

Il sovraccarico di ferro: classificazione e diagnosi (prima parte)

Il sovraccarico di ferro è la conseguenza di diverse malattie e può condurre allo sviluppo di danni d'organo e ad un'augmentata mortalità.

Nell'organismo umano la quantità delle riserve corporee di ferro è mantenuta normalmente tra i 200 e i 1500 mg (nell'uomo, il ferro depositato è pari a circa 13 mg per kg di peso corporeo e nella donna circa 5 mg/kg) attraverso un adeguato adattamento dell'assorbimento intestinale del ferro, poiché non esiste alcun meccanismo specifico di eliminazione del ferro in eccesso. Negli individui normali, i meccanismi di controllo riducono progressivamente l'assorbimento del ferro man mano che aumentano i depositi. Qualsiasi condizione che determini un aumentato ingresso di ferro nell'organismo conduce inevitabilmente allo sviluppo di un sovraccarico di ferro. Con questo termine oggi s'intende un aumento dei depositi di ferro indipendentemente dalla presenza di danno tissutale. Il sovraccarico di ferro può essere suddiviso secondo diversi criteri: la causa del sovraccarico, la via di accesso del ferro all'interno dell'organismo e la sede principale di accumulo del ferro.

Le cause di sovraccarico di ferro (tabella 1)

Da un punto di vista generale il sovraccarico di ferro può essere classificato come *primitivo* o *secondario* a seconda che dipenda da un difetto primitivo della regolazione del metabolismo del ferro e del suo equilibrio o sia secondario ad altre malattie ereditarie o acquisite. In alcuni casi la causa specifica responsabile del sovraccarico di ferro è ben definita, ma in altri casi il meccanismo che conduce allo sviluppo è ancora incerto e queste forme di sovraccarico di ferro restano ignote nella loro origine. In altri casi infine il sovraccarico di ferro è il risultato di una combinazione di fattori geneticamente determinati ed acquisiti.

Il sovraccarico di ferro primitivo. L'esempio meglio conosciuto di sovraccarico di ferro primitivo è l'emocromatosi ereditaria, in cui il ferro è assorbito in quantità eccessiva per un difetto nel controllo del passaggio del ferro dalla cellula intestinale al sangue. Studi recenti di biologia molecolare hanno permesso di identificare un nuovo gene, ora chiamato HFE, e la presenza di due mutazioni,

Tabella 1

Principali cause di sovraccarico di ferro

Cause	Meccanismo responsabile del sovraccarico di ferro	Entità del sovraccarico di ferro
Emocromatosi	Aumentato assorbimento intestinale	Marcato
Anemie con eritropoiesi inefficace	Aumentato assorbimento intestinale e carico trasfusionale	Marcato
Anemia aplastica, sindrome mielodisplastica	Apporto trasfusionale	Marcato
Anemie emolitiche croniche	Aumentato assorbimento intestinale	Medio/moderato
Atransferrinemia congenita	Aumentato assorbimento intestinale e difettoso rilascio interno del ferro	Moderato/marcato
Emocromatosi neonatale	?	Marcato
Emocromatosi giovanile	Aumentato assorbimento intestinale	Marcato
Aceruloplasminemia	Riduzione dell'attività ferrossidasi	Marcato
Sovraccarico di ferro delle popolazioni Sub-Sahariane	Incremento del ferro nella dieta e aumentato assorbimento intestinale	Moderato/marcato
Porfiria Cutanea Tarda	Aumentato assorbimento intestinale	Medio/moderato
Sovraccarico di ferro associato ad epatopatia cronica	Aumentato assorbimento intestinale	Medio/moderato

