell'anno la sezione Briantea dei Lyons, coadiuvata dall'apporto medico-scientifico di esperti dell'Ospedale di Desio, ha posto in atto un intervento informativo sulla emocromatosi all'I.I.S. Gandhi di Besana in Brianza.

Il target sono stati gli studenti maggiorenti che, nell'ambito dell'iniziativa, hanno potuto scegliere di sottoporsi ad uno screening mirato, attraverso un semplice esame del sangue. In questo modo gli alunni sono venuti a conoscenza dell'esistenza di una malattia genetica tanto sconosciuta, quanto insidiosa e, soprattutto, ancora poco diagnosticata. Nel mese d'aprile si è dato seguito a quanto attuato in precedenza, sensibilizzando all'argomento tutti i ragazzi dell'Istituto Superiore che, attraverso l'acquisto di uova pasquali, hanno raccolto l'invito a sostenere la ricerca raccogliendo fondi, realizzato all'interno di numerosi enti dalla ONLUS "ASSOCIAZIONE PER LO STUDIO DELL'EMOCROMATOSI E DELLE MALATTIE DA SOVRACCARICO DI FERRO" (www.emocromatosi.it).

L'Associazione da dieci anni opera a favore del Centro per la diagnosi e la terapia dell'Emocromatosi, che ha sede presso l'Ospedale Nuovo San Gerardo di Monza, dove è stato anche aperto un Ambulatorio dedicato alle malattie da Metabolismo del ferro. Tutte le componenti scolastiche hanno aderito numerosi all'iniziativa di vendita di uova pasquali a favore dell'associazione e molti si sono già detti interessati ad effettuare in futuro i test per l'individuazione della malattia: un passo avanti non solo nella loro educazione alla salute, ma anche nella sensibilizzazione verso il sociale, da cui spesso si pretende senza dare nulla.

*Il Dirigente Scolastico
Prof.ssa Giuliana Colombo*

Nella foto: un momento dell'iniziativa attuata presso l'I.I.S. Gandhi per la vendita di uova pasquali a favore della nostra Associazione.

D.: Vi scrivo perché sono malato di emocromatosi e nello specifico omozigosi hfe c282y. Con la salassoterapia sono riuscito ad abbassare i miei valori di ferro. Sono sempre stato un consumatore di vitamina C (circa 500 mg giornalieri) quando, casualmente, su di un foglietto illustrativo di un farmaco (Cebion 500) ho letto che la vitamina C non deve essere somministrata in caso di emocromatosi. Ho fatto delle ricerche ma non ho trovato nessuna spiegazione su questa interferenza. Sapete voi darmi una spiegazione?

R.: Non è vero che la vitamina C non deve essere somministrata in assoluto nei pazienti con emocromatosi. La vitamina C ha un'azione antiossidante e svolge un ruolo sul ferro rendendolo nella forma utile per essere più facilmente rilasciato dai depositi al sangue e per essere assorbito a livello della mucosa intestinale. La questione risale a diversi anni fa ed è specifica per i pazienti con sovraccarico di ferro massivo secondario a trasfusione di sangue (per esempio le forme di talassemia major). Venne suggerito, sulla base di alcune osservazioni cliniche, che la somministrazione di vitamina C, facilitando il rilascio di ferro dai depositi, potesse aumentare il rischio che il ferro, così rilasciato, potesse depositarsi in tessuti più delicati ed in particolare nel cuore. Per tale ragione l'uso della vitamina C nei talassemici viene fatto solo in concomitanza con l'uso di chelanti del ferro poiché ne amplifica l'effetto (il rilascio del ferro dai depositi). La presenza del chelante in circolo impedisce dall'altra parte che il ferro possa giungere al cuore e quindi si risolve così il problema. Nell'emocromatosi, se ben trattata, non esiste una controindicazione assoluta, ma eviterei un uso continuativo che potrebbe facilitare l'assorbimento del ferro. L'importante è che i suoi valori di ferritina e saturazione della transferrina stiano nel range di normalità.

