

Le cause di iperferritinemia

Cos'è la ferritina?

- La ferritina è una proteina presente in tutti gli organismi viventi dalle piante, all'uomo. È contenuta prevalentemente nelle cellule dove svolge la sua funzione principale che è quella di immagazzinare il ferro, rilasciarlo in caso di necessità o mantenerlo in una forma di deposito.
- La ferritina è una proteina formata da un complesso di elementi più piccoli (subunità) che si uniscono a formare una specie di guscio all'interno del quale viene immagazzinato il ferro in una forma non tossica (ogni molecola di ferritina può contenere fino ad un massimo di 4500 atomi di ferro).
- Una piccola quota di ferritina è presente anche nel sangue, in quantità generalmente proporzionale alla quantità di ferritina presente nei tessuti ed è misurabile (ferritina sierica). La ferritina presente nel sangue è quasi completamente priva di ferro e deriva da due componenti:
- Quella più rilevante è dovuta alla secrezione attiva da parte delle cellule epatiche e soprattutto dai macrofagi, le cellule "spazzino" abbondanti nella milza e, seppur minor misura, nel fegato.
- Quella minore è dovuta al rilascio della ferritina tissutale da parte delle cellule che normalmente giungono a termine della loro vita.

Quali sono i fattori che regolano la produzione della ferritina?

- In primo luogo il contenuto di ferro nelle cellule. Se aumenta il ferro, aumenta anche la produzione di ferritina, se diminuisce il ferro diminuisce anche la ferritina. Questa è la ragione per cui il dosaggio della ferritina nel sangue è comunemente utilizzato per identificare gli stati di sovraccarico o di carenza di ferro.
- In secondo luogo la presenza di uno stato infiammatorio (con questo termine intendiamo infezioni più o meno severe, malattie infiammatorie acute e croniche, neoplasie), ma anche tutta una serie di situazioni cliniche svariate (alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, ipertiroidismo, per esempio). In questi casi aumenta la produzione di ferritina nei tessuti (e di conseguenza anche nel sangue) indipendentemente dal contenuto di ferro.

Quali sono le condizioni in cui aumenta la ferritina nel sangue?

- Negli stati di sovraccarico di ferro qualunque ne sia la causa. In questi casi l'incremento di ferritina è spesso preceduto dall'aumento della sideremia (ferro circolante nel sangue) e, soprattutto, della percentuale di saturazione della transferrina. Nei casi iniziali di sovraccarico di ferro è anche possibile osservare valori di ferritina ancora nei limiti di normalità in presenza di una percentuale di saturazione elevata. Esistono alcune eccezioni a questa regola, cioè stati di sovraccarico di ferro caratterizzati da valori di ferritina elevati con una percentuale di saturazione della transferrina normale o bassa. Si tratta di condizioni in cui il ferro vie-

ne bloccato all'interno delle cellule (Deficit di ferroportina o emocromatosi tipo 4, Aceruloplasminemia ereditaria, Sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici).

- Negli stati infiammatori acuti e cronici, infezioni o neoplasie. In questi casi l'incremento della ferritina sierica non è correlato al contenuto di ferro nei tessuti.
- Negli stati in cui estese porzioni di un tessuto muoiono (necrosi). In questi casi la ferritina contenuta nelle cellule viene liberata nel sangue e il valore di ferritina sierica risulta elevato, talvolta in misura rilevante, ma non correlato alla presenza di un reale sovraccarico di ferro. Ciò è particolarmente vero nelle epatiti acute e croniche in conseguenza del fatto che nelle cellule del fegato le concentrazioni di ferritina sono molto elevate per la funzione primaria che ha il fegato come organo di deposito del ferro.
- In alcune rare condizioni in cui è sregolata la sintesi della ferritina per un difetto genetico o ad alterazioni nella secrezione della ferritina. Anche in questo caso l'iperferritinemia non si associa ad un sovraccarico di ferro. Si riconoscono due situazioni diverse: l'iperferritinemia associata a cataratta precoce (Sindrome dell'iperferritinemia e cataratta ereditaria) dovuta a mutazioni nella regione che regola la sintesi di ferritina e l'iperferritinemia benigna in cui sarebbe alterato il processo di secrezione della ferritina stessa. Entrambe sono condizioni a trasmissione dominante.

