

## L'emocromatosi non è uguale per tutti: fattori acquisiti e genetici modificano il quadro clinico della malattia

La grande maggioranza dei casi di emocromatosi ereditaria è causata dallo stesso difetto genetico, cioè dalla omozigosi per la mutazione C282Y del gene HFE, condizione che si verifica quando entrambe le copie del gene, ereditate dal padre e dalla madre, si trovano mutate e quindi non perfettamente funzionanti.

Non tutti i soggetti affetti da emocromatosi sono però uguali fra di loro: la gravità dei sintomi, l'entità del sovraccarico di ferro e dei danni da esso generati sono infatti estremamente variabili da paziente a paziente. Esiste addirittura la possibilità che il difetto genetico, in una piccola quota di casi, possa non manifestare la sua presenza per tutta la durata della vita del soggetto.

Quali sono fattori che influenzano la diversa "espressione" della malattia e che in alcuni soggetti riescono addirittura ad annullarne gli effetti?

**FATTORI ACQUISITI.** Le perdite mestruali e le gravidanze nella donna, così come altre eventuali piccole perdite croniche di sangue (attenzione che non nascondano problemi seri) anche nell'uomo, le donazioni di sangue, influiscono in modo protettivo sullo sviluppo di un sovraccarico di ferro marcato. L'evidenza maggiore di questo è data dalla minor frequenza e gravità con cui l'emocromatosi si manifesta nelle donne nel periodo fertile. In questi casi il ferro perduto con il sangue va a controbilanciare, almeno in parte, quello assorbito in maggiori quantità in conseguenza dell'emocromatosi. Viceversa, la coesistenza di altre condizioni che facilitano l'assorbimento di ferro, come per esempio un tratto talassemico (portatore sano), possono aggravare in modo marcato la rapidità e l'entità del sovraccarico di ferro nei pazienti con emocromatosi, accelerando lo sviluppo dei danni d'organo. Anche un'elevata assunzione di alcool o la compresenza di un'epatite virale cronica può accelerare lo sviluppo della cirrosi epatica. [Figura]

**FATTORI GENETICI.** Alcuni esperimenti condotti nell'animale suggeriscono che il patrimonio genetico individuale possa giocare un ruolo determinante. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato che fratelli affetti che appartengono allo stesso nucleo fami-

gliare tendono a presentare caratteristiche simili, facendo supporre che possano aver ereditato non solo la mutazione ma anche altri fattori in grado di influenzarne l'espressione.

Un importante studio in corso presso il centro di Monza potrebbe contribuire a far luce su questa complessa rete di interazioni individuando quali siano i geni in grado di influenzare la gravità della malattia.

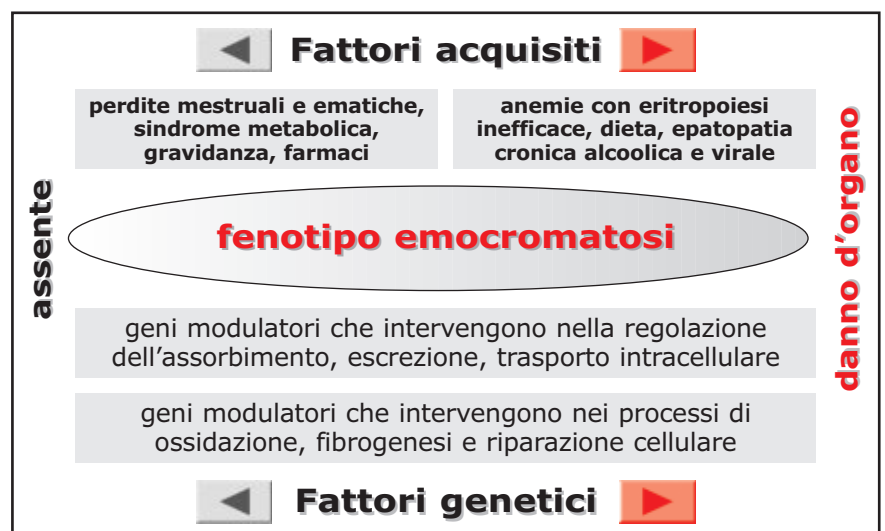
Questa ricerca, svolta in collaborazione con i centri di Verona (Prof. Girelli) e Milano (Prof.ssa Fargion e Prof. Conte), prevede lo studio di oltre 300 soggetti con emocromatosi ereditaria. Lo studio consiste nell'analisi di varianti genetiche (dette *polimorfismi*) in più di 40 geni coinvolti nella regolazione dello stato del ferro e cercherà di definire se alcune di queste varianti, normalmente presenti in molti soggetti, possano associarsi ad un differente sovraccarico di ferro. Per chi non lo sapesse i polimorfismi genetici sono la base della variabilità individuale, quella che ci rende unici pur appartenendo alla stessa specie umana. Sono piccole variazioni disperse nell'intero genoma, di per sé non in grado di creare particolari alterazioni o modificazioni, ma sono estremamente frequenti (qualche milione). L'interazione di questi polimorfismi fra di loro (data la loro frequenza, le combinazioni possibili sono in pratica infinite) è però in grado di determinare un effetto tangibile. Nel caso dell'emo-

