

Emocromatosi: che storia!

Origine, espansione e diffusione della mutazione C282Y del gene HFE

L'emocromatosi è stata riconosciuta come entità clinica specifica da più di 100 anni. Il termine è stato coniato nel 1889 da Von Recklinghausen anche se le prime descrizioni clinico-patologiche risalgono al lontano 1865 ad opera di Trousseau. La natura ereditaria della malattia venne ipotizzata nel 1935 da Sheldon, un gerontologo inglese, ma venne confermata solo negli anni compresi tra il 1975 e 1980 da Marcel Simon, un medico-ricercatore francese. Egli osservò la stretta associazione tra la malattia e la regione di istocompatibilità HLA sita sul cromosoma 6 e ipotizzò che il gene responsabile fosse localizzato in stretta vicinanza con tale regione cromosomica. Nel 1996 il gene responsabile della forma più comune di emocromatosi (HFE) fu identificato da un gruppo americano guidato da John Feder e con esso la principale mutazione responsabile della malattia (C282Y). L'emocromatosi ereditaria fu inizialmente descritta in individui originari del Nord Ovest dell'Europa, un'osservazione poi confermata da studi genetici condotti in altre parti del mondo. Questi studi hanno condotto alla dimostrazione che la mutazione C282Y è avvenuta su di un singolo cromosoma, in un singolo individuo che può essere considerato il padre antico fondatore (ancestrale) di tutti i soggetti affetti da questa forma di emocromatosi. Questa singola mutazione si è poi diffusa grazie alle migrazioni e ai matrimoni tra consanguinei e, probabilmente, a fenomeni di selezione positiva.

Attualmente la prevalenza di questa mutazione nelle popolazioni di origine Nord europea è molto elevata (dall'8% al 10% nelle regioni più a Nord fino al 3% nel Nord Italia). Ciò suggerisce che vi siano state, nel corso dei secoli (o millenni) trascorsi dalla comparsa della mutazione ad

oggi, fenomeni che hanno in qualche modo favorito la sua enorme diffusione. Non sempre infatti le mutazioni genetiche sono sfavorevoli e il fatto che una mutazione sia dannosa o favorevole dipende dall'ambiente specifico in cui viene a trovarsi e, se l'ambiente cambia, mutazioni sfavorevoli possono diventare sfavorevoli o viceversa. Un esempio per tutti, e forse più noto ai più, è la talassemia. Lo stato di portatore per la talassemia conferisce infatti una resistenza alla malaria e, per tale ragione, gli individui portatori di questo difetto sono molto numerosi nelle regioni malariche in tutto il mondo, compresa l'Italia. Questo fenomeno si chiama "pressione di selezione" che l'ambiente circostante esercita su gruppi di individui che per le loro caratteristiche genetiche si trovano ad essere favoriti o sfavoriti dal contesto ambientale in cui vivono.

Ma torniamo all'emocromatosi e vediamo se è possibile stabilire:

a) quando e dove è comparsa per la prima volta la mutazione C282Y,

come si è distribuita in Europa e il perché di questa modalità di distribuzione;

b) quali sono stati i fattori che ne hanno favorito l'espansione.

Su questi argomenti esiste un acceso dibattito tra studiosi che vorrebbero attribuire la "responsabilità" della mutazione ancestrale (C282Y) alle popolazioni celtiche o protoceltiche e studiosi scandinavi che invece sostengono che la mutazione sia "nata" presso le popolazioni vichinghe.

