

## LIMATURE DI FERRO... CANADESI

**N**ella posta del nostro presidente Prof. Alberto Piperno abbiamo trovato un notiziario molto simile al nostro dal nome "Iron Filings", che in inglese significa "Limature di ferro", pubblicato dalla Società Canadese dell'Emocromatosi, membro dell'Associazione Internazionale delle Società dell'Emocromatosi.

Anche loro hanno un sito [www.toomuchiron.ca](http://www.toomuchiron.ca).

Sul numero dell'Autunno 2006 oltre alla lettera di una paziente, a quella della presidentessa ed ai nomi dei sostenitori della Società, abbiamo letto le interviste fatte dall'editore a due medici specialisti della loro zona, una delle quali sull'epcidina. Anche grazie al vostro contributo, come sapete, stiamo partecipando a studi di ricerca, per capire meglio il ruolo dell'epcidina nell'Emocromatosi classica e nelle forme di sovraccarico di ferro a genesi ancora ignota, alcuni in collaborazione con altri ospedali italiani e con l'Università della California (si veda "Notizie Siderali" n°34).

Abbiamo pensato di lasciar parlare per una volta il nostro collega d'oltreoceano su questo argomento di interesse attuale per la ricerca sul metabolismo del ferro:

Canadian  
HEMOCHROMATOSIS  
SOCIETY

# Iron Filings

### • Cos'è l'epcidina?

È una piccola proteina (un ormone; sostanza che porta informazioni anche lontano dalla sede di produzione) responsabile della regolazione del riciclo del ferro e dell'equilibrio del ferro corporeo. L'epcidina regola l'assorbimento del ferro dall'intestino ed il suo rilascio dai macrofagi (le cellule di deposito coinvolte anche nel sistema immunitario, si veda anche "Notizie Siderali" n°34).

### • Perché l'epcidina sta dando così importanti informazioni nella ricerca dell'Emocromatosi?

L'epcidina sembrerebbe essere il regolatore dei depositi di ferro a lungo cercato. L'epcidina può essere la proteina chiave che "sente" i livelli di ferro corporeo e che dà il via ad altri processi che hanno luogo, sia nel caso in cui il corpo abbia bisogno di più che meno ferro, a seconda della condizione in cui si trova.

### • Come funziona l'epcidina all'interno del corpo?

L'epcidina è prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori ed al ferro stesso. Circola poi nel sangue in modo simile ad altri ormoni. Sembra interagire con recettori che si trovano sia sulla superficie delle cellule intestinali che su quella dei macrofagi, regolando così il metabolismo del ferro.

### • Come funziona l'epcidina all'interno del metabolismo del ferro?

L'epcidina agisce insieme ad altre proteine che regolano il metabolismo del ferro, tra cui la Ferroportina 1, il Recettore 2 della Transferrina, l'Emojuvelina e l'HFE, ma non è ancora completamente noto come queste proteine interagiscano (comunicano) tra loro.

È però chiaro, oggi, che l'epcidina è la proteina chiave che dà il segnale ad altre all'interno del metabolismo del ferro. Quando tutte le proteine che regolano il ferro funzionano bene e ricevono il segnale corretto dall'epcidina, una quota di ferro appropriata per il fabbisogno corporeo sarà trasferita nel sangue, in modo da evitare un eccessivo accumulo di ferro nei tessuti. L'eccesso o la riduzione di epcidina è la causa delle alterazioni a valle di questo fine meccanismo di regolazione del ferro: la mancanza di epcidina determina sovraccarico di ferro, mentre un eccesso di epcidina causa anemia. Un possibile schema che descrive come l'epcidina e le altre proteine interagiscano tra di loro è mostrato nella Figura A.

Si potrebbe fare un paragone: l'epcidina è come l'informazione inviata dal capo dei vigili urbani che grazie alle informazioni provenienti dalla città e con l'aiuto dei vigili posti agli incroci (le altre proteine implicate nella regolazione a monte e a valle) regola il traffico delle auto (metabolismo del ferro) evitando ingorghi in città (sovraccarico di ferro) o inutili zone vuote (anemia).

(segue...)

