

Delezione del gene *HFE*: l'emocromatosi caratteristica della Sardegna?

L'emocromatosi di tipo I è la forma più comune di emocromatosi ed è dovuta a un difettoso funzionamento di una proteina (denominata *HFE*) che svolge un ruolo importante nel complesso sistema di regolazione dell'assorbimento del ferro. Generalmente ciò dipende dalla presenza della mutazione C282Y (una mutazione missenso non-conservativa, vedi *tabella e figura*) nel corrispondente gene *HFE* in omozigosi (su entrambi i cromosomi paterno e materno). Nelle popolazioni del Nord Europa questo genotipo (C282Y/C282Y) è molto frequente (da 1 su 100 o 200 abitanti). L'espressione della malattia (fenotipo) risulta comunque assai eterogenea e dipende dal bilancio tra fattori (genetici o no) che accentuano o che proteggono dallo sviluppo del sovraccarico di ferro e delle complicanze della malattia.

Oltre alla mutazione "fondatrice" C282Y esistono ben altre 21 mutazioni che possono alterare la funzione della proteina *HFE*. Queste mutazioni sono generalmente rare o addirittura *private* (riguardano cioè il singolo nucleo familiare) oppure, meno frequentemente sono presenti in alcune specifiche aree geografiche, dove sono originate e dove si sono diffuse, in genere a partire da un singolo individuo portatore (*antenato o ancestor*). Tra queste mutazioni di *HFE*, come abbiamo dimostrato qualche anno fa (vedi *Notizie Siderali* n° 20), ne esistono alcune tipiche di certe regioni italiane. In particolare, nel 2000 abbiamo identificato e pubblicato due nuove mutazioni di *HFE* (*Gastroenterology* 2000; 119:441) caratteristiche di due province del nord Italia. La scoperta riguardava in particolare le mutazioni E168X e W169X, tipiche rispettivamente degli abitanti della Val d'Ossola e della Brianza. I geni con queste mutazioni (dette *nonsense*) producono proteine tronche cioè più corte di quella normale, inefficienti e che generalmente vengono rapidamente degradate. Esse causano l'emocromatosi associandosi con la mutazione C282Y in eterozigosi composta (un cromosoma porta il difetto C282Y e l'altro l'altra mutazione). Finora però non sono mai state descritte grosse delezioni del gene.

A giugno si è presentata presso il nostro Centro per lo Studio e la Diagnosi dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro una paziente di origine sar-

da con i chiari segni di emocromatosi. La cosa strana, fin dall'inizio, era che l'analisi molecolare non dava esito ad alcun prodotto da analizzare. Poteva anche sembrare, in prima analisi, che ciò potesse dipendere da errori sperimentali. Esclusa rapidamente questa possibilità, ci siamo però resi conto che tale fenomeno dipendeva dal fatto che la paziente mancava del gene *HFE*. Aveva una delezione completa del gene, cioè entrambi i due cromosomi 6 (sia quello paterno che materno) su cui è situato il gene *HFE* erano leggermente più corti di circa 33000 basi: mancavano cioè completamente della regione cromosomica in cui è compreso *HFE*. Nel frattempo mentre studiavamo la paziente, un gruppo di studiosi francesi aveva ottenuto gli stessi risultati su un'altra paziente che, sorprendentemente, era un'italiana di origini sarde emigrata in Francia (*Blood* 2008; 112:5238). Entrambi i genitori delle due pazienti erano portatori (eterozigoti) di tale mutazione complessa e non manifestavano alcuna alterazione degli indici del ferro.

Questi sono i primi due casi al mondo in cui è stata documentata la completa assen-

za del gene *HFE*. L'assenza di consanguineità tra i genitori della nostra paziente e, per quanto possibile definire, con i genitori del caso francese ci fa pensare che tale delezione possa essere presente nella popolazione sarda. La popolazione sarda è geneticamente distinta dal resto della popolazione europea e per le sue caratteristiche geografiche, culturali e storiche che ne hanno limitato la commistione con altri popoli, costituisce quel che si dice un isolato genetico. Dai dati disponibili, la mutazione C282Y è molto rara o del tutto assente nella popolazione sarda. Quindi potrebbe essere possibile che questa grossa delezione possa essere la più comune e forse esclusiva causa di emocromatosi in quest'area geografica. L'articolo uscirà a breve sulla prestigiosa rivista dell'*American Society of Hematology: BLOOD*.