cromatosi è possibile che alcuni di questi polimorfismi possa influenzare in modo peggiorativo o protettivo lo sviluppo del sovraccarico di ferro. Se fosse così, si potrebbe arrivare a realizzare un test applicabile nella pratica clinica per identificare i soggetti a rischio e non.

I risultati preliminari di questo studio sono stati presentati alla **42<sup>a</sup> Riunione Annuale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato**, un importante organismo italiano che riunisce la comunità di medici e ricercatori italiani che si occupa di epatologia. L'analisi condotta sui primi cento soggetti – e per un numero limitato di geni – ha infatti fornito risultati incoraggianti: la presenza di alcune varianti di geni coinvolti nel metabolismo del ferro sembra essere associata a una più severa espressione di malattia, e allo stesso modo si intravede per alcuni geni contemporaneamente presenti nello stesso soggetto la tendenza ad una azione combinata.

L'individuare quali siano i fattori genetici legati alla più severa espressione della malattia non rappresenterebbe peraltro soltanto un significativo passo in avanti nella conoscenza dei fenomeni che stanno alla base della patologia, ma fornirebbe anche importanti strumenti rapidamente trasferibili nell'attività di diagnosi e cura.

Prof. Alberto Piperno  
Dr. Matteo Pozzi





## ...Fin che la barca va...

Il nostro “vascello” naviga, continua a navigare. Le acque non sono tranquille, anzi talvolta agitate. Superato lo tsunami dello scorso anno siamo sempre in balia delle correnti, delle mareggiate e delle tempeste.

Nonostante ciò, la nostra “ciurma” continua a remare.

Gli uomini si scambiano gomitate e pacche per infondersi coraggio e fiducia... certo son sempre gli stessi volti, le stesse forze... ma non si sventola “bandiera bianca”.

Quindi anche quest’anno “i nostri” hanno raggiunto il porto!

Carichi di uova di cioccolato e di galinelle hanno approdato, ancorato, e sono stati accolti da veri eroi.

Eh sì eroi... perché è grazie al loro impegno che l’Associazione potrà sostenere, seppur molto molto parzialmente, una piccola parte del finanziamento legato alla sopravvivenza dell’ambulatorio e divenuto indispensabile.

Ambulatorio, la cui sussistenza è la base e l’obiettivo della nostra attività ma soprattutto è la necessità di ogni “paziente” che lo frequenta.

Quindi un doveroso, sincero e sentito

### GRAZIE di cuore

a capitano Brambilla, carismatico timoniere, e alla sua ciurma Pittaluga, Vasi, Zardone, Fossati, Braghetto, Zavaglia, Arosio, Pennati che con dedizione rema e ramazza, e al responsabile della cambusa signor Tamborrino. Un immenso grazie anche al nostro “Caronte” Cristiano

Malegori che carica, trasporta e scarica l’anima del nostro esistere.

Questa volta il veliero riparte, lascia il porto, con infinita gioia completamente scarico!!!!

A tutti i marinai, a tutti i pazienti, a tutti gli acquirenti un dolce augurio: che l’uovo contenga la più preziosa delle sorprese: salute!