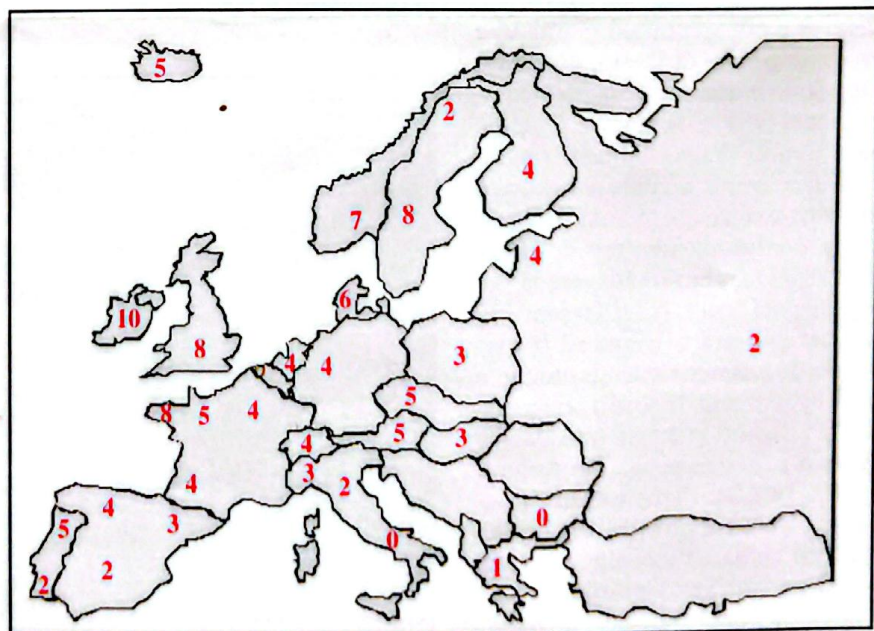
Esistono dati che sostengono sia l'una che l'altra ipotesi e non è escluso che entrambe le ipotesi siano da considerare insieme.

Quando è comparsa la mutazione C282Y.

L'identificazione del gene HFE e della mutazione C282Y rende possibile una stima dell'età di comparsa della mutazione originaria (ancestrale) sulla base di calcoli che dipendono da alcune variabili oggi definibili ma che possono differire a seconda delle popolazioni studiate. Ciò ha

(segue)

Frequenza (%) della mutazione C282Y nelle popolazioni europee



dato origine a diverse stime riportate nella seguente tabella.

Calcoli iniziali suggerivano che la mutazione originale potesse essere "nata" tra le 60 e le 70 generazioni fa. Considerando una durata media per una generazione di 20 e 25 anni tale valutazione suggeriva la comparsa della mutazione attorno al 500 dopo Cristo. Studi successivi hanno però spostato l'origine della mutazione molto più indietro (circa 200-250 generazioni fa) che corrisponde a circa 4000 anni prima di Cristo. In questo periodo detto anche della "Rivoluzione Neolitica" si verifica-

rono eventi assai rilevanti nella storia delle popolazioni, tra cui il passaggio da un'alimentazione ricca di carne (e di ferro) ad un'alimentazione più ricca di cereali e meno ricca di ferro. Questo aspetto ha una sua

rilevanza nel comprendere l'espansione della mutazione C282Y nelle popolazioni Nord europee come vedremo successivamente.

*D.ssa Pelucchi, D.ssa Riva,
Dott. Piperno*

Stima dell'età di origine della mutazione.

Numero di Generazioni	Referenze
69	Ajioka et al. (1997)
126	Malfroy et al. (1997)
62	Thomas et al. (1998)
77	Thomas et al. (1998)
200-250	Raha-Chowdhury and Gruen (2000)

Attività della Associazione

Solo la neve avrebbe potuto fermarci ...ma non ci è riuscita!!!

Come tanta panna montata, caduta abbondantemente sulle uova di cioccolato (... che acquolina!), la nevicata del 3 marzo ci ha costretto a rinunciare al banchetto di Monza di venerdì 4 (...quella mattina c'erano "solo" - 5°C). Nonostante la giornata persa, la nostra iniziativa è continuata regolarmente; infatti, come da programma (...condizioni meteo a parte), abbiamo rispettato tutte le altre date.

