

Notiziario trimestrale dell'Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

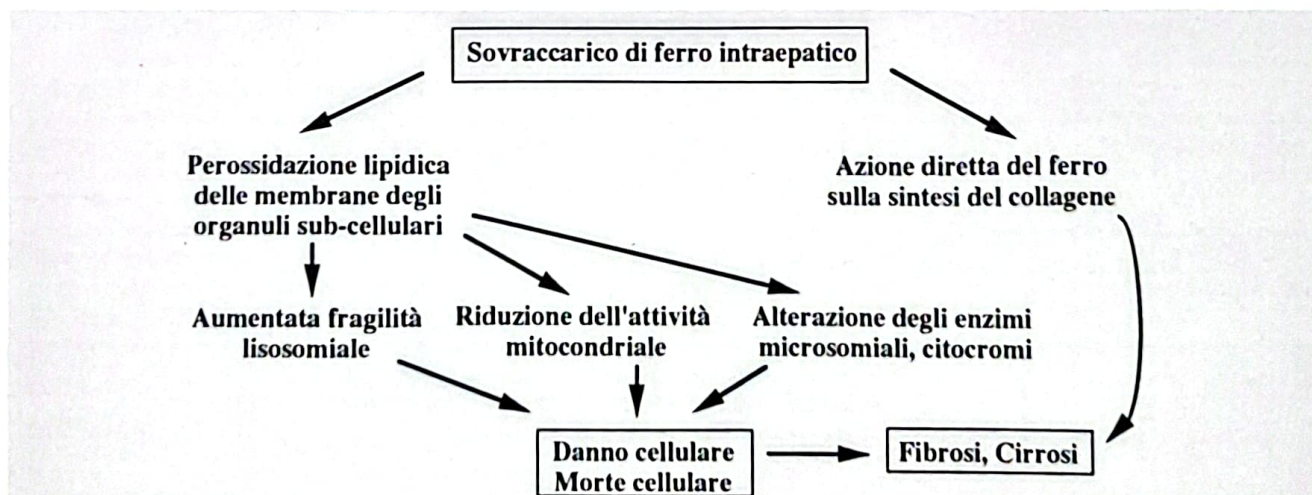
## La tossicità da ferro: il danno cellulare

**N**el numero precedente abbiamo cercato di descrivere nel modo più semplice possibile un argomento assai complesso e ancora in parte da scoprire: i meccanismi attraverso cui il ferro induce la comparsa della fibrosi e della cirrosi epatica. Il ferro in eccesso, tuttavia, ha anche un ruolo lesivo diretto sulle cellule dei diversi organi e tessuti, provocandone la sofferenza e la morte, a cui segue la perdita di funzione dell'organo interessato. Così si può giungere alla distruzione delle cellule epatiche (*sideronecrosi*) ed al lento sviluppo della *cirrosi*; delle  $\beta$ -cellule del pancreas (le cellule che producono l'insulina) e alla comparsa del *diabete*; delle cellule gonadotrope dell'ipofisi (le cellule che producono gli ormoni necessari per la produzione degli ormoni sessuali da parte delle gonadi e alla comparsa dell'*ipogonadismo* (che si manifesta con la riduzione della libido e/o con l'impotenza nell'uomo e con la scomparsa dei flussi mestruali nella donna); delle cellule del miocardio e allo sviluppo della *cardiopatìa* e così via. Il meccanismo che sembra essere alla base del danno cellulare ferro-dipendente è la cosiddetta *lipoperossidazione* delle membrane che rivestono le cellule e gli organelli cellulari. Le membrane cellulari sono delle barriere assai raffinate, costituite da un complesso intreccio di proteine e lipidi, che separano le cellule e i diversi organelli intracellulari dall'ambiente circostante e permettono quindi di costituirsi di ambienti, all'interno della cellula, adeguati per il suo funzionamento e per quello degli organelli in essa contenuti. Questa barriera non va intesa come una mura-