Figura A

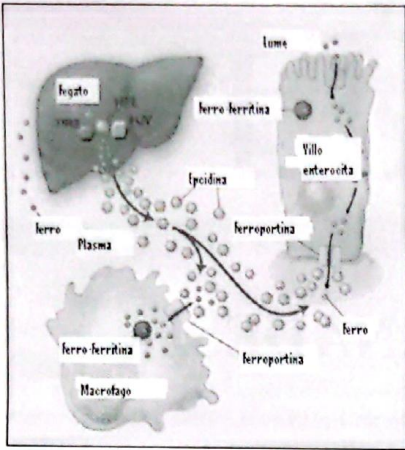
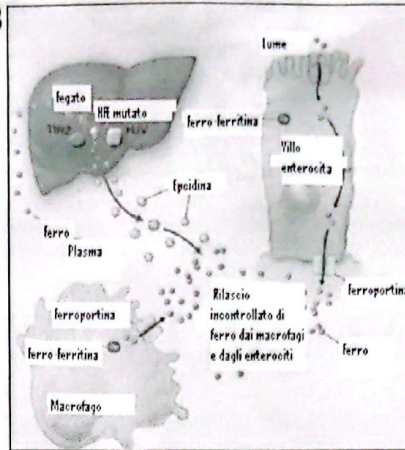


Figura B



**A.** Normalmente, la proteina epcidina prodotta dal fegato è rilasciata nel circolo sanguigno ed interagisce con le altre proteine che regolano il metabolismo del ferro per dare un messaggio ed ottenere un normale equilibrio dell'assorbimento di ferro attraverso l'intestino ed un normale rilascio dai macrofagi.

**B.** Nell'Emocromatosi causata da mutazioni del gene HFE, i livelli di epcidina sono più bassi e questo dà il segnale per un aumentato assorbimento intestinale di ferro ed un incontrollato rilascio dai macrofagi.

• **Ma allora è alterato il gene dell'epcidina (HAMP) o la proteina epcidina nell'Emocromatosi con esordio in età adulta?**

La forma classica di Emocromatosi non è dovuta ad un'alterazione del gene HAMP. L'Emocromatosi Ereditaria è causata, nella maggior parte dei casi, da mutazioni del gene HFE. Presumibilmente, il gene HFE gioca un ruolo nel regolare la produzione epatica di epcidina, dal momento che nei pazienti con emocromatosi i livelli proteici di epcidina misurati nel sangue sono risultati stranamente bassi. Bassi livelli di epcidina nel sangue portano ad un eccessivo assorbimento intestinale di ferro e al suo rilascio dai normali depositi situati nei macrofagi e quindi ad un eccesso di ferro che entra nel circolo sanguigno (Figura B).

Nell'emocromatosi classica, caratterizzata da esordio in età adulta, mutazioni nel gene HFE causano la produzione di una proteina HFE anomala. Questa proteina HFE anomala (insieme alle altre proteine regolatorie) trasmette all'epcidina il messaggio sbagliato: nel corpo c'è poco ferro. L'epcidina a sua volta interagisce con l'intestino: il basso livello di epcidina, indotto da quella anomalia iniziale del gene HFE, dà il segnale all'intestino di aumentare l'assorbimento di ferro. Questo circolo vizioso di segnalazioni risulta alla fine nel sovraccarico di ferro tipico dell'emocromatosi. Così "la via di comunicazione" è integra ma riceve un messaggio sbagliato e non sarà regolata in modo corretto.

• **Visto che l'epcidina è considerata oggi il regolatore chiave del metabolismo del ferro, il suo dosaggio sta modificando o modificherà in futuro la gestione dell'emocromatosi? Le nuove conoscenze sull'epcidina possono dare un contributo per la diagnosi dell'emocromatosi o predire l'entità del sovraccarico di ferro che un paziente potrebbe avere?**

