

La diagnosi del sovraccarico di ferro (seconda parte)

Si può sospettare la presenza di un sovraccarico di ferro quando gli indici biochimici dello stato del ferro sono aumentati. La presenza del sovraccarico di ferro va poi confermata con la biopsia epatica, oppure con indagini strumentali quali la risonanza magnetica nucleare o con sistemi più raffinati quali lo SQUID, oppure mediante la valutazione retrospettiva della quantità totale del ferro rimosso con la salassoterapia. La diagnosi differenziale tra le diverse cause di sovraccarico di ferro può essere difficile e richiede un'attenta analisi del quadro clinico, degli esami del sangue, degli esami strumentali e dei dati istologici derivanti dalla biopsia epatica. La recente identificazione del gene dell'emocromatosi (HFE) e delle sue mutazioni (vedi numero 8 del notiziario) ha aggiunto un importante mezzo da utilizzare

nella diagnosi differenziale delle diverse condizioni responsabili del sovraccarico di ferro. La tabella 1 illustra schematicamente l'approccio alla diagnosi delle malattie da sovraccarico di ferro.

Gli indici biochimici dello stato del ferro

Vanno considerati principalmente tre esami: la sideremia, la percentuale di saturazione della transferrina e la ferritina. La *sideremia* considerata singolarmente non ha alcun valore nella diagnosi del sovraccarico di ferro, ma costituisce un indice obbligatorio da misurare perché è necessario per definire la percentuale di saturazione della transferrina. Nell'approccio alla diagnosi delle malattie da sovraccarico di ferro, bisogna tenere in considerazione che: a) alcuni di questi indici possono aumentare anche in con-

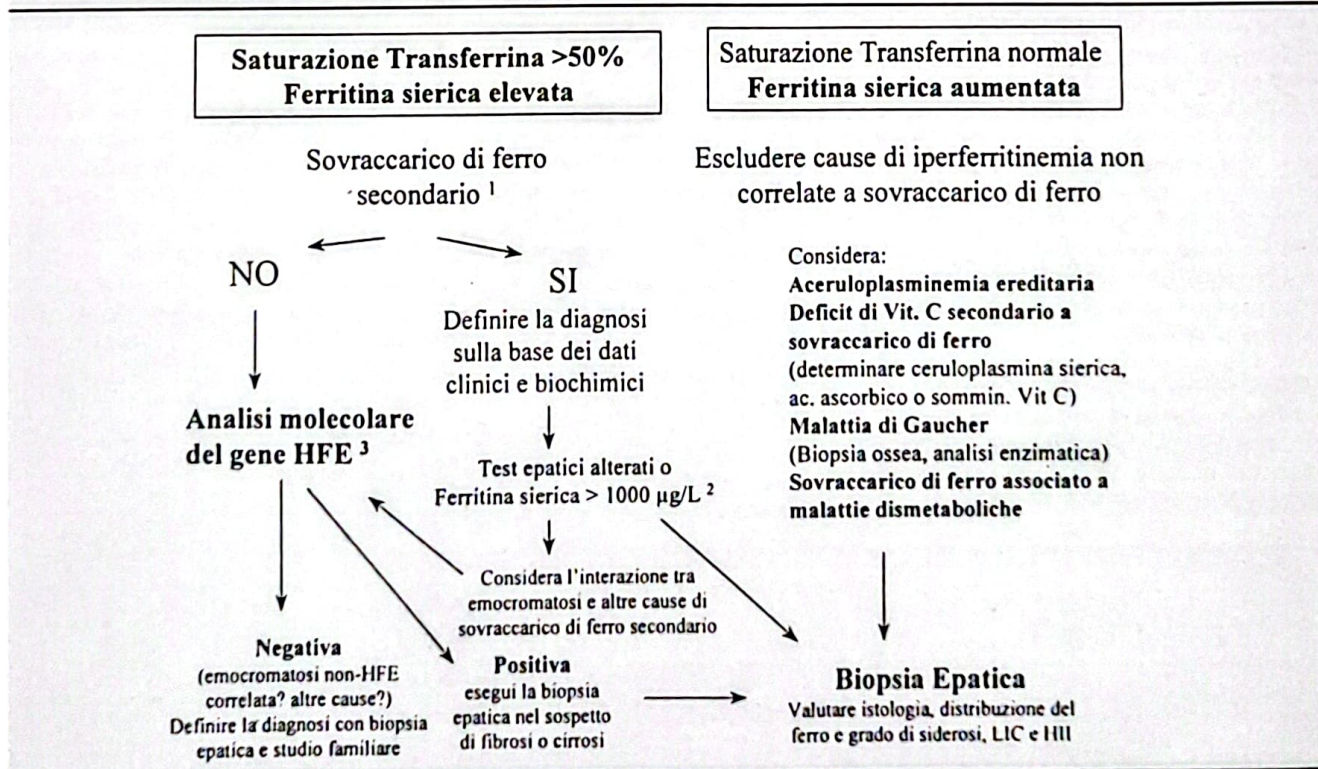
dizioni non associate alla presenza di un vero sovraccarico di ferro e che b) in alcune malattie da sovraccarico di ferro, la saturazione della transferrina e la ferritina possono comportarsi in modo diverso a seconda dei diversi meccanismi responsabili del sovraccarico di ferro.