Così "l'apertura delle danze" è spettata all'Ospedale Bassini di Cinisello dove "il Gatto e la Volpe", i Signori Donghi e Vasi, hanno iniziato la vendita i giorni 11 e 12 marzo. Il banchetto si è poi spostato, i giorni 15 e 16, all'Ospedale di Desio, grazie all'appoggio e alla preziosa collaborazione dei dottori Baldini e Casella, quest'ultimo va ulteriormente ringraziato per averci invitato ed accolto alla cena sociale dei "Leoni Brianzoli", in qualità di membro dei Lion Host Brianza, per promuovere la nostra raccolta fondi. A Desio sono venuti ad aiutarci Miriam ed il Sig. Braghetto, rispettivamente moglie e papà di Giuliano, il nostro "informatico", i Signori Pelucchi (cioè la mia mamma ed il mio papà). Per fortuna, i giorni 18 e 21, siamo tornati "all'origine", da dove cioè dovevamo iniziare ed abbiamo giocato... in casa. All'Ospedale San Gerardo c'erano Franca (la Sig.ra Bassani), il "Scieur"

Brambilla (il cui nome, Natale, è stato perfetto non solo per la vendita delle candele ma si è adattato ottimamente anche al clima e al paesaggio innevato di questa Pasqua), i Signori Arosio, Fossati, Magni, Zavaglia ed i coniugi Andreotti. L'avventura, nonostante l'avvicinarsi della Pasqua, ha avuto luogo, grazie alla presenza dei Signori Tamborrino e Paravano, anche all'Ospedale Niguarda di Milano nei giorni 19 e 20 marzo.

Questo "lavoro" è riuscito grazie al contributo ed all'impegno di queste persone (questa volta ho volutamente ringraziato proprio per nome e co-

gnome ogni singolo volontario, perché quando ci vuole...ci vuole!!!) e al costante rifornimento di uova, trasportate per tutta la Brianza da Cristiano che, nelle vesti del nostro "Ambrogio", attingeva dal capanno del papà, il Signor Malegori, per l'occasione trasformatosi in goloso deposito. A questo va sommata la costante presenza del "mitico" Signor Mauri (concedetemi il termine... e pensare che il papà di Viviana, una ex-biologa che ha lavorato nel nostro laboratorio, non è né un paziente né un socio/volontario dell'Associazione...però!!) che, grazie
(segue)



ai suoi ragazzini del basket ed all'appoggio della loro società sportiva, la GEA di Sesto San Giovanni che ha fornito una stanza adibita a magazzino, ha venduto, da solo,

quasi il 15% di tutte le uova. La rivendita ha funzionato anche per merito di Cristina, di Laura e di suo marito che hanno venduto le nostre uova nella loro ditta, di parenti, vicini

di casa e di tantissimi amici... Finisco facendovi tanti auguri di BUONA PASQUA e ringraziandovi ancora una volta.

Sara

...e i nostri dove erano?!

Per chi non lo sapesse, lunedì 31 gennaio 2005 presso il Teatro Manzoni di Monza l'Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro - ONLUS e l'Assessorato alla Cultura del Comune di Monza hanno patrocinato lo spettacolo teatrale dal titolo "TALENTI ITALIANI" della Compagnia Italiana di Prosa di Genova.

La rappresentazione si è articolata in tre atti unici dei più autorevoli scrittori italiani del '900 ed ha presentato tre modi diversi di trattare il tema della comicità.

La scelta raffinata dei testi, le peculiarità dello stile drammaturgico di ogni autore, il suo specifico modo di intendere il riso ed il sorriso hanno dato a questo lavoro teatrale una particolare valenza culturale ed un pregio significativo. Lo spettatore è stato condotto attraverso un percorso che ha attraversato la scrittura del '900 e, insieme ad essa, la storia del teatro: si è partiti dall'umorismo di Luigi Pirandello, sottile ed amaro

nello sguardo sull'umanità, per poi passare per l'ironia surreale di Achille Campanile costruita sul linguaggio ed i sottili giochi di parole, e finire nella più verace comicità popolare e sanguigna di Eduardo de Filippo. Tre sorrisi diversi sul mondo e sull'uomo, tre piccole ma perfette perle teatrali che hanno il sapore dei grandi capolavori, tre geniali scritture teatrali che illustrano davvero il talento degli italiani.