C282Y e H63D, che alterano la funzione della proteina prodotta del gene HFE. Lo stato di omozigosi per la mutazione C282Y (condizione che si verifica quando un individuo eredita la stessa mutazione da entrambi i genitori) è sufficiente a provocare lo sviluppo dell'emocromatosi. La combinazione della mutazione C282Y con la mutazione H63D può dare origine allo sviluppo di emocromatosi seppur in modo incostante (nella tabella 2, sono riportate le diverse combinazioni possibili e i relativi quadri clinici attesi). Una proporzione variabile di individui con un quadro clinico di emocromatosi non presenta alcuna mutazione del gene HFE. È probabile che alcuni di questi pazienti siano affetti

da forme di emocromatosi ereditaria non correlate al gene HFE, in cui esistono altri difetti in altri geni coinvolti nella regolazione dell'assorbimento del ferro e non ancora identificati. Per esempio, l'emocromatosi giovanile (vedi numero 6 del Notiziario), che è una forma assai grave di sovraccarico di ferro dovuta ad un aumentato assorbimento del ferro a livello intestinale, oppure il sovraccarico di ferro che si osserva nelle popolazioni africane o afro-americane. In quest'ultimo caso l'accumulo di ferro è il risultato di un'interazione tra un difetto ereditario sconosciuto e abitudini alimentari particolari (abuso di bevande alcoliche fermentate in contenitori in lega di ferro).

Segue in seconda pagina

Segue dalla prima pagina

Il sovraccarico di ferro secondario.

Questo gruppo comprende il sovraccarico di ferro dovuto o associato a difetti nella produzione dei globuli rossi (anemie diseritropoietiche), epatopatie croniche di varia eziologia, somministrazione eccessiva di ferro per via parenterale (trasfusioni, preparati di ferro per via venosa o intramuscolare) od orale.

Come già menzionato, in alcune di queste condizioni è possibile che vi siano interazioni e sinergismi con le cause primitive di accumulo di ferro.

La talassemia major e l'anemia sideroblastica sono i due esempi più studiati di sovraccarico di ferro secondario alla somministrazione ripetuta di trasfusioni di sangue e/o ad un'alterata produzione dei globuli rossi (eritropoiesi inefficace). In quest'ultima condizione i globuli rossi non giungono a maturazione completa e muoiono prima di entrare in circolo.

Il ferro contenuto nei globuli rossi si accumula nell'organismo, mentre l'anemia che ne deriva stimola l'assorbimento del ferro a livello intestinale contribuendo allo sviluppo del sovraccarico di ferro. La trasfusione di sangue permette la sopravvivenza dei pazienti con queste forme di anemia severa, ma determina un drammatico sovraccarico di ferro responsabile dello sviluppo delle più gravi complicanze.

Nei pazienti con epatopatia cronica di origine virale, autoimmune o alcolica, il sovraccarico di ferro è molto comune (dal 12 al 64% nelle diverse casistiche), generalmente lieve o moderato, provocato vuoi da un aumentato assorbimento del ferro, vuoi da un aumentato rilascio di ferro da parte delle cellule epatiche, che consegue allo stato infiammatorio associato alla malattia cronica. In queste condizioni quantità di ferro anche relativamente modeste possono amplificare e propagare l'iniziale danno tossico indotto dai virus epatitici o dall'alcool, provocando una rapida accelerazione del processo di fibrosi del fegato (vedi numero 6 e 7 del Notiziario). Nella porfiria cutanea tarda, il sovraccarico di ferro è il risultato di un'interazione tra più fattori presenti in varia combinazione: un elevato introito alcolico, la presenza di un'epatopatia cronica (in genere virale) e di una o più mutazioni del gene HFE.