Dott.ssa Sara Pelucchi
Prof. Alberto Piperno

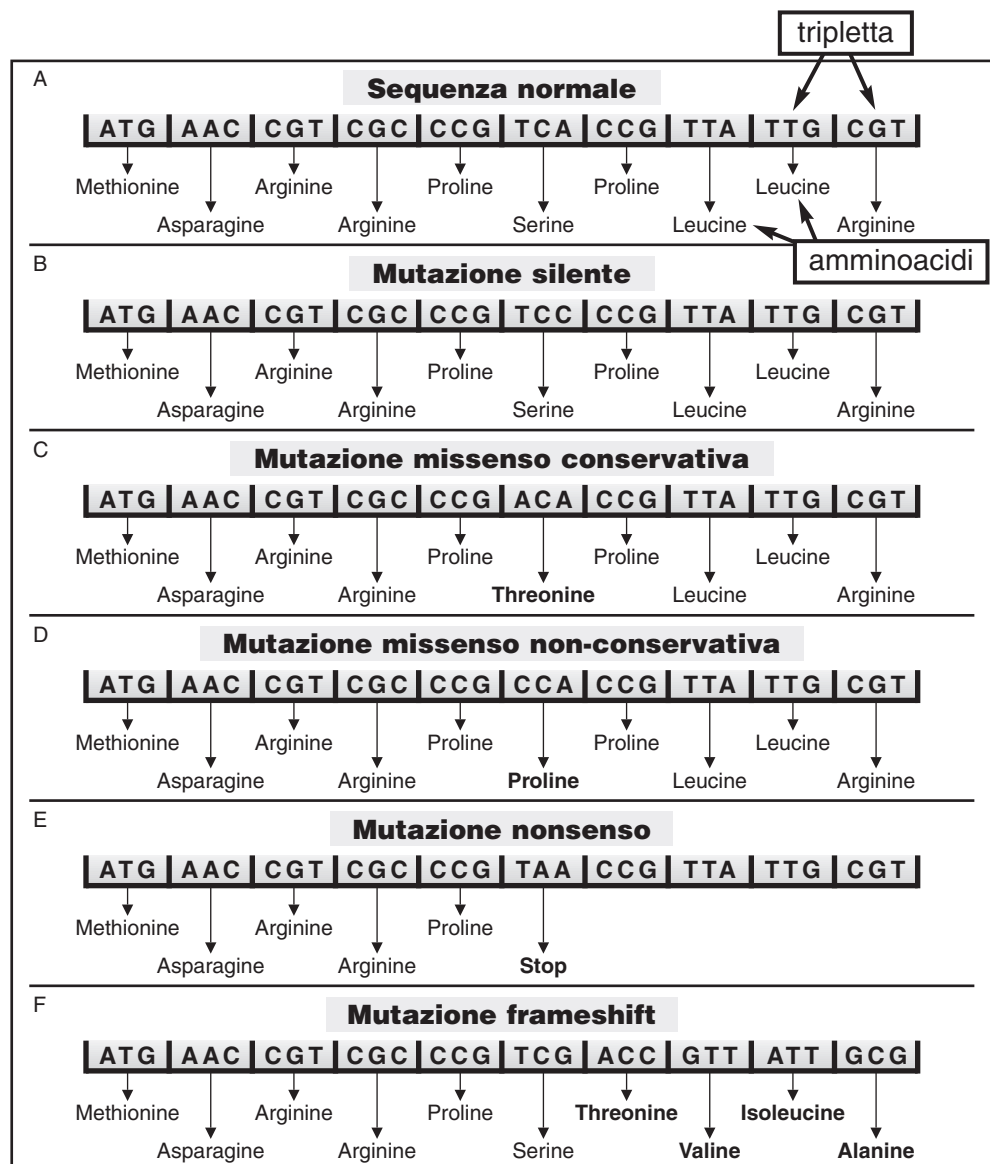
Centro per la Diagnosi e Terapia
dell'Emocromatosi
Ambulatorio Metabolismo del Ferro
Ospedale San Gerardo - Monza