glia insuperabile, ma bensì come un filtro che permette il passaggio degli elementi necessari per la vita cellulare. Inoltre, le membrane portano sulla loro superficie un'infinità di strutture (*recettori*) che funzionano come moli specifici per l'attacco di veicoli specifici che trasportano componenti anch'essi essenziali per la vita delle cellule. Per rimanere nell'ambito a noi più caro, per esempio, il ferro entra nelle cellule grazie ad una interazione specifica tra il complesso ferro-transferrina (complesso che circola nel sangue) ed il suo specifico recettore (recettore della transferrina) posto sulla membrana cellulare. Il processo di *lipoperossidazione* è un fenomeno di invecchiamento naturale della componente lipidica delle membrane (fosfolipidi) che può essere accelerato da diversi fattori che anticipano così l'invecchiamento e la morte cellulare. Come già descritto nel numero precedente la perossidazione delle membrane è innescata dall'azione di quegli agenti ossidanti (radicali liberi) che costituiscono i prodotti di scarto dell'attività metabolica cellulare. Il ferro, come anche il rame, ha un ruolo primario nella produzione di questi agenti proossidanti attraverso reazioni chimiche ben note (reazione di Fenton e di Haber-Weiss). La lipoperossidazione conduce al disfacimento della componente fosfolipidica delle membrane aumentando la fragilità. Questo processo si può sviluppare a carico di organelli di estrema importanza come i *lisosomi* e i *mitocondri*. I *lisosomi* sono organelli subcellulari che contengono enzimi digestivi essenziali per la distruzione dei batteri o altri microorganismi che attaccano la cel-

lula, ma anche per separare alcuni elementi (per esempio il ferro) da strutture più complesse che entrano all'interno della cellula attraverso i recettori di superficie (per esempio il complesso ferro-transferrina). Normalmente questi enzimi sono racchiusi all'interno di una membrana che impedisce loro di spandersi all'interno della cellula dove svolgerebbero la loro azione digestiva in modo incontrollato e dannoso. Nel sovraccarico di ferro, l'aumento della fragilità della membrana lisosomiale, conseguente appunto all'attività lipoperossidativa favorita dal ferro in eccesso, provoca la liberazione degli enzimi digestivi all'interno della cellula con le relative conseguenze che accelerano la morte della cellula. I *mitocondri* sono altri organelli subcellulari che svolgono la funzione di respirazione all'interno della cellula, cioè quel processo che prevede l'utilizzo dell'ossigeno per produrre l'energia necessaria alla normale attività cellulare. È chiaramente comprensibile come il danno a carico di una tale struttura possa diventare pregiudizievole per il normale funzionamento e per la vita della cellula. È evidente come l'azione perossidativa sia tanto maggiore in quelle cellule dove minore è la capacità di difesa dallo *stress ossidativo*, azione normalmente esercitata dalle sostanze cosiddette antiossidanti di cui abbiamo già parlato nel numero precedente a cui si rimanda. Nella figura sono riportati schematicamente i meccanismi ipotetici di danno epatico (danno cellulare e fibrosi) negli stati di sovraccarico di ferro.

Dott. Alberto Piperno



# Attività dell'Associazione: l'11 giugno l'assemblea generale

**N**ella serata dell'11 giugno, presso l'aula magna di Villa Serena, si è svolta l'assemblea annuale dell'Associazione che ha trattato un ricco ordine del giorno, reso più comprensibile in alcuni passaggi di carattere medico-scientifico dal grande impiego di materiali audiovisivi (lucidi, filmati, diapositive, ecc.). La serata è così trascorsa in modo simpatico e piacevole, con un'unica nota negativa: il fatto che ancora una volta i presenti fossero veramente pochi, dato che i soci che hanno risposto all'appello non superavano la trentina. Vediamo comunque nel dettaglio di riassumere quanto si è discusso, in modo che, tramite il notiziario, anche gli assenti possano essere informati degli argomenti che sono stati trattati.