Il primo atto dal titolo "Cecè" è stato pubblicato nel 1913 ed è il primo testo che il maestro Pirandello (premio Nobel per la letteratura nel 1934) concepì originariamente per la rappresentazione teatrale. Fu rappresentato per la prima volta a Roma nel 1915. E' una piacevole commedia dal ritmo incalzante nella quale il cinico protagonista, Cecè, si fa beffa dell'amicizia, dell'amore e del denaro.

Il secondo, "Tragedie in due battute" è di Achille Campanile. E' un'antologia dei migliori testi umoristici del grande intellettuale: dalle vere e pro-

prie "tragedie in due battute" all'ipersurrealista "acqua minerale" - battute, aneddoti, sketch che hanno reso celebre una delle penne più brillanti del panorama italiano.

Infine, "Pericolosamente" di Eduardo de Filippo ha chiuso lo spettacolo. E' una farsa di comicità irresistibile, dal sapore più italiano che mai. E' stata scritta nel 1938 e rappresentata, per la prima volta, a Torino nel 1947; da questo atto unico è stata tratta una celebre versione televisiva intitolata "San Carlino 1900... e tanti". I soli tre attori, molto bravi e professionali, con una scenografia sobria e asciutta hanno saputo dare omaggio ai grandi scrittori italiani che hanno messo il loro genio creatore al servizio del Teatro perché fungesse da specchio della vita, ma anche per far ridere e sorridere il pubblico di ieri, oggi e domani... e così è stato. Chi non è venuto, non sa cosa si è perso!!!

Unico rammarico, la presenza di pochi soci.

Sara

Ora parliamo di soldi...

Ringraziamo tutti i soci e non, per il loro contributo. Il sostegno consente la concretizzazione degli scopi dell'associazione. Riportiamo, come di consueto, i nominativi dei sottoscrittori con i versamenti effettuati al 30 marzo 2005.

Lumaca Anna, *Monza*
Manzoni Pasquale, *Lecco*
Negri Fulvio, *Brescia*
Monguzzi Guglielmina, *Lissone*
David Pescarolo, *Padova*
Matera Katia, *Sesto S.G.*
Mascheroni Felicita, *Monza*
Ragione A. Maria, *Trepuzzi LE*
Moro Luciano, *Reggio Emilia*
Pennati Lorenzo, *Basiglio*
Gabbini Emanuele, *Arese*
Donati Luigina, *Monza*
Famiglia Donati, *Monza*
Motta Terenzio, *Usmate Velate*
Zambenedetti Sandro, *Venezia*
Donghi Pier Carlo, *Bresso*
Vimercate Mario, *Lissone*
Poltronieri Benito, *Domodossola*
Gardoni Virginio, *Parma*
Maggi Alberto, *Villasanta*
Mosconi Ambrogio, *Monza*
Fumagalli Giovanni, *Verano B.*

Fumagalli Onello, *Carate B.*
Cesana Franco, *Carate B.*
Malegori Cristiano, *Monza*
Mutti Mirco, *Triuggio*
Maroni Guido, *Introbio*
Brivio Mario, *Monza*
Magni Ettore, *Cernusco L.*
Biazzi Silvana, *Monza*
Maltinti Massimiliano, *Montelupo*
Colombo Carlo, *Giussano*
Guanella Emilio, *Villasanta*
Esposito Alfredo, *La Spezia*
Pasquale Pina, *Camogli*
Casati Pierina, *Monza*
Faella Silvana, *Napoli*
Todisco Alfredo, *Varese*
Rizzi Franco, *Carate B.*
Villa Vincenzo, *Burago M.*
Panzeri Enrico, *Veduggio*
Clerici Leonella, *Milano*
Mattei Vincenzo
Camesasca Renato, *Monza*