Tabella. Tipi di mutazioni nelle malattie ereditarie umane

Sostituzioni nucleotidiche (mutazioni puntiformi)	Delezioni o inserzioni
Mutazioni <i>missenso</i> : portano alla sostituzione di un nucleotide nella tripletta e ad un amminoacido nella sequenza della proteina.	Aggiunta o perdita di uno o più nucleotidi: se il numero è inferiore a tre, si altera completamente la sequenza delle triplette (<i>frameshift</i>). Se il numero è di tre o un multiplo di tre, si ha la perdita o l'aggiunta di un amminoacido nel prodotto finale che risulta così alterato.
Mutazioni <i>nonsense</i> : portano alla formazione di una tripletta anomala che causa il blocco nel processo di sintesi (costruzione) della proteina che, in genere, viene rapidamente distrutta.	Delezioni (perdita di porzioni) più estese di un gene o di piccole regioni cromosomiche oppure inversioni o duplicazioni. In questi casi la proteina che ne consegue è profondamente alterata (oppure non può neanche essere prodotta), spesso rapidamente distrutta.
Mutazioni nelle regioni essenziali per la trascrizione del RNA dal DNA: determinano un'alterazione della successiva sintesi delle proteine dal RNA.	Inserzioni di frammenti non funzionali all'interno della sequenza genica normale.
Mutazioni regolatorie: portano ad alterazioni nei processi che regolano la sintesi (espressione) di un gene.	Espansioni numeriche di triplette di nucleotidi.

Legenda: i nucleotidi sono i singoli elementi che costituiscono il DNA, la loro sequenza è specifica per ciascun gene. Sono organizzati in triplette, ciascuna delle quali determina un amminoacido che va a costruire la proteina specifica. Qualsiasi modificazione (sostituzione, perdita, aggiunta) a carico dei nucleotidi, può modificare le caratteristiche di una o più triplette determinando un'alterazione più o meno grave della struttura e della funzione della proteina.

Esempi di mutazioni puntiformi.



Mutazione silente:
 la mutazione nucleotidica non cambia l'amminoacido.

Mutazione missenso conservativa:
 la mutazione cambia l'amminoacido, ma questo non modifica la funzione della proteina in modo significativo.

Mutazione missenso non-conservativa:
 la mutazione cambia l'amminoacido, modificazione che altera la funzione della proteina in modo significativo.

Mutazione nonsense:
 in conseguenza della mutazione si crea un cordone (*stop-cordon*) che determina il blocco della sintesi della proteina.

Mutazione frameshift:
 l'inserzione di un nucleotide altera la sequenza nucleotidica e distorce completamente la proteina.

*Per aiutare l'Associazione
 scelga la modalità preferita*

**Versamento con bollettino
 di CC postale: 37937208**

Bonifico bancario:
Intesa - San Paolo
Monza - P.za Trento Trieste, 10
CC 313801/36
IT 44 J 03069 20407

**On-line con carta di credito
 collegandosi a:**
www.emocromatosi.it/donazioni/
(seguire le istruzioni).



L'ASSOCIAZIONE RINGRAZIA TUTTI COLORO CHE HANNO VOLUTO DARE UN CONTRIBUTO ATTRAVERSO IL 5x1000.