Ad oggi non sembra necessario né utile misurare l'epcidina nel sangue di un paziente per fare diagnosi della forma classica di Emocromatosi (HFE correlata). La ferritina e la saturazione della transferrina sono ancora i migliori strumenti per sospettare la forma più comune di emocromatosi. Misurare l'epcidina potrebbe invece aiutare a classificare i casi intricati di sovraccarico di ferro non attribuibile alle mutazioni del gene HFE. Nei laboratori di ricerca si sta mettendo a punto una misurazione accurata dell'epcidina sia nel sangue che nelle urine. Riguardo alla possibilità che l'epcidina possa predire il rischio di sviluppare il sovraccarico di ferro o la sua entità e dare un contributo nella successiva gestione del paziente con diagnosi genetica di emocromatosi, il monitoraggio di indici semplici come ferritina, saturazione della transferrina ed emoglobina sono ancora oggi i più utili e specifici. L'epcidina è ancora oggetto di ricerca, pertanto rimane da definire se e come possa essere meglio usata nella pratica clinica sia nell'ambito del sovraccarico di ferro che dell'anemia.

(intervista dell'editore Julie MacFarlane al Dr. Sam Krikler, direttore della Divisione di Ematologia, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Surrey Memorial, British Columbia)

**D.ssa Sara Pelucchi - D.ssa Paola Trombini**

Centro per la Diagnosi e Terapia dell'Emocromatosi, Ospedale San Gerardo, Monza

**Ha già provveduto a versare il contributo annuale?**

Bollettino di CC postale: 37937208  
Bonifico bancario: Intesa - San Paolo  
Monza Centro, 313801/36



**Renditi disponibile per le iniziative dell'Associazione. Telefona allo 039 2333220 al mercoledì mattina ore 10-12. Tutto ciò che viene realizzato si basa sul volontariato.**

# BABBO "NATALE" NON USA LE RENNE !!!

**E**bbene sì, non è più vero che Babbo "Natale" usa una slitta trainata da renne; no, lui ha un banchetto e ci arriva in bicicletta!! Il nostro Babbo non ha la barba lunga e bianca, potrebbe anche vestirsi di rosso ma non fa doni, no!... Lui, i regali li vende!

Infatti il caro Signor Brambilla, di nome "Natale", sfodera un sorriso accattivante, una voce suadente e mostra panettoni, calze e confezioni caffè... impossibile resistergli. Inesauribile e instancabile si lascia affiancare da persone di buon cuore, i Signori Magni e Nocito, Ballerini e Arosio, Spagnoli e Recalcatti, Pittalunga e Popoli, che in realtà prendono lezioni di simpatia oltre a tanto freddo!

Non usa le renne perché gli sono state sottratte tutte. Un paio, dai coniugi Tamborrino, che al galoppo si sono fiondati a

Domodossola, attesi dal Dr. Paolo Ceruti e Sig.ra Giovanna del Centro Immuno-trasfusionale. Almeno tre renne dai Malegori, che tra Villasanta, Desio e Monza le hanno stroncate in poco tempo. La sesta non ha subito miglior sorte: distrutta e sfiatata ha fatto la spola tra commercianti e venditori, cavalcata da un Signor Ballabio senza frusta, ma con grinta.

Giorno dopo giorno, panettone su panettone, il nostro Babbo "Natale" ha saltato i pasti, non si è concesso soste ma ha goduto della compagnia e della dolcezza dell'instancabile Signora Sherry!

Ma... le altre renne che fine hanno fatto??? Nessun timore, nessuna fuga: hanno solo sbagliato nonno... eh sì. Si sono incollate a nonno Braghetto, da quel di Desio a quel di Monza, e con la complicità dei Signori Vasi e Donghi si sono

agganciate al banchetto e divertite un mondo!!

Aspettando la Befana e propiziando calze e caffè, Babbo "Natale" si è ritrovato esausto e senza più doni. Senza più forze neanche per pedalare... e allora... via col taxi del Signor Bancone per ricaricarsi e riscaldarsi nel viaggio di rientro. A tutti gli interpreti di questa fantastica avventura un sentito grazie e tanta riconoscenza... ma soprattutto... in campagna: l'Epifania tutte le feste le porta via ma la Pasqua è alle porte!