Tabella 2

Relazione tra il genotipo HFE e quadro clinico atteso

Genotipo HFE	Fenotipo (quadro clinico atteso)
Omozigoti C282Y (difetto ereditato da entrambi i genitori)	Emocromatosi con quadro clinico variabile in funzione di fattori acquisiti e genetici. Circa il 30% delle donne e il 5% degli uomini possono non esprimere la malattia in modo conclamato a causa di perdite ematiche fisiologiche e patologiche.
Eterozigoti C282Y (difetto ereditato da un solo genitore)	Generalmente i soggetti non presentano la malattia. Raramente si ha un fenotipo emocromatosico, anche se la possibilità aumenta in presenza di altri fattori che possono aumentare l'assorbimento del ferro.
Eterozigoti composti C282Y/H63D	Possono esprimere un fenotipo emocromatosico, generalmente moderato.
Omozigoti e Eterozigoti H63D	Generalmente normali. In pazienti con porfiria cutanea tarda e epatite cronica virale è frequente, soprattutto in Italia, un sovraccarico di ferro lieve/moderato. Raramente associati a un fenotipo emocromatosico (vedi eterozigoti C282Y).
Normale	Generalmente normale. Sono stati descritti alcuni casi con un fenotipo emocromatosico, che suggeriscono l'esistenza di un'emocromatosi non correlata al gene HFE.

Da Haematologica 1998; 83:447-455

Il sovraccarico di ferro che si osserva negli stati avanzati di cirrosi epatica è un fenomeno frequente che varia dalla presenza, nel fegato, di depositi di ferro modesti fino ad un sovraccarico marcato e diffuso indistinguibile da quello dell'emocromatosi. Si ritiene che questo sovraccarico di ferro sia acquisito, piuttosto che geneticamente determinato, ma queste osservazioni sono recenti e meritano ulteriori valutazioni. È stata recentemente descritta una nuova condizione

clinica caratterizzata dalla presenza di un sovraccarico di ferro epatico generalmente moderato, associato con aumentati livelli di ferritina sierica, una saturazione della transferrina spesso normale e la presenza di alterazioni metaboliche svariate (diabete, sovrappeso ed obesità, ipertensione, colesterolo e/o trigliceridi elevati). Il meccanismo responsabile del sovraccarico di ferro in questi pazienti rimane ancora da definire.

Segue nel prossimo numero



*In occasione delle prossime festività,
il Consiglio Direttivo e la Redazione,
porgono ai signori Soci e alle rispettive famiglie
i migliori auguri per un sereno Natale
e per un felicissimo anno nuovo.*



Il mio ferro: una storia vissuta

Si può parlare di civiltà del ferro con cognizione di causa perché il ferro ha mostrato durante i secoli la sua duttilità d'impiego.

Una volta acquisite le capacità di fondere questo metallo dalla fase solida a quella liquida che l'uomo poi trasforma per l'uso più soddisfacente ai suoi bisogni, il ferro ha favorito lo sviluppo, il progresso dei popoli e quindi la crescita dell'intera umanità. Se dunque il ferro è ragionevolmente tutto questo, nella sua componente minerale terrestre, vi è però un «altro» ferro, presente nel nostro corpo. Certo se il ferro è indispensabile per costruire ponti e case, lo è pure per il nostro organismo, ma, attenzione, se in eccesso, è dannoso o meglio dire, tossico, perché può portare serie e gravi conseguenze alla nostra salute.

Il mio eccesso di ferro è stato scoperto fortunatamente dopo svariate indagini intraprese per scoprire la causa di esami alterati che, apparentemente, niente avevano a che fare con il ferro. Di esame in esame, sempre più specifico e mirato, sono finito in mano all'epatologo il quale, sospettata la presenza del problema ferro, voleva quantificarne il sovraccarico proponendomi la biopsia epatica. Lì per lì, mi ha un poco sorpreso – mai stato in ospedale! – ma accettai a sottopor-

mi alla biopsia. Nelle visite di preintervento si scoprì che, oltre al sovraccarico di ferro, o forse anche per questo, avevo un'aritmia. Quindi, prima della biopsia, bisognava sistemare il cuore. Eseguita la biopsia, mi fu detto che il mio fegato era una miniera di ferro; così, sorpreso un'altra volta della insaputa «proprietà», presi la situazione con assoluta tranquillità, quasi come un complimento. Ma quel medico di sala, a cui devo tante grazie, voleva andare oltre, con altri esami per vedere se oltre al fegato, questo ferro si fosse depositato in altri organi vitali. Sottoposto quindi a questi accertamenti, risultò che niente altro era compromesso. Tutto questo ha comportato una degenza di giorni 22 anziché di due. Dimesso dall'ospedale, fui preso in consegna dall'Ambulatorio del metabolismo del ferro per la salassoterapia: la svendita di questa mia miniera. Dopo i primi salassi ed al primo controllo, di nuovo problemi: i valori di emoglobina e di ematocrito erano ben al di sotto della norma, perché io, oltre all'emocromatosi, ero anche un portatore sano dell'anemia mediterranea (talassemia). Mi venne quindi fatta una terapia di rafforzamento di questi valori per poter continuare il salasso e, seppur con questo stimolo, non sempre i valori erano compatibili.