*Donatella Donati*



## Per le prossime Dichiarazioni dei Redditi invitiamo calorosamente soci, amici e conoscenti a devolvere il **5 per mille** dell’Imposta sul Reddito a sostegno dell’**ASSOCIAZIONE**

**SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL’IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)**

Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni riconosciute che operano nei settori di cui all’art. 10, c. 1, lett. c), del D.lgs. n. 460 del 1997

FIRMA Mario Rossi

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) **9 4 5 6 2 5 4 0 1 5 6**

Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e della università

FIRMA \_\_\_\_\_

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) \_\_\_\_\_

Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria

FIRMA \_\_\_\_\_

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) \_\_\_\_\_



**Rivolghiamo un caloroso invito a tutti i soci,  
sostenitori ed amici all'**

## **ASSEMBLEA GENERALE**

Sabato 30 Maggio 2009 alle ore 16,30  
presso Villa Serena - Ospedale San Gerardo - Monza

*Vorremmo chiudere la serata con una cena se la partecipazione sarà di almeno 50 persone.  
Il nostro obiettivo è ritrovare lo spirito di gruppo che ci ha sempre sostenuto  
ma che il tempo ha un poco affievolito.*

Vi invitiamo ad iscrivervi telefonando al numero 039.303106 orario d'ufficio  
e dalle ore 20,30 al numero 039.2005874 - entro il 16/05/2009

## Ora parliamo di soldi...

**S**entiti ringraziamenti a tutti i soci, ordinari e sostenitori, per il loro generoso contributo. Il sostegno dell'Associazione consente la prosecuzione dell'attività informativa ed educativa. Di seguito la rubrica con i nomi dei sottoscrittori.

### **Versamenti ricevuti nel corso del 2008:**

Casati Federico, *Monza*  
Castiglioni Maria Rosa, *Busto A.*  
Agostini Giancarlo, *Terni (TR)*  
Arbeggia Piercarlo, *Biella*  
Arienti Renato, *Muggiò*  
Arienti Michele, *Monza*  
Armelli Maria, *Fidenza*  
Armenti Michele, *Monza*  
Arosio Aless. e Lino, *Biassono*  
Arosio Felice, *Biassono*  
Attanasi G. Battista, *Milano*  
Baccaglio Gianclemente, *Domodo*  
Baio Giuseppina, *Giussano*  
Balestra Fabio, *Milano*  
Ballabio Luigi, *Giussano*  
Banfi Mario, *Monza*  
Barzaghi Giuseppina, *Giussano*  
Basso Adriana, *Cinisello B.*  
Bettini Silvana, *Livorno*  
Bellotti Ezio, *Cabiate*  
Beretta Fabrizio, *Usmate*  
Beretta Giuseppe, *Cabiate*  
Beretta Silvano, *Milano*  
Biraghi Gualtiero, *Mariano C.*  
Bonacina Fausto, *Meda*  
Bonizzoni Mauro, *Busto A.*  
Bove Tommaso, *Sesto S.G.*  
Braghetto Giuliano, *Albate*  
Brait Paolo, *Lido di Venezia*  
Brambilla Luigi, *Vimercate*  
Briotti Renato, *Cassago Br.*  
Bugini Ermidio, *Lurano*  
Cagna Piergiuseppina, *Monza*  
Caldara Bruno, *Lissone*  
Camesasca Renato, *Monza*  
Candioli Simone, *Candelo (BI)*  
Capra Maria, *Muggiò*  
Casella dt. Giovanni, *Bovisio*  
Castaldi Alfonso, *Novara*  
Castelli Gianfranco, *Meda*  
Caudioli Simone, *Candelo (BI)*  
Cavazza Maurizio, *Cinisello B.*  
Caviraghi Giuseppe, *Monza*  
Cazzaniga Giancarlo, *Sovico*  
Cazzaniga Maria Luisa, *Sovico*  
Ceccotti Cristian, *Cividale Fr.*  
Cesana Franco, *Carate B.*  
Coli Giacomo, *Sillano (LU)*  
Colledan Roberto, *Cordovado (PN)*