D'Amico Emilio R., *Lecco*
Fossati Achille, *Monza*
Arosio Giuseppe, *Lissone*
Quinn Patrick, *Padova*
Opreni Maria Rosa, *Monza*
Beretta Silvano, *Milano*
Crippa Giuseppe, *Usmate*
Sirtori Giuseppe, *Monza*
Boga Giovanni, *Cesano M.*
Opreni Andrea, *Brugherio*
Pedretti Claudio, *Cinisello B.*
Ratti Aristide, *Monza*
Pontiggia Livia, *Seveso*
Zardoni Rodolfo, *Triuggio*
Fumagalli Cesare, *Casatenovo*
Hellgren Laila, *Montefalco (PG)*
Cazzaniga Marialuisa, *Sovico*
Teruzzi Isidoro, *Briosco*
Perego Adalberto, *Monza*
Di Francesco Leonardo, *Brugherio*
Bonacina Fausto, *Meda*
Borgonovo Bruna, *Giussano*

Zavaglia Vincenzo, *Bresso*
Ballabio Luigi, *Giussano*
Braghetto Giuliano, *Albate*
Rosa Giuseppe, *Crevoladossola*
Mascherpa Dario, *Rozzano*
Varisco Luigi, *Monza*
Don Giorgio, *Monza*
Vasi Romano, *Cormano*
De Ionna Francesco, *Roma Ostia*
Baio Giuseppina, *Giussano*
Riguzzi Fabrizio, *Bologna*
Ceria Clementina
Casati Antonio, *Verano B.*
Barzagli Giuseppina, *Giussano*
Arienti Renato, *Muggiò*
Pagliari Giuseppe, *S. Cesareo*
Bove Tommaso, *Sesto S.G.*
Tasso Bruna, *Desio*
Magistrelli Ezio, *Pogliani*

www.emocromatosi.it

Come di consueto, riportiamo alcune domande inviate tramite e-mail alla nostra Associazione, e le relative risposte fornite dal Dr. Piperno o dai suoi collaboratori (D.ssa Vergani, D.ssa Trombini, D.ssa Salvioni, D.ssa Mariani, D.ssa Corengia, D.ssa Riva).

D.: Ad un fratello di mio padre e ai suoi tre figli sono stati riscontrati valori di ferro nel sangue intorno agli 800 mcg/dl e già si sottoponevano a salassoterapia; sapendo che l'emocromatosi è una malattia ereditaria quale probabilità c'è che sia un problema comune anche a me e a mio padre?

R.: Bisognerebbe conoscere l'analisi genetica dello zio e dei suoi cugini, e sapere con esattezza se a loro è stata diagnosticata l'emocromatosi ereditaria. Presupponendo che suo zio sia omozigote per una delle due mutazioni genetiche più diffuse, essendo il difetto recessivo (cioè deve essere presente in duplice copia e trasmesso sia dal padre che dalla madre per avere la malattia), abbiamo diverse possibilità:

- Madre e padre entrambi portatori (i suoi nonni), per i figli: 50% di probabilità di essere portatori, 25% di essere malati, 25% di essere sani.
- Madre portatrice e padre malato: 50% di essere sani, 50% di essere malati, 50% di essere portatori.
- Madre sana e padre malato: tutti portatori.

Suo padre pertanto, a seconda dell'assetto genetico dei genitori, potrebbe essere malato, o sano o portatore.

Le consigliamo di chiedere informazioni a suo zio circa il suo stato genetico e di far eseguire gli indici dello stato del ferro a suo padre (ferritina, sideremia, transferrina) ed eventualmente l'analisi genetica.

D.: Sono affetto da emocromatosi e regolarmente mi sottopongo a salassi terapeutici. Visitando il Vostro sito mi sono accorto che non esiste una sede a Genova. È prevista o meno una apertura di sede in questa città?

R.: Non esiste una sede a Genova, né è previsto che ve ne sia una a meno che non ci siano dei volontari che se ne vogliano far carico. È necessario però capire le finalità e la reale utilità di avere una sede esterna e individuare le persone, oltre che capire se esiste un'autonomia economica per la gestione corrente (costi di sede, ecc.).

Siamo comunque aperti a nuove prospettive se utili, concrete e fattibili.