Le «corsette» dei collaboratori del dr. Perno per portare l'emocromo all'analisi per il responso – sì o no – sono state davvero tante! Tutto questo per rientrare nei valori di norma; credo ci siano voluti due anni e mezzo circa, passando poi alle successive fasi di salasso uno ogni 15 giorni, poi uno ogni mese ed infine, da circa due anni, bimestrale. Tutto sommato sono sei anni che frequento l'ambulatorio del secondo piano con questo impegno che non mi pesa affatto, sapendo che è nell'interesse della mia salute ed è per me motivo di conforto sapere che il problema sovraccarico di ferro è ridotto ai minimi termini e sotto controllo. Da lavoratore avevo una miniera e non lo sapevo, da pensionato l'ho svenduta, ma sono felice e contento e così cerco di stare con i piedi per terra portando il mio fardello, scrutandolo, ma soprattutto facendolo scrutare da chi ha più conoscenze e accettando poi il verdetto con semplicità. Se vi ho tediato con questo discorso farraginoso vi chiedo scusa, la mia capacità è elementare. Un'ultima cosa voglio aggiungere: malgrado l'età e i vari problemi inerenti guardo avanti con fiducia non dimenticando di volgere lo sguardo indietro a questo mio recente passato.

Un paziente

Ora parliamo di soldi...

L'Associazione, dall'inizio dell'anno e sino a tutto il 1998, ha ricevuto numerosi contributi per i quali sentitamente ringrazia i rispettivi sostenitori. Nel contempo ringrazia anticipatamente tutti i soci, ordinari e sostenitori, che volessero inviare ulteriori oblazioni per i molti fabbisogni dell'Associazione che si sta impegnando su diversi fronti, ivi compreso quello dell'informazione. I nuovi sottoscrittori, con gli altri soci, riceveranno periodicamente il notiziario trimestrale nel quale verranno illustrati sia le attività dell'Associazione che gli aspetti medico-scientifici della malattia. Galimberti Enrico, Paina Beretta Fabrizio, Usmate Cotta Ram. Enrico, Monza

Caiazza Mario, Milano
Mora Mario, Romano di Lombardia
Mosconi Ambrogio, Monza
Varisco Luigi, Monza
Pontuggia Livia, Baruccana
Cosimo Di Domenico, Monza
Rossella Di Domenico, Villasanta
Malegori Pierluigi, Monza
Comi Giancarlo, Monza
Massignani Alberto, Trezzo
Tamborrino Antonio, Carugo
Romito Angela, Muggiò
Arienti Armando, Lissone
Villa Vincenzo, Burago M.
Valperta Angela, Sesto S.G.
Venturini Piera, Ciserano
Capra Maria, Muggiò
Baraldi Eda, Arcore
Soldano Giuseppe, Monza
Cobianchi Carlo, Bovisio
Cioffi Silvana, Monza

Bantera Sandra, Albiate
Sala Paolo, Monza
Viscardi Giulio, Camparada
Varietti P. Gallo, Segrate
Venturini Giovanni, Brignano
Rosa Antonella, Crevoladossola
Citterio Rosa, Sirona
Cazzaniga M. Luisa, Sovico
Bellingeri Martino, Baruccana
Ballabio Luigi, Giussano
Soncini Giuseppe, Agrate B.
Tedesco Paolo, Monza
Guanella Clementina, Covo (BG)
Rosa Giuseppe, Crevoladossola
Allievi Vincenzo, Monza
Beretta Silvano, Milano
Riva Giovanna, Monza
Biffi Armando, Monza
Malegori Angelo, Monza
Fucillo Vincenzo, Monza
Monguzzi Guglielmina, Monza