BancoPosta

Posteitaliane S.p.A.
Direzione Operazioni
Viale Europa, 175 - 00144 ROMA
Codice Fiscale 97103880585 Partita IVA 01114901006



RF18001AF550010004 M10P 01
01035826
2539 1 H

ASSOCIAZIONE EMOCROMATOSI E MALATTIE SOVRACCARICO DI FERRO ONLUS
CASELLA POSTALE 77 PT VILLASANTA
20058 VILLASANTA



CONTO BANCOPOSTA N. 000037937208

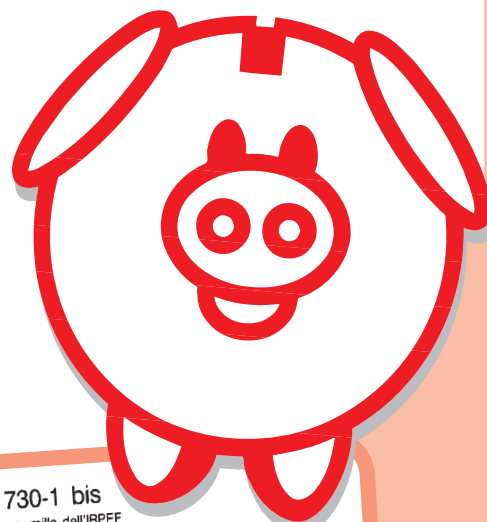
VI COMUNICHIAMO CHE IN DATA 17/09/2008 E' STATO ACCREDITATO
SUL VOSTRO CONTO BANCOPOSTA IL BONIFICO

DISPOSTO DA : RIMBORSI IVA A NON RESIDENTI
IMPORTO : EURO 13.357,16
VALUTA BEN. : 17/09/2008
CAUSALE : EROGAZIONE QUOTE CINQUE PER MILLE ANNO 200
6 2005 IMPORTO EROGATO EURO 13.357,16 CODI
CE FISCALE INTESTATARIO 94562540156 CODIC
E FISCALE BENEFICIARIO 94562540156

ABI CAB BANCA ORDINANTE: 01000 03214
N.RO CRO 0100057593630307

POSTE ITALIANE

ROMA, LI 17/09/2008



Vi ricordiamo
che è possibile fare
una donazione
destinando
il 5x1000 dell'IRPEF
al codice fiscale
n° 94562540156
come da fac-simile.

FAC-SIMILE MODELLO 730-1 bis
scheda per la scelta della destinazione del 5 per mille dell'IRPEF

SCELTA DEL DICHIARANTE PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

Sostegno del volontariato, delle organizzazioni non lucrative ONLUS	
FIRMA _____ Codice fiscale del beneficiario (eventuale) 94562540156	FIRMA _____ Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____
FIRMA _____ Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____	FIRMA _____ Codice fiscale del beneficiario (eventuale) _____

Si precisa che i dati personali del contribuente verranno utilizzati solo dall'Agenzia delle Entrate per attuare la scelta.
Per esprimere la scelta a favore di una delle finalità destinarie della quota del cinque per mille dell'IRPEF, il contribuente deve apporre la propria firma nel riquadro corrispondente.

COMUNICATO:



*La nostra Sede si è trasferita
in **VILLA SERENA**
al 2° piano a sinistra*

(Aula I - in fondo ultimo corridoio a sinistra)



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
Via Pergolesi, 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

www.emocromatosi.it

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.ssa Trombini, D.ssa Salvioni, D.ssa Mariani, D.ssa Riva, D.ssa Coletti, Dr. Pozzi)

D: Vorrei sapere a quali esami sono esente con l'emocromatosi RCG100, in quanto il mio medico mi prescrive solo gli esami del sangue, ma non ecocardiogramma. Esiste una lista degli esami esenti?

R: L'esenzione RCG100 riguarda tutte le prestazioni diagnostiche e terapeutiche coerenti con la diagnosi (non esiste una lista).

Per esempio un'ecografia prostatica non può essere in esenzione perché non esiste una patologia prostatica ferro-correlata. L'esentabilità è correlata quindi alla correttezza della diagnosi e alla sua gravità.

Un'ecocardiografia può essere esentabile perché le forme di emocromatosi con importante sovraccarico di ferro possono causare una cardiopatia, ma se una persona ha una forma di emocromatosi in fase iniziale e deve fare l'ecocardiografia perché ha una valvulopatia nota, l'esenzione non dovrebbe essere utilizzata (non c'è relazione tra valvulopatia ed emocromatosi e le forme iniziali non determinano un sovraccarico di ferro cardiaco).