Colombo Carlo, *Giussano*  
Colombo Clara, *Carate B.*  
Colombo Giulia, *Sesto S.G.*  
Corsico Paolo, *Ceparana (SP)*  
Crippa don Romano, *Monza*  
Cungi Michela, *Bibbiena (AR)*  
Di Francesco Leonardo, *Brugheri*  
De Anna Chiara, *Crodenons (PN)*  
De Luca Antonio, *Cinisello B.*  
Del Miglio Rolando, *Milano*  
Del Popolo Giuseppe  
Desouki Gamal, *Roma*  
Detomati Filippo, *Biella*  
Di Natale Daniela, *Scordia (CT)*  
Don Spada Giorgio e R., *Monza*  
Faella Silvana, *Napoli*  
Fava Pasquale, *Villasanta*  
Favrin Luciano, *Treviso*  
Floridia Margherita, *Garbagnate*  
Fossati Achille, *Monza*  
Fossati Agostino, *Lissone*  
Franceschini Renato, *Valdobbiate*  
Frasca Michela, *Bologna*  
Frasca Giuseppe, *Milano*  
Fumagalli Cesare, *Casatenovo*  
Fumagalli Onello, *Carate B.*  
Gabbini Emanuele, *Arese*  
Galbiati Giuseppe, *Lissone*  
Gardoni Vincenzo, *Parma*  
Gualandris Orlando, *Aircuzio*  
Guanella Emilio, *Villasanta*  
Imparato Pietro, *Monza*  
Isella Angela, *Veduggio*  
Kerin Evelino, *Monza*  
Kiene Christian Juliane  
Latorraca Rocco, *Framudola*  
Ligas Alessia, *Borgo a Buggiano*  
Luca Giannini, *Meda*  
Luetti Michele, *Cremella*  
Lumaca Anna, *Monza*  
Malegori Angelo, *Monza*  
Malegori Cristiano, *Monza*  
Malgrati Antonio, *Monza*  
Mancini Domenico, *Sesto S.G.*  
Mancini Mario Vittorio, *Roma*  
Manzoni Pasquale, *Lecco*  
Marchese Donato, *Zelo B.*  
Marchese Francesco, *Zelo B.*  
Marchi Fabio, *Zoppola*  
Mariani Arnaldo, *Lissone*  
Maroni Guido, *Introbio*  
Mascheroni Felicita, *Meda*

Massaro Elisabetta, *Galatica (LE)*  
Massimigliani Alberto, *Trezzo*  
Meani Luca, *Brugherio*  
Meroni G., *Cinisello B.*  
Meroni Valentino, *Monza*  
Mesiti Giuseppe, *Nova M.*  
Milani Gabriele, *Paullo*  
Monguzzi Giorgio, *Biassono*  
Moscatelli Alessandro, *Carate B.*  
Mosconi Ambrogio, *Monza*  
Motta Eugenia, *Milano*  
Motta Giovanna, *Milano*  
Mutti Mirco, *Triuggio*  
Nieri Lorenzi, *Firenze*  
Opreni Carla, *Monza*  
Opreni Andrea, *Carugate*  
Opreni Maria Rosa, *Monza*  
Orizzi Luigi, *Burago Molgora*  
Panzeri Enrico, *Veduggio*  
Pasquale Pina, *Camogli*  
Patrosso M. Cristina, *Milano*  
Pennati Lorenzo, *Basiano*  
Peraboni Eliano, *Cologno M.*  
Perego Adalberto, *Monza*  
Petenzi Giancarlo, *Monza*  
Pezzucchi Giacinto, *Carate B.*  
Pignatelli Bernardino, *Taranto*  
Pignatelli Ferdinando, *Taranto*  
Pirovano Giancarlo, *Verderio I.*  
Pittaluga Domenico, *Monza*  
Pomtrio Carlo, *Varedo*  
Pontiggia Livia, *Baruccana*  
Porceddu Renato, *Monza*  
Pozzi Giovanni, *Monza*  
Pozzi Luigi, *Novara*  
Premoli M. Antonietta, *Cantello*  
Quinn Patrick, *Padova*  
Radogna Giacintini, *Acquaviva*  
Ragione Anna Maria, *Seregno*  
Reale Patrizia, *Roma*  
Resmini Mario, *Brignano*  
Ricci Abo, *Seregno*  
Rivolta Giovanni, *Giusanno*  
Rizzi Franco, *Carate B.*  
Romandini Adriano, *Crodo (VB)*  
Rosa Giovanni, *Ragusa*  
Rossi Renzo, *Monza*  
Rossini Angela, *Monza*  
Ruffato Maurizia, *Vedano*  
Schiavo Savone, *Desio*  
Scurati Mario, *Monza*  
Sirtori Giuseppe, *Monza*