## Attività dell'Associazione

– Lettera inviata al Ministro della Sanità, on. Rosy Bindi, con la richiesta del riconoscimento dell'emocromatosi come malattia cronica, onde poter concedere ai malati l'accesso gratuito alle strutture ambulatoriali specialistiche per gli accertamenti e gli interventi terapeutici salvavita. Al ministro, inoltre, è stato fatto presente che è speranza dell'Associazione che i semplici esami biochimici, necessari per sospettare l'emocromatosi ereditaria, possano, in un breve futuro, essere inseriti in un programma di screening della popolazione così come è stato per altre malattie ereditarie di larga diffusione.

– Iscrizione nel registro generale del Volontariato: viene accolto il ruolo di solidarietà svolto dall'Associazione in termini di informazione e prevenzione nell'ambito socio-sanitario. L'iscrizione nel Registro potrebbe aprire possibilità di finanziamenti su progetti inerenti a tale attività e costituirebbe l'effettivo riconoscimento dell'Associazione, con risvolti positivi nei contatti con enti pubblici o privati, associazioni, ecc. Saranno poi necessarie alcune modifiche statutarie per l'adeguamento secondo le prescrizioni vigenti.

– Adeguamento logistico e strumentale (ristrutturazione della sede, computer, modem...).

– Incremento dell'attività segretariale:  
a) contatti con associazioni similari in Italia ed all'estero.

b) Informazione costante alla popolazione attraverso i media.

c) Informazione costante da realizzare

nei confronti dei medici di base e degli specialisti.

– Creazione di un apposito sito in Internet per estendere e velocizzare l'informazione stessa.

– Partecipazione al Congresso Internazionale sulle problematiche del Ferro BioIron 1999, con l'opportunità di promuovere l'attività dell'Associazione e di favorire i contatti con altre analoghe associazioni internazionali.

– Organizzazione di un incontro monotematico sul tema: Diabete e ferro/ferro e diabete.

## Notizie siderali

Parlando del notiziario dell'Associazione, è stato sottolineato l'impegno del corpo redazionale, i cui componenti esprimono la propria capacità professionale non disgiunta da una forte carica di entusiasmo.

La struttura del giornale è costituita da una parte scientifica che, ovviamente, ha la preminenza e da una storico-culturale che considera le vicende che hanno interessato il ferro nel corso dei secoli.

È stata inoltre comunicata l'intenzione di concedere uno spazio alle lettere dei lettori, cui è stato rivolto un duplice invito: quello di inviare materiale da pubblicare o, comunque, di far conoscere le loro opinioni, le critiche costruttive o gli eventuali suggerimenti, in modo da rendere il notiziario sempre più rispondente alle aspettative dei soci. Gli interessati possono dare la loro adesione telefonando in sede nella giornata di mercoledì (ore 10,30-12,00) al numero 039-23.33.220 o facendo pervenire il loro materiale presso l'ufficio della sede stessa.

## Rendiconto economico 97

Il bilancio consuntivo, chiuso al 31.12.1997, dal quale si evince la relazione tra le spese sostenute dall'Associazione e le sue finalità, è stato illustrato dal signor Pierluigi Malegori con una sottolineatura di fondo: qualche zero in più, di quelli che contano, farebbe davvero comodo, soprattutto nel comparto dei ricavi e dei proventi relativi ai contributi dei soci e degli sponsor.

Una nota negativa su questo fronte è rappresentata dal fatto che non si sia riusciti a concretizzare alcuna sponsorizzazione di un certo peso, anche per il fatto che le industrie farmaceutiche sono scarsamente interessate alle patologie da sovracca-

rico di ferro, il cui trattamento prevede soltanto semplici salassi e non farmaci ad alta redditività commerciale.

Nel settore delle spese, tra i costi di maggiore entità, figura la voce relativa ai materiali informativi, tra i quali il notiziario e una serie di depliant distribuiti alle farmacie e ai medici di base.