D: Circa 2 anni fa ho scoperto di avere la ferritina a 700 e colesterolo e trigliceridi sopra i valori massimi. Con delle gocce omeopatiche, l'assunzione di omega3 e una dieta i valori sono ritornati a livelli quasi normali. Come ho sospeso l'assunzione, i valori si sono rialzati. Cosa fare?

R: Credo che lei abbia individuato già da solo il problema: iperferritinemia, dislipidemia e potrei aggiungere il sovrappeso fanno parte di un quadro comune legato presumibilmente ad uno stato di insulino resistenza a cui si associa probabilmente un accumulo di grasso nel fegato (steatosi).

Oltre a definire l'entità del problema attraverso esami di funzionalità epatica ed un'ecografia per stabilire la presenza e l'entità della steatosi, la presenza di uno stato di insulino resistenza (glicemia e insulinemia basali o una curva da carico di glucosio con dosaggio seriato dell'insulinemia), ecc., l'approccio successivo è quello di applicarsi con dedizione ad una dieta adeguata per calare lentamente di peso e normalizzare gli indici alterati.

I farmaci aiutano, ma come ha potuto constatare non modificano la situazione di base.

Se con questo intervento anche la ferritina dovesse scendere vuol dire che essa era in gran parte dipendente dalla situazione dismetabolica, altrimenti vuol dire che esiste un po' di sovraccarico di ferro e in base alla sua entità va definito se trattarlo o meno. È importante comunque sapere se la percentuale di saturazione della transferrina è normale, come spesso accade in queste situazioni.

Se invece dovesse essere ripetutamente al di sopra del valore soglia, si potrebbe pensare alla coesistenza di qualche fattore genetico (lieve) in grado di favorire l'accumulo di ferro.

D: Le analisi del sangue sono sempre state nella norma, soltanto la ferritina un po' bassa, ad esempio due anni fa avevo ferro 64, ferritina 13, poi un anno dopo ferro 82, ferritina 21, ad agosto 2007 ferro 149, ferritina 23, adesso ferro 166, prelievo fatto una settimana prima del ciclo mestruale.

Come mai ho la ferritina bassa e il ferro alto? Seguo una dieta sana con poca carne. I marker dell'epatite sono negativi.

R: La sideremia è un esame che oscilla con facilità, andrebbe sempre eseguita insieme al dosaggio della transferrina. È infatti importante valutare la percentuale di saturazione della transferrina: se questa è nei limiti (tra 16 e 45%) va bene. Immagino che i valori di emoglobina siano normali.

Complessivamente direi che la sua situazione è compatibile con lo stato del ferro di una donna giovane: pochi depositi (ferritina bassa) e ferro circolante probabilmente normale.

Senza urgenza verifichi al prossimo controllo tutto l'assetto: sideremia, transferrina e ferritina, calcoli la percentuale di saturazione (può avvalersi del sistema presente sul sito). Se è tutto nel range (come penso) non ha motivo di preoccuparsi, altrimenti se ne discute sempre con tranquillità.

D: Mi è stata diagnosticata l'emocromatosi. Sono un forte bevitore di alcolici. Per periodi di circa 3 settimane ho macchie marroni sul volto. Sono conseguenze dell'emocromatosi? Può degenerare in cirrosi?

R: Alcool e sovraccarico di ferro sono pessimi amici e il rischio di sviluppo di cirrosi è reale. Lo sarebbe comunque per le due singole patologie prese da sole. Per quanto riguarda le macchie non saprei, ma ragionevolmente mi sembra che lei dovrebbe porre attenzione al problema di fondo: l'alcool e poi al problema sovraccarico di ferro. L'alcool tra l'altro può favorire l'accumulo di ferro e a volte non è facile distinguere le forme primitive di emocromatosi dal sovraccarico di ferro secondario all'epatopatia alcolica.

Banchetti Natalizi

...**Commento desolante:** nonostante acquisti oculati e il prodigarsi di coloro – i soliti – che hanno partecipato nelle varie operazioni, le giacenze sono risultate rilevanti (costi e ricavi alla pari).

A loro un sentito ringraziamento.