Quali esami fare in presenza di una iperferritinemia?

- Percentuale di saturazione della transferrina nel sangue. Valori elevati suggeriscono l'esistenza di un sovraccarico di ferro. Valori normali non escludono la presenza di un sovraccarico di ferro (Deficit di ferroportina, Aceruloplasminemia ereditaria, Sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici), ma è necessario escludere la presenza di altre situazioni (vedi sotto).
- Indici infiammatori (VES, PCR, ...). Nel caso siano elevati è possibile che ci si trovi di fronte ad una condizione di iperferritinemia associata ad infiammazioni acute e croniche, infezioni o neoplasie. In questi casi bisogna procedere con altre indagini volte a identificare le varie problematiche.
- Transaminasi. Se alterate possono indicare l'esistenza di una sofferenza epatica da sovraccarico di ferro (in questi casi l'incremento non è particolarmente marcato), ma anche l'esistenza di un'epatite virale cronica come causa dell'iperferritinemia (in questo caso è necessario procedere con le dovute indagini).

E poi?

- Analisi delle mutazioni del gene HFE. Nel caso di iperferritinemia con saturazione della transferrina elevata. Permette di stabilire l'esistenza di una forma di emocromatosi correlata al gene HFE.
- Emocromo e reticolociti. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato ad alcune forme di anemia.

- Colesterolo, trigliceridi, glicemia, uricemia. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici. In questo caso anche l'incremento del peso corporeo può anche indirizzare verso questa diagnosi.
- Studio familiare. Nel caso gli esami siano indicativi per un sovraccarico di ferro e gli esami suddetti risultino nella norma, c'è la possibilità che si possa trattare di una forma di emocromatosi non correlata al gene HFE. Lo studio familiare può permettere l'identificazione di altri casi affetti e a stabilire che si tratta di una forma ereditaria. In questi casi si può procedere ad indagini genetiche più complesse di ricerca di mutazioni di altri geni recentemente implicati in alcune rare forme di emocromatosi ereditaria.
- Risonanza magnetica (RM) per quantizzare il ferro epatico e di altri organi. È una metodica precisa se eseguita in centri in cui la procedura è stata validata. Il limite della RM è che non è in grado di definire la distribuzione del

ferro nel fegato, dato, in alcuni casi utile per la definizione diagnostica.