Parravicini Luigi, Verano B.
Pozzi Luigi, Novara
Matera Katia, Sesto S. G.
Barbieri Livio, Toceno (VB)
Arnoldi Irene, Monza
Forni Giorgio, Premia (VB)
Brivio Mario, Monza

ABBIAMO BISOGNO DELL'AUTO DI TUTTI

**Sostieni l'Associazione,
sostieni la ricerca**
Bollettino di cc postale: 37937208
Bonifico bancario:
Cassa di Risparmio PPLL
Monza Centro, 31380/1

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 al lavoro della redazione per 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	Ospedale Nuovo 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 Venanzio Corti, 7

Il nostro sito internet

ASSOCIAZIONE PER LO STUDIO DELL'EMOCROMATOSI E DELLE MALATTIE DA SOVRACCARICO DI FERRO

20052 Monza (MI) - Ospedale Nuovo S. Gerardo
Tel. 039/2333220 - Mercoledì ore 10-12



È un'organizzazione volontaria senza fini di lucro che è nata per diffondere la conoscenza di queste malattie e dei rischi legati al sovraccarico di ferro, fra i medici e fra la popolazione in generale.

Nostro obiettivo è quello di migliorare l'assistenza socio-sanitaria dei pazienti e fornire un sostegno all'attività di ricerca

RICERCARE

INFORMARE

FAVORIRE

AIUTARE E SOSTENERE

L'Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro comunica di essere in possesso di un «sito internet», denominato: www.sideros.pro-pangea.com; sito gentilmente offerto da una persona sensibile ai problemi dell'Associazione e alla stessa molto vicino.

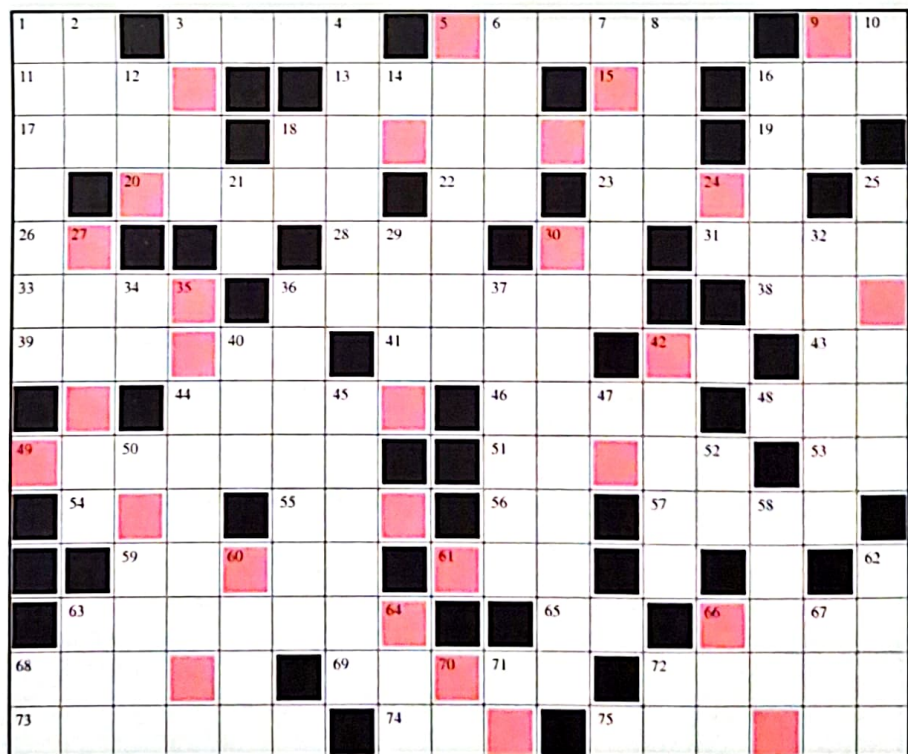
Attualmente il «sito» è abilitato per un numero limitato di pagine, ampliabile al bisogno nell'immediato futuro. Attraverso