*Donatella Donati*

**P.S. Anticipiamo le date del banchetto "Uova Pasquali" e precisamente: 14/16/26 Marzo 2007 presso l'Ospedale Nuovo S. Gerardo di Monza.**



## Ora parliamo di soldi...

**L'**Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti fino al 31 dicembre 2006 dai signori:

Mattei Vincenzo, *Lissone*  
Maltinti Massimiliano, *Pietrasanta*  
Battini Silvia, *Livorno*  
Origgi Luigi, *Burago Molgora*  
Famiglia Riva - mem. Salv., *Monza*  
Resmini Mario, *Brignano*  
Gardoni Virginio, *Parma*  
Brambilla Luigi, *Vimercate*  
Massignani Roberto, *Trezzo*  
Cazzaniga Maria Luisa, *Sovico*  
Arbeggia Piercarlo, *Biella*  
Motta Eugenia, *Milano*  
Mariani Arnaldo, *Lissone*  
Bonicelli Angela, *Monza*

Malegori Pierluigi, *Monza*  
Minotti Cesare, *Mariano Comense*  
Pasquale Pina, *Camogli*  
Mascheroni Felicità, *Meda*  
Camesasca Renato, *Monza*  
Toffoli Saverio, *Roma*  
Jacini Pietro, *Milano*  
Fava Pierangelo, *Villasanta*  
Lumaca Anna, *Monza*  
Venturini Giovanni, *Brignano*  
Cagna Piergiuseppe, *Monza*  
Arienti Renato, *Muggiò*  
Mancini Mario, *Roma*  
Rossini Angela, *Monza*  
Brivio Mario, *Monza*  
Arosio Felice, *Biassono*  
Banterla Sandra, *Albate*  
Cioffi Silvana, *Roma*  
Beretta Silvano, *Milano*  
Tasso Bruna, *Desio*

Schiavo Lino, *Desio*  
Brambilla Claudio G., *Monza*  
Sirtori Giuseppe, *Monza*  
Radogna Giaccontini, *Pero*  
Galimberti Ambrogio, *Desio*  
D'Anella Daniele, *Roncadelle*  
Del Duca Antonio, *Cinisello B.*  
Esposito Alfredo, *La Spezia*  
Sotgiu Marco, *Reggio Emilia*  
Villa Vincenzo, *Burago Molgora*  
Lissoni Luigi, *Lissone*  
Pennati Lorenzo, *Basiglio*  
Castelli Gianfranco, *Meda*  
Perrone Alessandro, *Salice S.*  
Arosio Giuseppe, *Lissone*  
Fumagalli Cesare, *Casatenovo*  
Cavazza Maurizia, *Cinisello B.*  
Arosio Lino, *Biassono*  
Scuratti Mario, *Monza*  
Pagliari Giuseppe, *S. Cesario G.*

Rottoli Leonardo, *Bergamo*  
Del Miglio Rolando, *Nova Mil.*  
Paravano Luigi, *Zoccorino*  
Cesana Alessandro, *Carate*  
Bove Tommaso, *Sesto S.G.*  
Cesana Franco, *Carate*  
Casati Federico, *Monza*  
Dainotto Gaetano, *Lissone*  
Manzoni Pasquale, *Lecco*  
Faella Silvana, *Napoli*  
Guanella Emilio, *Villasanta*  
Caprà Maria, *Muggiò*  
Rivolta Giancarlo, *Sovico*  
Expopack, *Villasanta*  
Mirko Mutti, *Triuggio*  
Rizzi Franco, *Carate*  
Circolo Arosio e Barzago, *Monza*  
Bassoni Adriana, *Cinisello B.*  
Maroni Guido, *Introbio*  
Braghetto Giuliano, *Albate*

## www.emocromatosi.it

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

D.: Sono una ragazza di 22 anni donatrice di sangue dal 2003. Nell'ultima donazione risalente al 16/06/06 si sono riscontrati i seguenti valori: Ferro 289 Ferritina 27. Visto il valore del ferro, il medico mi ha fatto fare ulteriori analisi dalle quali si è evidenziata la contemporanea presenza delle mutazioni C282Y e H63D del gene HFE, entrambe allo stato eterozigote. I valori di quest'ultima analisi erano i seguenti: Ferro 56 Capacità Ferro-Legante Totale 300 Transferrina (Indice di Saturazione) 18.7% Ferritina 15.

Ora io vorrei sapere questi risultati cosa potrebbero comportare. Potrei andare incontro a disturbi? Di che genere? E per quanto riguarda la successione, i miei figli potrebbero avere problemi? Ho sempre avuto mestruazioni irregolari, potrebbe essere una conseguenza? Ho letto che l'emocromatosi può causare anche sterilità, corro questo rischio? Scusate le mie numerose domande.