## Le relazioni medico-scientifiche

La trattazione dei problemi di carattere medico-scientifico ha rappresentato la parte più importante della serata, sia per quanto riguarda il contributo offerto dai medici che le relazioni dei ricercatori.

Dopo un'esauriente e precisa introduzione del dott. Alberto Piperno, è stato affrontato l'argomento del ruolo del difetto della mutazione del gene dell'emocromatosi sullo sviluppo del sovraccarico di ferro in altre malattie e, in particolare, nelle epatiti croniche.

Il tema è stato introdotto dal dott. Luigi Roffi, responsabile del Centro di Epatologia dell'Ospedale di Monza, che ha parlato della diffusione dell'epatite cronica da virus C in Italia e nel mondo.

Dopo aver messo in evidenza come esistono diversi sottotipi virali che hanno una diversa aggressività e la cui frequenza varia nelle diverse parti del mondo, Roffi ha sottolineato come l'aumento delle comunicazioni tra i vari paesi abbia favorito la comparsa di sottotipi virali di provenienza dall'Estremo Oriente, con possibilità che il quadro clinico della malattia possa subire delle variazioni importanti negli anni a seguire.

La dott.ssa Anna Vergani ha invece presentato i risultati di una ricerca, molto recente ed in corso di pubblicazione, sul ruolo del difetto dell'emocromatosi sullo sviluppo dell'epatite, con un interessante contributo iconografico offerto dal dottor Giorgio Bovo, del Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Monza, che ha proiettato una ricca serie di diapositive per dimostrare anche visivamente i diversi stati di sovraccarico di ferro nelle più svariate situazioni patologiche, dalle epatiti croniche virali alle emocromatosi secondarie ed ereditarie.

Alla relazione della dott.ssa Vergani, il cui studio viene presentato più accuratamente nella pagina accanto, si sono affiancate quelle del dottor Mario Viganò, specializzando in gastroenterologia, e della dott.ssa Laura Fossati, biologa e beneficiaria della prima borsa di studio dell'Associazione, che in modo molto semplice hanno raccontato il significato delle mutazioni del gene dell'emocromatosi e delle modalità con le quali è possibile identificarle.

Franco Rizzi

# Il sovraccarico di ferro nei pazienti con epatite cronica virale: ruolo del gene dell'emocromatosi

**M**olti pazienti affetti da epatite cronica virale presentano un sovraccarico di ferro a livello del fegato di entità da lieve a moderata. La presenza di un sovraccarico di ferro epatico sembra favorire la persistenza dell'infezione virale ed influenzare negativamente la risposta alla terapia antivirale; è già noto inoltre che la rimozione del ferro in eccesso ha un effetto benefico migliorando i livelli degli enzimi sierici che esprimono la sofferenza epatica (le transaminasi). Quali siano i meccanismi coinvolti nello sviluppo del sovraccarico di ferro nelle epatiti croniche virali non è noto. Ci siamo pertanto chiesti quale possa essere il ruolo svolto da un fattore acquisito quale l'alcool e in che misura sia coinvolto in questo processo il gene dell'emocromatosi recentemente identificato. Abbiamo quindi studiato 110 pazienti (31 donne e 79 uomini) con epatite cronica virale HBV o HCV. Tutti i pazienti erano stati sottoposti alla biopsia epatica per la diagnosi della epatopatia cronica e per la valutazione istologica dello stato del ferro. In tutti i soggetti è stata inoltre eseguita l'analisi delle mutazioni del gene dell'emocromatosi ed i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di controllo di 139 soggetti sani. Abbiamo osservato che circa il 50% dei pazienti presentava un sovraccarico di ferro a livello epatico.