il «sito» si potrà accedere direttamente o comunicare con l'Associazione attraverso una cassetta postale elettronica, denominata: assofer@tin.it; per inviare lettere, articoli per il notiziario dell'Associazione, o suggerimenti. Nel «sito» sono già disponibili le più importanti informazioni, relative alle finalità e agli obbiettivi dell'Associazione, ed una piccola parte di materiale informativo di tipo medico-scientifico.

Cruciverba con frase nascosta

ORIZZONTALI: 1. Nota musicale - 3. Gas per illuminazione - 5. Abitanti di una città pugliese - 9. Sigla di Udine - 11. Ispido - 13. Nome dell'attore Sharif - 15. Risposta negativa - 16. Ci fa sudare in estate - 17. Contrasto con insulti - 18. I difensori della legge nei film western - 19. L'inizio della montagna - 20. I campi di delizie della mitologia classica - 22. Il nome di un attaccante del Milan - 23. Bruciata - 26. Metà di otto - 28. L'ultima parte della litoranea - 30. L'inizio dell'esperienza - 31. La stella americana - 33. L'ente spaziale U.S.A. - 36. Consumati dal tempo - 38. Fuori, in Inghilterra - 39. Serve per travasare liquidi - 41. Il nome della rockstar Turner - 42. Sigla di Torino - 43. Sigla di Livorno - 44. In quelli elettorali, ci si va per votare - 46. Il nome della Bonino - 48. Faceva coppia con Gian - 49. Il nome dell'attore Moschin - 51. Nell'antica Roma fu il rivale di Mario - 53. Sigla di Como - 54. La prima parte del miracolo - 55. È il simbolo del volo - 56. Sigla di Trento - 57. Solitamente è quello che da ordini - 59. Gruppo sociale privilegiato - 61. Così finisce la cortesia - 63. Punito con pena pecuniaria - 65. Nota musicale - 66. È l'antagonista del gatto - 68. Il nome della Madonna - 69. Allegro - 72. Serve per prendere appunti - 73. Verbo di chi va veloce sulla neve - 74. La prima parte di internet - 75. Gioiello.

VERTICALI: 1. Valgono meno dei miliardi - 2. La fine dei raggiri - 3. Il Natale in Francia - 4. Un liquore casereccio - 5. Selvaggi, incivili - 6. Ci serve per vivere - 7. Esagerazione nell'esprimersi - 8. La sera francese - 9. Oggetti volanti non identificati - 10. Preposizione semplice - 12. L'ultima parte della notte - 14. Sigla di Messina - 16. Benvoluto - 18. Sigla di Sassari - 21. Me stesso - 24. Il centro della Russia - 25. Il polo nord - 27. Grande tamburo usato dai popoli primitivi - 29. Ripidi - 30. Analizzare - 32. In modo colto, raffinato - 34. L'inizio dello sbadiglio - 35. Uno stato dall'altra parte del mondo - 36. La moglie del fratello - 37. Giusti, retti - 40. Il nome di Teocoli - 42. Polvere minerale di colore bianco - 45. Sono dolci, ma freddi - 47. Le iniziali di Lutero - 50. Certi, senza timori - 52. Coppia d'assi - 58. In primavera sono più verdi - 60. Come il 31 orizzontale - 62. È un dodicesimo di tutto l'anno - 63. Si trova spesso davanti ai nomi scozzesi - 64. Sono lubrificanti - 66. Preposizione semplice - 67. Il centro di Canelli - 68. Sigla di Massa - 70. Sigla di Ancona - 71. Il cuore dell'arte - 72. La fine di Martino.



A cruciverba risolto, trovate la frase nascosta leggendo di seguito le lettere dei quadratini rosa.