R.: Se ho capito bene attualmente i suoi valori sono perfettamente normali. Non si può quindi parlare di emocromatosi. Infatti sebbene lei abbia un genotipo HFE a rischio (contemporanea presenza delle mutazioni C282Y e H63D del gene HFE, entrambe allo stato eterozigote), questo non vuol dire avere la malattia. Questo genotipo infatti determina un basso rischio di avere un sovraccarico di ferro e comunque sempre di entità lieve. Le complicanze legate all'emocromatosi sono correlate alla presenza e all'entità del sovraccarico di ferro (definibile sulla base della ferritina e della percentuale di saturazione della transferrina) ed è quindi su questi valori che ci si basa in prima istanza per stabilire le necessità di esami ulteriori e terapie. Essendo lei una donatrice è presumibile che le donazioni le permettano con tutta tranquillità di mantenere lo stato del ferro nella norma e non aver bisogno di altro. Tenga controllati gli esami come già sta facendo. Tenga inoltre presente che la sideremia è uno degli esami più soggetti ad oscillazioni, anche in condizioni di totale normalità.

Per quanto riguarda i figli essi erediteranno da lei una o l'altra delle due mutazioni e saranno portatori sani di una o dell'altra a meno che il futuro padre non abbia anche lui mutazioni analoghe. Comunque poiché l'emocromatosi si manifesta in età adulta non c'è ragione di eseguire accertamenti troppo precoci. Quando sarà il caso e i figli grandicelli per poter sopportare un prelievo di sangue faranno anche loro i test per il ferro ed eventualmente l'analisi del gene HFE. Tenga presente che la mutazione C282Y è quella che altera di più la funzione della proteina, ma ha una frequenza media in Italia dello 0,2 (che vuol dire 1 su 50 abitanti) con variabilità importanti tra nord e sud (più comune nel nord), mentre la mutazione H63D ha un effetto veramente modesto. L'H63D è però molto comune (un portatore sano su 4 abitanti in Italia).

D.: Ho 33 anni, e sono affetto da emocromatosi, recentemente sotto prescrizione del medico specialista dove sono in cura, ho eseguito la MOC all'anca destra (valori nella norma) e alla colonna lombare dove mi è stato riscontrato che i valori sono ridotti rispetto alla norma (iniziale osteopenia), come mi devo comportare?

R.: La presenza di un'osteopenia a 33 anni può far pensare ad un fenomeno correlato al sovraccarico di ferro. Ciò è generalmente mediato da un deficit endocrino dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi a cui consegue una riduzione dei valori di testosterone (nell'uomo), beta-estradiolo (nella donna). Questo si verifica in genere in condizioni di sovraccarico di ferro di una certa entità, cosa che dovrebbe consigliare una valutazione approfondita delle complicanze dell'emocromatosi a carico degli organi bersaglio (fegato, pancreas, cuore, articolazioni), oltre che all'asse ipofisi-gonadi.

A TUTTI I NOSTRI LETTORI  
UN FELICE

2007



Un acuto osservatore avrà notato come, tra i nomi delle Dottoresse che formano l'équipe del Prof. Piperno, manchi la D.ssa Vergani!! Ahinoi, non è stato un errore tipografico, un refuso della redazione, ma Anna ci ha "lasciato". Eh sì, per motivi familiari si è trasferita a Padova, e noi abbiamo perso oltre che un Medico coi fiocchi, una Persona speciale.

**«Cara Anna, non ci siamo dimenticati di te!! Ma sai come vanno qui le cose?! Siamo stati travolti dal vortice dell'ambulatorio, dalla tesi di specialità, dalla routine... cioè dal solito!! Quindi in occasione dell'uscita del Notiziario di dicembre esprimiamo il nostro più sincero e caloroso saluto ed un abbraccio affettuoso. L'unica cosa che volevamo dirti è che, a distanza di tre mesi, forse tu non hai lasciato tanto ma NOI ABBIAMO PERSO MOLTISSIMO! A presto!!!»**

**CIAO ANNA**

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