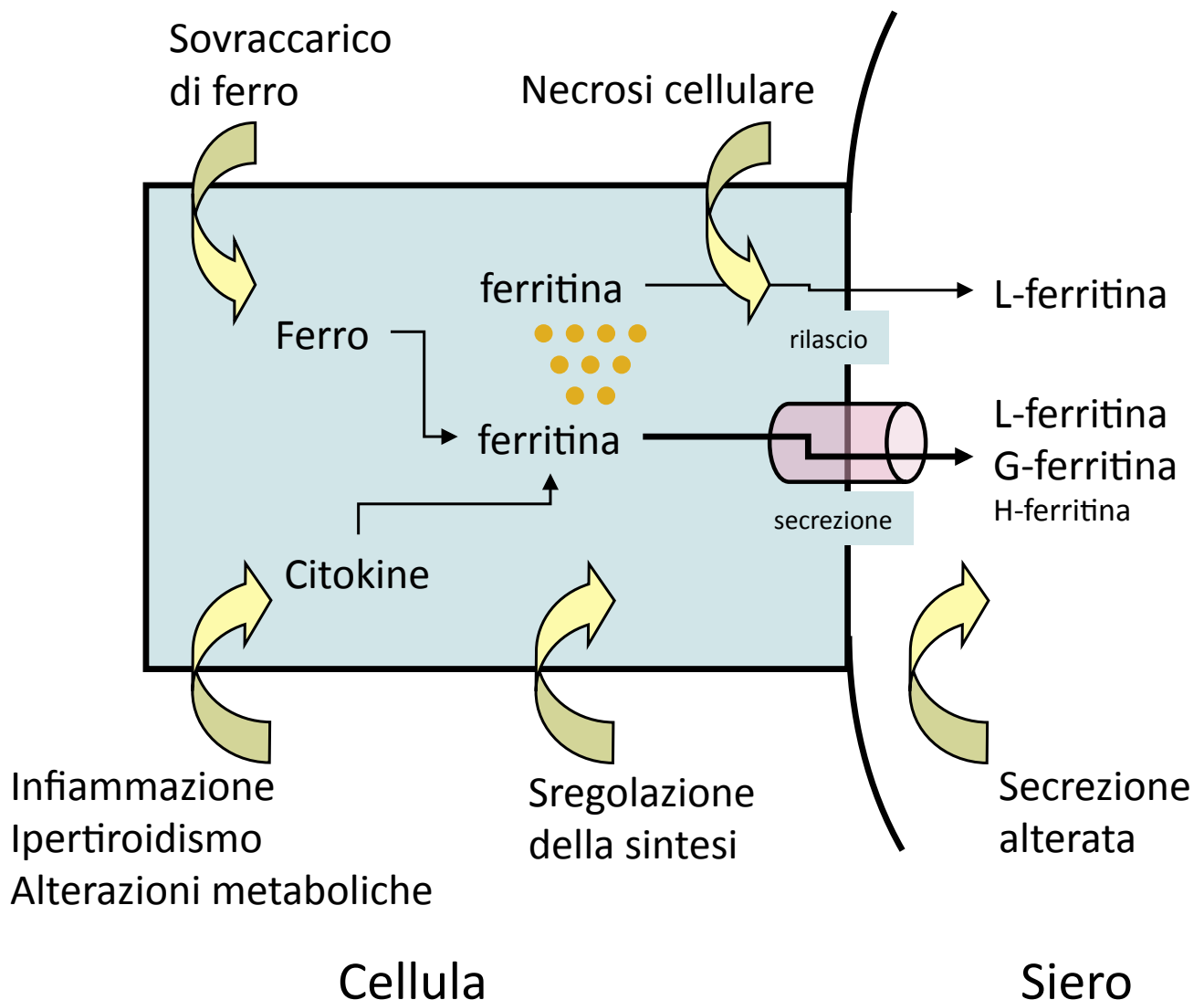
- Valutazione del danno negli organi bersaglio. A seconda del quadro clinico si deve valutare la necessità di eseguire indagini per la definizione del danno epatico (Fibroscan®, biopsia epatica), cardiaco (ecocardiografia, ECG 24 ore), endocrino (curva da carico di glucosio, dosaggi ormonali, test di stimolazione, ...), osteo-articolare (Rx o RM mirate, mineralometria ossea).
- Biopsia epatica. Serve per capire l'esistenza di un danno a carico del fegato a definire l'esistenza e l'entità del sovraccarico di ferro nei casi dubbi.

Ricorda

- È sempre bene comunque rivolgersi al medico curante ed eventualmente ad un centro specialistico.

Dr. Alberto Piperno

Fisiopatologia dell'iperferritinemia



21 anni di ricordi

A dir la verità prima mi capitava più spesso che da una frase o un avvenimento mi venisse l'ispirazione per scrivere un articolo per il Notiziario, così da prendere in mano carta e penna. Così è capitato anche questa volta. Tornando dall'Assemblea di sabato 15 giugno, mentre guidavo verso casa, pensavo a tutte le persone che sono "passate" dall'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro.