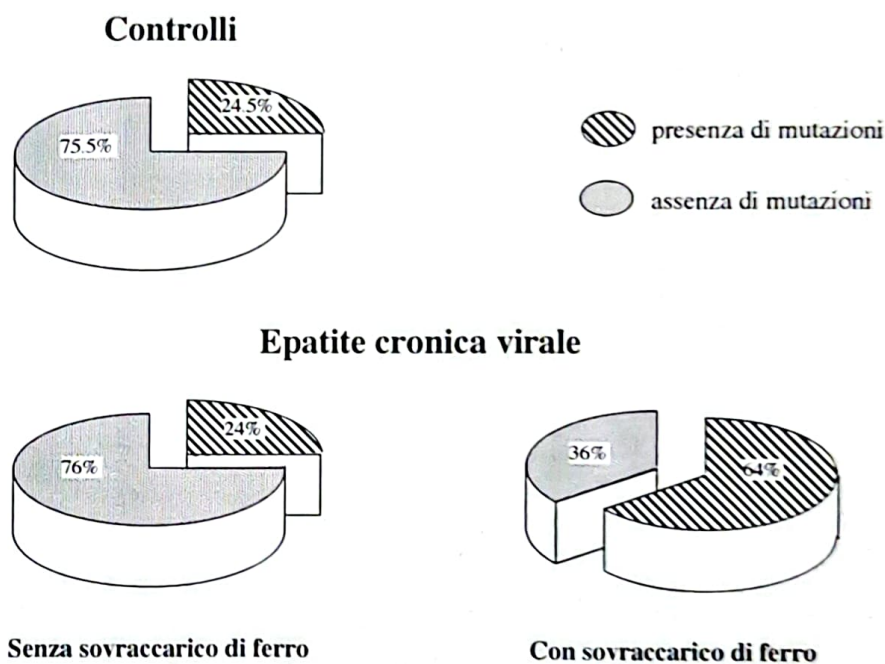
Mentre i nostri risultati apparivano di difficile interpretazione nei pazienti di sesso femminile, a causa delle perdite mensili e delle gravidanze, si osservava che il 64% dei maschi con sovraccarico di ferro epatico presentava l'una, l'altra o entrambe le mutazioni del gene dell'emocromatosi rispetto al 24% circa dei pazienti senza sovraccarico di ferro epatico e dei controlli sani (vedi figura). Per quanto riguarda il ruolo dell'alcool abbiamo ancora osservato che il 48% dei maschi con sovraccarico di ferro epatico presentava un consumo alcolico da noi

considerato significativo rispetto al 13% dei pazienti senza sovraccarico di ferro. I pazienti che presentavano depositi di ferro a livello del fegato mostravano inoltre un grado di malattia epatica più grave dal momento che il 32% di questi aveva una cirrosi epatica contro il 7,5% dei pazienti senza sovraccarico di ferro. I risultati del nostro studio sembrano quindi indicare che il sovraccarico di ferro a livello epatico, frequentemente osservato nei pazienti con epatite cronica virale, è probabilmente il risultato combinato di più fattori di tipo genetico e acquisito. Entrambe le mutazioni del

gene dell'emocromatosi, in presenza dell'infezione virale, sembrano in grado di favorire lo sviluppo del sovraccarico di ferro epatico così come un introito alcolico anche ritenuto comunemente di modesta entità. La presenza del ferro accumulato in eccesso a livello epatico sembra inoltre favorire una evoluzione più grave della malattia cronica di fegato da cui la necessità di analizzare lo stato del ferro nei pazienti con epatite cronica virale e, se riconosciuta la presenza di un sovraccarico, di rimuovere lo stesso mediante salassoterapia.