D.: Sono il Responsabile della Struttura Semplice di Medicina Trasfusionale del Presidio Ospedaliero di Tradate. Concordo in pieno sul fatto che il paziente con emocromatosi genetica senza dimostrato danno d'organo possa essere arruolato come donatore. L'unica domanda che pongo è: come si concorda la frequenza di salassi od eritroaferesi necessaria per ottenere una ferredplezione (che comunque è il target in induzione per il sovraccarico genetico, con o senza danno d'organo), con i 90 giorni di limite minimo fra due donazioni di sangue intero o 120 di doppia unità di globuli rossi dettato dal Decreto Ministeriale del 2005?

È a vostro parere fattibile un atteggiamento per cui il soggetto possa diventare donatore solo in fase di mantenimento, nel momento in cui si dimostrasse che una frequenza rispondente al Decreto consentisse di assestare la ferritina su valori accettabili?

R.: Rispetto alla specifica domanda penso proprio che sia fattibile. Vorrei però aggiungere che esiste una proposta per l'inserimento dei soggetti sani con emocromatosi come donatori non solo nella fase di mantenimento ma anche nella fase di salassoterapia più intensiva. I soggetti devono peraltro rispettare una serie di criteri oltre a quelli specifici per diventare donatori e che riguardano la dimostrazione di assenza di danno d'organo correlato all'emocromatosi. Tale progetto presentato dalla SIMTI-Lombardia e al recente convegno tenutosi a Brescia è stato sottoscritto dai Dr. C. Velati, A. Piperno, C. Camaschella e G. Fiorelli e credo sarà presto pubblicato sulla rivista della Società.

D.: Ho 39 anni e ho un problema al quale nessuno mi sa dare risposte chiare: ho fatto un controllo dei valori del ferro ed è risultato ferro siero 77ug/dl, transferrina totale 472 ug/dl, transferrina insatura 395 ug/dl, ferritina siero 19 ng/ml. Vorrei sapere come mai la mia transferrina è così alta?

R.: La transferrina è la proteina che trasporta il ferro nel sangue e viene sintetizzata nel fegato. Generalmente la transferrina aumenta per tre ragioni principali:

1. Uno stato di carenza di ferro. Il suo valore di ferritina seppur ai limiti inferiori è ancora nella norma. Bisogna escludere però che ci siano condizioni (anche una banale influenza) che possano innalzare lievemente i valori di ferritina pur in presenza di una carenza di ferro. Se i valori di emoglobina e il volume dei globuli rossi (MCV o VGM) sono normali, l'ipotesi diventa meno probabile, ma non escludibile in modo assoluto.
2. C'è uno stimolo esterno spesso di tipo ormonale. Le due condizioni più comuni che inducono la sintesi epatica di transferrina sono la gravidanza e l'assunzione della pillola estro-progestinica.
3. Una condizione geneticamente determinata per cui la persona produce costitutivamente un po' di transferrina in più. Niente di allarmante comunque.

D.: Sono un donatore di sangue di anni 58 con una periodicità di due donazioni all'anno. In occasione di una recente donazione, dagli esami di controllo del centro trasfusionale mi è stato riscontrato che il valore della ferritina sierica è di ng/ml 10,13 mentre l'Hb è g/dL 14,7. Desidero gentilmente sapere cosa significa.

R.: Significa che lei ha esaurito le sue riserve di ferro tissutali senza che questo abbia determinato lo sviluppo di un'anemia. Faccia controllare i livelli di sideremia e transferrina per stabilire se esiste anche una carenza di ferro circolante, per valutare l'opportunità di una temporanea sospensione delle donazioni. Se questo calo della ferritina si è sviluppato improvvisamente, sospenda le donazioni e valuti se esistono altre fonti di perdita, in particolare con la ricerca del sangue occulto nelle feci.