La *saturazione della transferrina*. Corrisponde al rapporto tra la sideremia e la capacità della transferrina di legare il ferro (Capacità ferro legante totale). Tuttavia in molti laboratori la capacità ferro legante totale non viene misurata direttamente, ma viene dedotta dalla concentrazione della transferrina circolante dopo correzione per una costante (mg di transferrina moltiplicati per 1,24). La saturazione della transferrina è influenzata da diversi fattori che ne possono limitare l'utilità. La saturazione della transferrina

segue in seconda pagina

Tabella 1

Flow-chart per la diagnosi differenziale del sovraccarico di ferro



Legenda: 1. iron loading anemias, sovraccarico trasfusionale, malattie emolitiche croniche; 2. questo livello indica un aumentato rischio di fibrosi epatica, ma livelli più bassi non lo escludono; 3. vedi tabella rilevabile dal Notiziario n. 8, tab. 2 (modificato da Haematologica 1998; 83:447-455).

Segue dalla prima pagina

può essere elevata anche in assenza di un vero sovraccarico di ferro come per esempio può accadere nelle epatopatie acute o croniche. In questi casi infatti la sideremia può essere elevata (come conseguenza della fuoriuscita di ferro dalle cellule del fegato danneggiate dalla malattia epatica) e la transferrina può essere diminuita (come conseguenza della ridotta sintesi epatica dovuta all'insufficienza epatica). Con il tempo tuttavia questa situazione può condurre o partecipare allo sviluppo di un vero sovraccarico di ferro secondario alla cirrosi. Negli stati di sovraccarico di ferro, la percentuale di saturazione della transferrina è in genere elevata (>50%) tranne in alcune condizioni particolari, ma comuni, quale il sovraccarico di ferro che accompagna gli stati dismetabolici (vedi numero 8 del notiziario) e altre situazioni assai rare (deficit di vitamina C indotto dal sovraccarico di ferro, aceruloplasminemia, malattia di Gaucher).

La ferritina sierica. È aumentata in una serie di condizioni non associate ad un reale sovraccarico di ferro quali: le infezioni, gli stati infiammatori acuti e cronici, l'epatopatie acute e croniche, l'abuso alcolico (vuoi per un'azione diretta dell'alcool sulla sintesi della ferritina, vuoi per il danno epatico alcool dipendente) e la cosiddetta sindrome dell'iperferritinemia e cataratta congenita (vedi numero 6 del notiziario). Negli stati di sovraccarico di ferro, la ferritina sierica è elevata, al di sopra del valore massimo di normalità corretto per età e sesso (vedi tabella) ed è quasi sempre associata alla presenza di un'elevata saturazione della transferrina, se si escludono quelle condizioni summenzionate (vedi paragrafo precedente). Nell'emocromatosi, i valori di ferritina sierica superiori a 1000 µg/l sono spesso accompagnati alla presenza di fibrosi o cirrosi epatica. Analoghi livelli sono associati ad un rischio aumentato di complicanze nella talassemia major (sovraccarico di ferro trasfusione dipendente).

Valutazione del sovraccarico di ferro

La biopsia epatica. È ancora essenziale nell'iter diagnostico delle malattie da sovraccarico di ferro. La biopsia epatica permette di accertare in modo inequivocabile