*Dott.ssa Anna Vergani*

## Frequenza delle mutazioni del gene dell'emocromatosi in pazienti affetti da epatite cronica virale e in soggetti sani (controlli)



### IMPORTANTE:

**Compilate e fate firmare le schede da inviare al ministro della sanità per ottenere il riconoscimento dell'emocromatosi come malattia cronica e l'esenzione del pagamento dei tickets.**

**Abbiamo già ricevuto molte adesioni e ringraziamo tutti, ma occorre essere in molti per dar peso alla nostra iniziativa: chiediamo, quindi, un ulteriore sforzo ai soci e agli amici che credono in noi e ci seguono con simpatia.**

### Comunicato

Chi fosse interessato a partecipare ai vari incontri periodici del Consiglio Direttivo e/o presenziare durante la stesura di «Notizie Siderali», organo ufficiale della nostra associazione, può segnalare il proprio nominativo e recapito telefonico presso la nostra sede di Monza, telefonando tutti i mercoledì, ore 10-12, al numero (039) 2333220, per essere poi tempestivamente contattato ed invitato.

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
Direzione e Redazione	Casale di S. Gerardo Tel. 039-2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Aldo Rossi
Segreteria	Antonietta Bon
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Tipolitografia C. Verga snc Via Don Veranzio Cori, 7 Machero

# Lettere in redazione

**E**gregio Direttore,

avevo da tempo in mente di scrivervi per congratularmi con la redazione di «Notizie Siderali» che riesce, pur in uno spazio limitato, a svolgere un ruolo di informazione che fa sentire legati i soci alla propria Associazione.

Poiché sin dall'inizio si è insistito sulla necessità che la comunicazione sia a due sensi di marcia, ho deciso di prendere carta e penna, non già per tediarmi con il racconto delle disavventure incontrate da quando mi sono imbattuto nel pianeta ferro che, per sua natura, è meno filante e longilineo delle comete, ma bensì per farvi partecipi di una mia riflessione riguardo al titolo del notiziario.

Nonostante le ricerche espletate nei luoghi deputati, non sono infatti riuscito a determinare relazioni certe tra l'etimologia della parola «siderale», così come

essa deriva dal latino «siders» (stella) e dal greco «sideros» (ferro).

Mi pare certo, però, che anticamente una qualche relazione dovesse esistere, se è vero che il termine «siderite», che già esisteva in greco e che poi è stato assunto nell'idioma moderno, sta contemporaneamente ad indicare uno dei principali minerali (il carbonato di ferro) e quei frammenti di corpi celesti più comunemente conosciuti come meteoriti.

Nel corso dei secoli alle stelle, e al percorso degli astri nell'universo, sono stati sicuramente legati i destini degli uomini, se non altro per l'innata vocazione a trovare, nel loro perenne viaggiare, qualcosa che indicasse il cammino.

L'aggettivo «siderale» in effetti non trova esiti diretti nell'italiano moderno, ma molte sono le sue voci derivate di uso corrente, prime fra tutte i verbi «considerare» e «desiderare» un qualcosa di

facilmente riconducibile alle credenze astrologiche.

Se poi si aggiunge che il ferro ha sempre rappresentato l'elemento vitale per eccellenza in natura e che la sua funzione è importantissima nel sangue, dove ha il compito di trasportare l'ossigeno da cedere in modo reversibile ai tessuti (Piperino docet...), il connubio appare realizzato e, forse, anche a me appare più chiara la ragione della vostra titolazione. Scelta fondamentalmente corretta, la vostra, perché legata ad un cammino che, nella misura in cui continuerà ad essere chiaramente indicato, non potrà che avvicinare il singolo socio alla propria Associazione dentro un rapporto di connessione reciproca, come oggi ho cercato umilmente di fare.

Grazie per l'attenzione, cordialmente

*C. G.*

## Ferrenigmistica

Frase 9917

Come dire l'importanza di unire la lettura utile a qualcosa di dilettevole, ovvero l'arte di svagarsi con artifici che impediscano di pensare troppo alle proprie malattie.

Forse, più semplicemente, un consiglio

indiretto ai signori medici: visto che per i pazienti interpretare le loro prescrizioni ha sempre rappresentato un vero «rebus», perché da oggi, con il beneplacito delle ASL, non prescriverle così?

*Clara Tragni Sincich*

Soluzione: CONTROLLI PERIODICI E SALASSI