D.: Mio padre circa un mese fa ha scoperto di essere affetto da emocromatosi ereditaria. La sua situazione clinica è ottima, a parte la malattia stessa che fortunatamente non ha ancora provocato danni. Sta già sottoponendosi a dei salassi due volte la settimana, ma purtroppo lo stanno indebolendo molto e i suoi valori di ematocrito sono scesi sotto 12. I suoi livelli di Ferritina prima dei salassi erano di 5.468 mg/ml, oggi sono scesi a 4.200 mg/ml. Ho sentito dire in televisione che esiste un particolare cereale che aiuta il corpo a non assorbire il ferro, vorrei sapere se è vero quale è?

R.: La televisione non è sempre fonte di verità. Non esistono sistemi codificati per ridurre l'assorbimento intestinale del ferro a parte bere del tè verde durante i pasti. Peraltro il sapore del tè verde può essere poco allettante per noi europei e l'efficacia nei pazienti con emocromatosi è incerta e comunque assai limitata. Non è pensabile che si possa risolvere il problema con le sole attenzioni dietetiche. Queste possono al massimo rallentare l'accumulo di ferro, ma poco o nulla possono fare nel rimuovere il ferro accumulato. Se il valore di ferritina è realistico, la quantità di ferro accumulato da suo padre sarebbe molto elevato.

La terapia importante nel caso di suo padre è la salassoterapia che deve essere eseguita con regolarità sia per quanto riguarda la frequenza che la quantità.

La quantità, in uomo di peso e altezza normali, è di 400 ml., la frequenza è in genere settimanale soprattutto nei casi con sovraccarico di ferro rilevante come i valori di ferritina di suo padre sembrano suggerire.

Tuttavia, contrariamente a quanto normalmente accade nelle forme classiche di emocromatosi, nel caso di suo padre la salassoterapia, pur eseguita con una frequenza ridotta, sembra essere poco tollerata e induce un'anemizzazione (presumo che il valore di 12 sia riferito all'emoglobina e non all'ematocrito). Questo comportamento è atipico e richiede una riconsiderazione del caso e eventualmente altre scelte terapeutiche. Dati i valori estremamente elevati di ferritina presumo siano stati eseguiti accertamenti relativi alle complicanze (biopsia epatica, ecocardiografia, test ormonali e del metabolismo degli zuccheri). I dati da lei riferiti son troppo scarni e insufficienti per esprimere un parere più esauriente di così.

Rimaniamo a disposizione per ogni eventuale chiarimento o valutazione ulteriore.

D.: Sono affetto da diversi anni da emocromatosi. Da pochi mesi ho forti dolori alle mani; ma soprattutto nel terzo dito, sulla giuntura con il palmo. A chi potrei rivolgermi per avere un suggerimento per lenire il dolore o per una visita specialistica? Potreste essermi di aiuto?

R.: Potrebbe trattarsi di una prima manifestazione di artropatia emocromatosica. La localizzazione potrebbe starci, se capisco bene.

L'artropatia emocromatosica (può trovare informazioni sul sito) è tra quelle complicanze dell'emocromatosi quella che è meno correlata alla quantità di ferro accumulato e meno risente della salassoterapia.

Può infatti comparire precocemente in persone che hanno ancora un sovraccarico di ferro modesto, così come in persone che hanno già rimosso il ferro completamente. Si tratta prima di definirla con precisione e poi di trattarla.

Può sentire in prima istanza un reumatologo, che potrà valutare l'entità del problema (dolore, funzionalità articolare ecc.) consigliarle degli esami per escludere le altre cause di artrite o artrosi ed, eventualmente delle radiografie delle mani e ad altre articolazioni, se esistono altri problemi.

Potrebbe essere utile valutare la mineralometria ossea per escludere l'esistenza di un'osteoporosi che può associarsi all'emocromatosi soprattutto se associata ad un sovraccarico di ferro importante.

La terapia si avvale dei farmaci di comune uso nelle forme di artrite (antinfiammatori non steroidei in prima istanza).

In caso di osteoporosi, va stabilito se esiste un problema ormonale (dosaggio testosterone, ecc.) e stabilita la cura più adatta.

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 Tel. 039 2333220 (mercoledì dalle 10 alle 12)
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