la presenza del sovraccarico di ferro nel fegato, di definire la distribuzione del ferro nel lobulo epatico, di dare una valutazione semiquantitativa del ferro in eccesso e di misurare direttamente la concentrazione del ferro epatico; infine dà informazioni sulla presenza o meno di danno nel fegato sia esso dipendente dal ferro o da fattori associati (alcool o infezione da virus epatitici). La distribuzione del ferro nel lobulo epatico può variare nelle diverse malattie da sovraccarico di ferro in relazione ai meccanismi responsabili dell'accumulo di ferro. Talvolta l'analisi della distribuzione del ferro nel lobulo epatico è più utile della misurazione quantitativa del ferro nella diagnosi differenziale delle malattie da sovraccarico di ferro. Per esempio nell'emocromatosi, il ferro si accumula prevalentemente nelle cellule epatiche ed in modo omogeneo, contrariamente a quanto si osserva nel sovraccarico di ferro associato alle malattie croniche di fegato (da alcool o virus) in cui l'accumulo di ferro è più disomogeneo e coinvolge più elementi cellulari oltre agli epatociti. La misurazione quantitativa del ferro epatico (LIC) è comunque un importante criterio di valutazione del sovraccarico di ferro. Un indice derivato, l'indice epatico del ferro, che è il rapporto tra LIC ed età costituisce un buon indice per distinguere l'emocromatosi ereditaria dal sovraccarico di ferro secondario all'epatopatia alcolica.

Altri metodi. La quantità di ferro rimosso mediante salassoterapia è un metodo affidabile per definire la reale entità del sovraccarico di ferro, ma non dà informazioni utili per differenziare tra le diverse cause di sovraccarico di ferro. Nei soggetti normali la quantità di ferro rimosso con i salassi settimanali è inferiore ad 1,5 g, mentre nelle condizioni di sovraccarico di ferro è maggiore di 5 g fino anche a 20, 30 g (ogni grammo di

ferro rimosso equivale a circa 5 salassi settimanali). Esistono tuttavia, in particolare nelle forme iniziali di sovraccarico di ferro, situazioni intermedie. Molti studi hanno dimostrato che la risonanza magnetica nucleare può misurare in modo adeguato la quantità di ferro nel fegato, tuttavia il sistema va adeguatamente tarato e non ha comunque la stessa affidabilità della biopsia epatica. Viceversa lo SQUID è un sistema non invasivo assai preciso nella misurazione della quantità di ferro accumulato nel fegato. Esso è tuttavia uno strumento estremamente costoso ed è quindi scarsamente disponibile (per esempio in Italia esiste un solo apparecchio a Torino, utilizzato prevalentemente per il monitoraggio del sovraccarico di ferro nei talassemici politrasfusi).

Analisi molecolare. In presenza di indici biochimici del ferro aumentati, una volta escluse le principali cause di sovraccarico di ferro secondario (vedi n. 8 del notiziario), l'indagine diagnostica più semplice è costituita dall'analisi delle due mutazioni del gene dell'emocromatosi (HFE) oggi conosciute e denominate C282Y e H63D. Uno stato di omozigosi per la mutazione C282Y (che significa aver ereditato questo difetto sia dal padre che dalla madre) è quasi sempre associato alla presenza di un quadro clinico, biochimico ed istologico di emocromatosi. Permette cioè di fare diagnosi di malattia e permette, nei casi iniziali, di evitare la biopsia epatica. Nel n. 8 del notiziario, a cui si rimanda, è mostrata la relazione esistente tra il genotipo HFE (cioè le diverse possibili combinazioni delle mutazioni del gene HFE) ed il quadro clinico. L'analisi molecolare del gene HFE permette anche di distinguere tra l'emocromatosi e le epatopatie croniche con sovraccarico di ferro secondario, o per definire gli stati in cui entrambe le due condizioni coesistono.

Limiti massimi di normalità della ferritina sierica corretti per età e sesso

Età	Donne	Uomini
10-19 anni	40 µg/l	100 µg/l
20-29 anni	65 µg/l	350 µg/l
30-39 anni	80 µg/l	350 µg/l
40-49 anni	100 µg/l	350 µg/l
>50 anni	200 µg/l	350 µg/l

Si avvisano i soci che giovedì 25 marzo 1999 alle ore 20,30 nell'aula magna di Villa Serena si terrà una conferenza sulle malattie da sovraccarico di ferro, organizzata dalla Associazione Medici di Monza e Brianza. La serata, rivolta in primo luogo ai medici, è comunque aperta anche al pubblico.