Soldano Giuseppe, *Monza*  
Tedesco Bruno, *Monza*  
Tellazzi Antonio, *Brugherio*  
Teresson Tiziano, *Novara*  
Todisco Alfredo, *Varese*  
Toffoli Saverio, *Roma*  
Torrente Ursula, *S. Marzano*  
Trentin Francesco, *Palazzolo*  
Tronconi Marcono, *Treccazano*  
Vasi Romano, *Cormano*  
Venturini Giovanni, *Brignano*  
Villa Vincenzo, *Burago M.*  
Vitiello Mario, *Milano*  
Zanuso Remidio, *Valdarno*  
Zanzottera Anselmo, *Vedano*  
Zavaglia Vincenzo, *Bresso*

### **Donazioni ricevute nel corso del 2008:**

Fam. Lo Strangio Domenico  
Resminio Mario, *Brignano*  
Opreni Pierina, *Monza*  
Riva Aldo in mem. Opreni, *Monza*  
Magni Ettore, *Cernusco*  
Marchese F. in mem. CA  
Cassa Rurale, *Carate Brianza*  
Mantovani sponsoriz.  
Capetta Ivi spa, *S. Stefano Belb.*  
O.M.E.N. spa Officine  
Expopack srl, *Villasanta*  
Mesitri Giuseppe  
Tedesco P.B. in mem. Alb., *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 Via Pergolesi, 33 Tel. 039 2333220	
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 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 Coletti, Dr. Pozzi)*

**D:** Sono affetta da emocromatosi e portatrice sana di anemia mediterranea. Sono stata in cura di salassoterapia per tre anni e da un anno sono impossibilitata a procedere nella terapia in quanto i valori di emoglobina sono sotto i 10 g/dl e i valori della ferritina hanno raggiunto i 1700 ng/ml. Come posso risolvere questo mio problema?

**R:** Il problema può essere risolto in altro modo, mediante l'uso di chelanti o con terapie che richiedono l'uso combinato di salassi ed eritropoietina. Vanno però verificate le condizioni presso un centro specialistico. Le alternative esistono. Se ritiene può essere valutata presso il centro di Monza o in altri centri di riferimento (in gran parte al nord: Milano, Verona).

**D:** Vorrei sapere quali sono i valori di sideremia, ferritina, transferrina per diagnosticare una emocromatosi conclamata. Io sono risultato "predisposto" alla malattia avendo presenza di omozigosi per la mutazione H63D del gene HFE.

**R:** Gli indici per sospettare una forma di emocromatosi sono una saturazione della transferrina almeno > 50% e una ferritina sierica > 400 ng/ml. In questo caso saremmo di fronte ad alterazioni lievi e clinicamente poco rilevanti. Una forma conclamata vuol dire avere valori molto più elevati con associati segni di danno d'organo. In genere si esegue il test genetico dopo aver eseguito degli esami che indicano il sospetto di emocromatosi e non l'inverso.

Sull'eventuale terapia va valutata l'entità delle alterazioni, l'età, il rischio di sviluppo di danni e lo stato generale.

**D:** Salve vorrei sapere la differenza tra "soggetto eterozigote composto H63D/C282Y" e "soggetto omozigote H63D/H63D". È possibile che uno dei due abbia l'emocromatosi? Chiedo questo perché sono gli esiti di un esame che è stato fatto da mia moglie e da mia figlia.

**R:** Sono entrambi genotipi a rischio assai moderato. L'eterozigote composto C282Y/H63D può sviluppare un sovraccarico di ferro in circa il 10% dei casi e in un numero più significativo modeste alterazioni degli indici ematici del ferro. È molto raro che questo genotipo determini da solo una patologia severa da accumulo di ferro tale da determinare dei danni d'organo. Nella donna oltretutto il fenomeno è ancora meno rilevante perché le donne sono generalmente protette dalla perdite mestruali.