Lo spunto me l'ha dato il Presidente che, all'arrivo del Dr. Carlo Nicoli, ha iniziato a ricordare i dottori maschi... il cui numero è più facile, poiché il Team del Dr. Piperno è stato per lo più... a maggioranza femminile. Anche l'intervento di Carlo (il medico di base che ognuno di noi vorrebbe avere) ha riportato alla memoria l'inizio dell'Ambulatorio, o per lo meno ai ventun'anni della sua esperienza professionale... storia in cui io partecipo personalmente da soli 13 anni. Solo Cristina (la Dr.ssa Arosio, biologa) è l'unica che può reggere il confronto con Carlo, grazie ai suoi 22 anni trascorsi in laboratorio che, con lui, può essere considerata una dei due veterani... di ferro.

Io invece ho ereditato il testimone del laboratorio di ricerca da Cristina nell'estate del 2002 quando, di ritorno dal mio viaggio di nozze, praticamente mi son ritrovata sola con lei. Infatti le altre biologhe che frequentavano il labo avevano intrapreso strade differenti; Viviana era stata assunta al Cam, Laura iniziava la sua carriera scolastica come professoressa delle medie e Monica terminava il suo contratto a progetto semestrale, lo stesso con cui ero arrivata a Monza. Di lì a due anni nasceva il Consorzio per la Genetica Molecolare Umana in cui Cristina avrebbe preso il ruolo di responsabile del laboratorio. Rimanevo così l'unica biologa del laboratorio di ricerca, laboratorio che nel giugno del 2006 si trasferiva dalla sede storica del 5° piano di Villa Serena agli edifici universitari, U8. Di lì a poco, mentre l'Ambulatorio perdeva i suoi elementi, il laboratorio si popolava: tra il 2007 e 2008 arrivava la prima tesista della Laurea Triennale in Scienze Biologiche, a fine 2009 Giulia, poi nel 2010 Giulitta, Federico nel 2011 ed infine la neolaureata Marta giunta da noi a fine 2012.

Così, sfogliando l'album dei ricordi ed aprendo i cassette della memoria, mi son messa a "contare" i medici e le biologhe che si sono alternati a fianco del Prof. Piperno (ai tempi Dottor). Diciamo che più che di quote rosa il team è stato un po' carente di "quote azzurre" infatti i medici maschi che hanno affiancato il Prof. sono stati solo quattro su un totale di 16 medici contando la neo-arrivata Claudia (Dr.ssa Mineo), rappresentando quindi un quarto del personale medico. Percentuale quella maschile che invece è quasi sempre stata zero in laboratorio, luogo che è sempre stato un gineceo fino all'arrivo di Federico. Negli ultimi tre anni il laboratorio ha formato 4 neo-biotecnologi, due dei quali sono rimasti in qualità di Dottorandi affiancandomi nell'attività di ricerca. Le altre due "mie ragazze" hanno intrapreso la vita lavorativa.

Cosa dire invece del mitico Ambulatorio del mercoledì? Come avete ahivoi (ed ahinoi) appurato è andato svuotandosi, perdendo figure storiche come Stefania (Dr.ssa Parma), Anna (Dr.ssa Vergani), Alessandra (Dr.ssa Salvioni) ed infine Paola (Dr.ssa Trombini). Loro hanno trovato la loro strada, ma soprattutto il loro "posto fisso" in altre strutture, continuando in modo diverso, chi con le ecografie chi con la corsia o aprendo una "succursale" dell'Ambulatorio, l'attività iniziata a Monza... tanti anni fa con il Prof. Piperno.

Sara (Dr.ssa Pelucchi)

Album dei ricordi della memoria

MEDICI (16, 4/16 maschi):

Carlo - Mauro - Ste Parma - Roberta - Anna - Paola - Ale - Raffa - Chiara - Alessia - Sabina - Silvia - Vale - Francesco - Matteo

BIO (12, 1/12)

Cristina - Ida - Laura Parma - Laura Fossati - Viviana - Monica - Sara - Claudia - Giulia - Giulitta - Fede - Marta

Attività dell'Associazione

In questi ultimi anni l'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro di Monza ha svolto un'attività limitata.