Una giornata particolare

In occasione dello scorso Natale, l'Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro di Monza ha partecipato al Mercatino di Natale organizzato dal Comune di Monticello Brianza, allestendo uno stand con lo scopo di raccogliere fondi e per estendere l'informazione sulle malattie da sovraccarico di ferro. Le biologhe e i medici dell'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro si sono entusiasticamente attivati per preparare i cartelloni informativi. In essi venivano illustrate le cause di tali malattie, la loro incidenza, i rischi relativi, i criteri per una diagnosi precoce e l'efficacia della terapia per rimuovere il ferro in eccesso e inoltre gli scopi dell'Associazione. Alla realizzazione della giornata hanno contribuito i ragazzi dell'Associazione Athena di Carate Brianza che hanno fornito in conto vendita numerosi oggetti natalizi fatti con materiali naturali come creta, legno e gesso. Parenti e amici hanno messo a disposizione il loro tempo, realizzando simpatici oggetti artigianali quali babbucce in lana, golfini, centrotavola, biglietti d'auguri e hanno gentilmente aiutato nell'allesti-

mento dello stand. La giornata tipicamente invernale, fredda, ma soleggiata, ha sicuramente invogliato i numerosi visitatori della fiera che hanno mostrato interesse a conoscere le problematiche delle malattie da sovraccarico di ferro anche se, da buoni brianzoli, un po' *tegnuni*, non hanno aperto più di tanto il portafoglio. I loro piccoli acquisti hanno comunque permesso di raccogliere circa 500.000 lire. Rimane il dubbio però, se ad attrarre fosse il nostro banchetto o quello vicino degli alpini, dove si distribuiva dell'ottimo caldo vin brulé molto apprezzato anche dagli organizzatori del banchetto perché riscaldando gli animi, permetteva di sopportare meglio la temperatura quasi polare. Guanti, cappelli, calzettoni di lana, scarponcini da montagna, scarpe, la torta delle mamme, thé caldo e le caldaroste hanno comunque costituito presidi essenziali per poter giungere alla fine della giornata sempre con il sorriso sulle labbra. Babbo Natale, che distribuiva caramelle non solo ai più piccoli, e gli zampognari con le loro dolci melodie, hanno contribuito a creare la giusta atmosfera natalizia. Quindi, tutto sommato, soprattutto

sotto l'aspetto divulgativo, la giornata è stata senz'altro positiva. Animati dall'entusiasmo della riuscita del banchetto, è stato poi organizzato, il giorno 17 dicembre, un volantinaggio sotto i portici dell'Ospedale S. Gerardo di Monza, con l'intento di fornire informazioni sull'emocromatosi e sull'esistenza dell'Associazione. In tale occasione sono stati distribuiti circa 2000 fogli informativi ad utenti dei diversi ambulatori dell'Ospedale e visitatori. Tutto ciò costituisce uno stimolo per riproporre analoghe iniziative. In prossimità della festività pasquale verrà pertanto allestito un banchetto per la vendita di uova di cioccolato nelle mattinate dell'11 e 12 marzo sotto i portici dell'Ospedale S. Gerardo. Le uova saranno disponibili anche presso la sede dell'Associazione tutti i mercoledì mattina dal 10 marzo in avanti. Ci auguriamo una massiccia partecipazione all'iniziativa da parte dei soci dell'Associazione. Chi volesse rendersi disponibile personalmente per queste giornate o proporre nuove analoghe iniziative per il futuro può rivolgersi al numero 039 2333622 (chiedere di Cristina e Laura).

Ora parliamo di soldi...

L'Associazione, che non ha fini di lucro e la cui attività rientra in quella del volontariato, rende noto il suo bilancio chiuso alla data del 31 dicembre 1998.

Situazione patrimoniale

ATTIVO

Cassa contanti	538.700
CARIPLO	5.383.839
C/C postale	15.709.595
Totale attivo	21.632.134

PASSIVO

Fornitori	708.000
Avanzo di gestione	5.714.041
Avanzo ges. prec.	15.210.093
Totale passivo	21.632.134

Conto economico

COSTI

Spese postali	832.000
Materiale inform.	4.920.000
Spese bancarie	154.000
Affitto sede	360.000
Spese varie	940.000
Spese c/c postale	140.000
Totale costi	7.346.000
Avanzo di gestione	5.714.041
	13.060.041

RICAVI E PROVENTI

Versamento soci	12.510.000
Versamento sponsor	500.000
Interessi attivi di c/c	50.041
Totale ricavi e proventi	13.060.041

Con l'occasione, l'Associazione porge un doveroso ringraziamento per i generosi contributi ricevuti nel periodo dal 20 ottobre al 31 dicembre 1998 dai signori:
Forni Giorgio, Premia (VB)
Cioffi Silvana, Monza
Valperta Angela, Sesto S.G.
Rosa Giuseppe, Crevoladosola
Ricci Abo, Seregno
Biffi Armando, Monza
Cazzaniga M. Luisa, Monza
Arosio Alessandro, Biassono
Tagliabue Cesare, Giussano
Sirtori Giuseppe, Monza
Motta Eugenia, Milano
Cotta E. Ramusino, Monza
D'Adda Fernando, Monza