L'omozigosi H63D è una condizione ancora più lieve e clinicamente poco significativa. Tutte e due hanno una scarsa tendenza a determinare una progressione delle alterazioni del ferro.

In pratica se gli indici del ferro (sideremia, transferrina e ferritina) sono normali non c'è molto da preoccuparsi. Gli esami possono essere ricontrollati dopo un paio d'anni e se ancora normali anche più a lungo (utile un controllo dopo la menopausa). Se invece gli indici del ferro dovessero risultare patologici, bisogna capire l'entità di tali alterazioni e comportarsi di conseguenza, sempre tenendo presenti le considerazioni iniziali.

**D:** Dalle analisi del sangue ho avuto un risultato di ferritina molto bassa. Sto soffrendo da molti mesi di vertigini, mal di testa improvvisi, senso di vuoto e spossatezza associata a dolori alle ossa. Tutto questo può dipendere dalla ferritina bassa?

**R:** Un valore di ferritina sierica bassa indica una carenza dei depositi di ferro. Resta da valutare se esiste un deficit di ferro anche nel circolo (sideremia e percentuale di saturazione bassa) e un'anemia (emoglobina e MCV inferiori ai valori di norma). I disturbi da lei riferiti sono molto generici e quindi possono avere diverse cause possibili, ma possono effettivamente far parte dei sintomi associati ad un'anemia ferrocarenziale.

Uno stato ferrocarenziale è molto comune nelle donne giovani ed in genere dipendenti dalle perdite mestruali. Le cause possono però essere diverse e quindi è opportuna una valutazione clinica accurata da parte del suo medico o di uno specialista ematologo.

**D:** Nel febbraio di questo anno mi è stata diagnosticata l'emocromatosi per omozigosi del gene HFE C282Y, attualmente sto facendo i primi salassi (300 ml per volta).

Conseguentemente ho fatto fare il test per l'emocromatosi anche a mia moglie in quanto ho una bimba di 6 mesi.

Purtroppo mia moglie è risultata omozigote per il gene HFE H63D, pertanto nostra figlia sarà sicuramente eterozigote per le due mutazioni.

Cosa comporterà tutto questo per mia figlia? La nostra piccola ha appena 6 mesi, come dobbiamo comportarci? Quali esami e quando dobbiamo fargli fare?

**R:** Non si preoccupi per la bambina per due ordini di ragioni:

1. Lo stato di eterozigosi composta (C282Y e H63D) ha come si dice una bassa penetranza (percentuale di soggetti che manifestano alterazioni significative dello stato del ferro inferiore al 10% circa) e una bassa espressività (cioè se presenti, le alterazioni sono di entità lieve/moderata). Tutto ciò è tanto più vero nelle femmine che sono protette dallo sviluppo di alterazioni marcate, anche in presenza del genotipo più severo (omozigosi C282Y).

2. L'emocromatosi è una malattia dell'adulto e il bambino è ben protetto dallo sviluppo di un sovraccarico di ferro proprio perché le elevate richieste di ferro da parte dell'organismo nella fase di crescita, controbilancia l'effetto del genotipo mutato.

In conclusione, state sereni e tranquilli, non è necessario fare alcun esame prima dei 18 anni. Oltre tutto la bambina a 12-13 incomincerà lo sviluppo puberale, con la comparsa delle mestruazioni che appunto costituiscono un fattore importante di protezione dallo sviluppo di un accumulo di ferro.

**D:** Un soggetto affetto da emocromatosi può donare il sangue?

**R:** Le disposizioni legislative attuali non comprendono l'esclusione dei soggetti con emocromatosi (definita secondo i criteri clinici e genetici) a patto naturalmente che risultino idonei secondo i criteri in vigore. Esistono comunque in Italia comportamenti diversi da parte dei diversi centri trasfusionali per cui alcuni accettano soggetti con emocromatosi anche con ferritina elevata e nella fase terapeutica (salassi settimanali o quindicinali), altri solo nella fase di mantenimento. Purtroppo è estremamente difficile giungere ad un consenso malgrado i numerosi e ripetuti sforzi dell'Associazione.