A causa della crisi sono state ridotte le iniziative di raccolta fondi alle attività ordinarie (sottoscrizioni con bollettini bancari e divulgazione attraverso le pubblicazioni trimestrali dell'Associazione).

Lo sforzo dei volontari non ha più riscontrato risposte positive nel pubblico, sia per la mancanza di disponibilità economica, sia per la sempre più crescente richiesta di denaro da parte di tutti. Abbiamo quindi concentrato i nostri sforzi nella divulgazione attraverso banchetti di strada, nei quali abbiamo distribuito materiale informativo, e attraverso la visita a farmacie del territorio, per aggiornare e informare anche il personale para-medico (spesso non a conoscenza della malattia).

Abbiamo dirottato il nostro impegno finanziario all'investimento sulla ricerca (che è sempre stato il fiore all'occhiello della nostra attività) supportando due progetti di studio, uno per il 2012 e uno per il 2013.

Si tratta di due progetti di ricerca universitari.

Il primo progetto (nel 2012) ci è stato presentato dalla Dr.ssa Giulia Ravasi, che opera nel laboratorio dell'Università degli Studi Milano-Bicocca all'interno del gruppo di lavoro coordinato dalla Dr.ssa Sara Pelucchi.

Il progetto, denominato "Iperferritinemie senza ferro", era incentrato a studiare alcuni casi di iperferritinemia che non sono correlati a un sovraccarico di ferro e le cui cause sono sconosciute. L'altro (nel 2013) ci è stato presentato dal Dr. Carlo Nicoli responsabile del servizio di ecografia UO Clinica Medica, Università degli studi Milano-Bicocca.

Il titolo del progetto è "Confronto tra ecografia, risonanza magnetica e biopsia epatica nella misurazione del ferro e del grasso epatico in pazienti con iperferritinemia di diversa origine.

Per l'anno 2014 stiamo co-finanziando una Borsa di Studio a favore della Dr.ssa Claudia Mineo che presta la sua attività nel centro ambulatoriale.

Donatella Donati

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: Premetto che sono un donatore. A seguito dei controlli, mi hanno trovato la ferritina a 500; il ferro e tutti gli altri esami sono nella norma. I medici mi hanno richiesto l'esame del DNA per capire se sono un portatore sano o se ho l'emocromatosi: i risultati sono tutti negativi. Volevo sapere se devo fare ulteriori controlli o se necessito di salassi.

R: Non è un valore di ferritina a 500 ng/ml la ragione per modificare il suo status di donatore. Mi chiedo però se questo valore sia una scoperta recente (visto che è donatore da tempo immagino che lei abbia dosato la ferritina altre volte) o se invece fosse già noto e solo ora sia scattato l'allarme. Se tutti gli esami sono normali (compresa la saturazione della transferrina) e la sua dieta è regolare, manterrei solo dei controlli; se invece la saturazione della transferrina fosse elevata e confermata tale, potrebbero essere necessari degli accertamenti ulteriori; se invece ci fosse un consumo elevato di carne, salumi, formaggi e vino (anche 1/2 litro al giorno) o di integratori alimentari sarebbe opportuno apportare alcune modifiche e verificare l'andamento della ferritina.

D: Da dieci anni sono in cura per emocromatosi ereditaria (alterazione omozigote per il gene H63D). Da un anno a questa parte la ferritina rimane ferma a 45/50 e non vengo più salassato. Lo specialista che mi cura non mi ha dato una spiegazione esaustiva. Durante questi ultimi dieci anni la ferritina è sempre aumentata di 10 unità ogni mese. Posso stare tranquillo?