Casati Piera Bonalumi, Monza
Maggi Alberto, Monza
Cesana Alessandro, Carate
Citterio Rosa, Sirone (LC)
Bellotti Flavio, Barlassina
Tedesco Bruno, Monza
Ballabio Luigi, Giussano
Scuratti Mario, Monza
Viscardi Giulio, Camparada
Donghi Pier Carlo, Bresso
Meroni Valentino, Monza
anonimo da Trieste
Lumaca Anna, Monza
Scotti Maria, Monza
Cotta R. Enrico, Monza
Pasquale Pina, Genova
Colombo Guido, Lissone
Magda Maverina, Viganò



Ha già provveduto a versare il contributo annuale?

Aiutiamo l'Associazione a mantenere e migliorare i propri servizi e ad aumentare il sostegno che fornisce alle persone malate.

Tutto ciò che facciamo si basa sul volontariato. Possiamo farlo solo con il Suo generoso contributo.

Bollettino di CC postale: 37937208
Bonifico bancario: Cassa di Risparmio PPL
Monza Centro, 31380/1

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

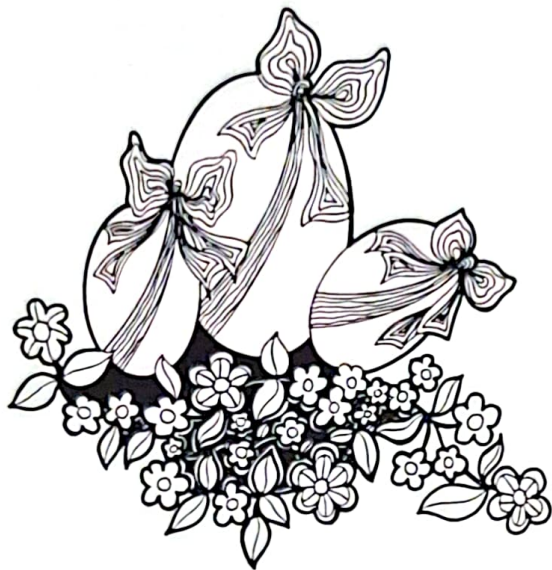
Coordinatore di Redazione Aldo Rossi

Segreteria Antonietta Bon

Grafica Aldo Parma

Stampa Tipolitografia C. Verga snc Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio

*Per Pasqua,
con un uovo aiuterete l'attività
dell'Associazione*



*Nei giorni 11 e 12 marzo, alcuni volontari
organizzeranno una vendita di uova di
Pasqua finalizzata alla raccolta di fondi.
La vendita avverrà tramite una bancarella
posta sotto i portici all'ingresso
dell'Ospedale Nuovo S. Gerardo.
Nei giorni seguenti sarà ancora possibile
acquistare le uova presso la sede
dell'Associazione che si trova all'interno
dell'Ospedale, piano terra, settore A,
tutti i mercoledì dalle ore 9 alle 12
dalle 14 alle 18, telefono 039-2333220.*

Cruciverba sillabico con frase nascosta

ORIZZONTALI:

1. In modo semplice, umilmente - 6. Cittadina in provincia di Agrigento - 7. Fare uscire dal nascondiglio - 9. Possono essere rosse, gialle o verdi - 10. Costoso, ma anche degno di affetto - 11. Sono la caratteristica del panorama di Capri - 13. Quando è la solita, stanca - 14. Sono gli strumenti per fare lavori e capolavori - 17. Servizi di vigilanza militare - 19. Si preannuncia con sbadigli - 21. Una grande nazione del lontano Oriente - 24. La si soddisfa soltanto bevendo - 25. Viene sempre dopo il secondo.

VERTICALI:

1. Sono nei porti dove approdano le navi - 2. La più famosa opera del Boccaccio - 3. Può esserlo la scuola pubblica - 4. È sostenuta dal collo - 5. Vi si coltivano piante in un clima particolare - 8. Formava una cerchia attorno a Milano - 10. Una volta, dalla sua cappa scendeva la Befana - 12. Sono la casa degli uccellini - 15. Fu un famoso ammiraglio della flotta inglese - 16. Un tessuto leggero - 18. Risolute, determinate - 20. Ogni giorno ne ha una diversa - 22. Venute alla vita - 23. Con la sua carne si fanno tante bistecche.

1	2	3		4		5
6				7	8	
	9					
10			11			12
13						
			14	15	16	
	17	18		19		
20		21	22			23
		24			25	

A cruciverba risolto, trovate la frase nascosta leggendo di seguito verticalmente le sillabe degli spazi rosa.