R: L'omozigosi H63D è una condizione genetica a basso rischio per lo sviluppo di un sovraccarico di ferro compatibile con la diagnosi di emocromatosi. Ciò vuol dire che solo una piccola percentuale di persone con questo genotipo ha di fatto un sovraccarico di ferro che, nel caso, è di entità lieve o moderata. Nella comunità scientifica alcuni autorevoli Autori non considerano questo genotipo come importante e alcuni suggeriscono che solo l'associazione con altre condizioni in grado di influenzare anch'esse l'assorbimento del ferro (per esempio l'associazione con un tratto talassemico) possa condurre allo sviluppo di un sovraccarico di ferro significativo. Questo vuol dire che di per sé il difetto associato allo stato di omozigosi H63D, per quanto riguarda la regolazione dell'assorbimento di ferro, è molto lieve. Il fatto che i suoi valori rimangano stabili pertanto non è di per sé stupefacente, ma certo la nostra valutazione, non conoscendo altro che un piccolo pezzo del suo curriculum sanitario, non può che essere superficiale. Quindi quello che consigliamo è di verificare che non ci siano cause alternative di perdite di sangue (in particolare ricerca Hb nelle feci), che non ci siano altri disturbi a carico dell'apparato gastroenterico e che gli altri indici del ferro (saturazione della transferrina) e l'emocromo siano stabili. Nel caso ci siano dei disturbi o delle evidenze che lei stia andando verso uno stato ferrocarenziale è opportuna un'indagine endoscopica del tratto superiore e inferiore dell'in-

testino (gastroscoopia e colonscoopia). Tutto ciò però va valutato con il suo curante che può esprimere un giudizio clinico con più precisione e obiettività.

D: Soffro di Sclerosi Multipla; mio figlio ha un eccesso di ferro nel sangue e anche la ferritina è alta (non ancora da salassi). Il medico curante dopo un esame particolare ha dedotto che potrebbe trattarsi di inizio di emocromatosi. Visto che la patologia è ereditaria e sono venuto a conoscenza della CCS VI, che a causa di una cattiva circolazione venosa cerebrale provoca dei depositi di metalli pesanti (ferro) a livello cerebrale, potrebbero esserci dei nessi tra SM, emocromatosi e CCSVI?

R: L'emocromatosi classica non determina accumuli di ferro a livello cerebrale, mentre esistono delle rare forme di malattia geneticamente determinata che causano un accumulo di ferro cerebrale. Queste comprendono l'aceruloplasminemia (che causa anche un sovraccarico di ferro sistemico insieme ad una lieve anemia da deficit di ferro), le neuroferritinopatie, il deficit di pantotenato kinasi, l'ataxia di Friedrich che però non si accompagnano ad accumulo di ferro al di fuori dall'encefalo. D'altra parte in molte malattie neurodegenerative (Parkinson e Alzheimer per esempio) si osservano accumuli di ferro in alcune regioni cerebrali specifiche che sembrano peraltro più la conseguenza che la causa delle malattie in questione. Per quanto riguarda l'associazione SM ed emocromatosi il discorso è complesso. Il gene difettivo per la forma più comune di emocromatosi (gene HFE) è localizzato sul cromosoma 6 in prossimità della regione HLA che è anche la regione strettamente connessa con la SM. Alcuni studi suggerivano una maggior frequenza di mutazioni del gene HFE nei pazienti con SM, ma il dato non è stato confermato da altri. La cosa più semplice sarebbe confermare i dati (sideremia, transferrina e ferritina) di suo figlio e, se confermati, eseguire la ricerca delle due mutazioni principali (C282Y e H63D) del gene HFE. In Sardegna è stata recentemente identificata un'estesa delezione (perdita) di una regione del cromosoma 6 che contiene il gene HFE e che potrebbe ipoteticamente contenere un gene anche coinvolto nella SM (sono tutti studi preliminari). Per quanto riguarda la CCSVI gli studi sono iniziali anche se interessanti (non sono un esperto), ma la relazione con l'emocromatosi mi sembra lontana.



Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Registrazione Tribunale di Monza n. 1245 del 19.03.1997

Edito da Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale Nuovo S. Gerardo - Monza via Piranesi 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