

Emocromatosi ereditaria: diagnosi genetico-molecolare

Fino alla scoperta del gene *HFE* nel 1996, l'Emocromatosi Ereditaria (EE) era generalmente considerata un'unica malattia, determinata principalmente da una mutazione in un gene vicino al locus A del complesso maggiore di istocompatibilità. Dopo la scoperta del gene *HFE*, studi condotti in pazienti affetti da EE provenienti dal Nord Europa hanno dimostrato che la grande maggioranza (fino al 90-100%) era omozigote* per la mutazione p.Cys282Tyr e che pochi (meno del 5 %) erano eterozigoti* composti per p.Cys282Tyr e p.His63Asp. Successivi studi di popolazione hanno dimostrato che la mutazione p.Cys282Tyr è più comune nelle persone di origine europea nord-occidentale. Successivamente, ricerche condotte nel sud Europa hanno suggerito che l'EE fosse più eterogenea di quanto si pensasse ed il termine di EE non-*HFE* è stato utilizzato per descrivere quei pazienti con le classiche manifestazioni dell'EE in assenza delle mutazioni di *HFE* sopracitate. Negli anni seguenti, sono state identificate mutazioni rare di *HFE* in alcuni di questi pazienti, generalmente in uno stato di eterozigosi composta con p.Cys282Tyr

(Tabella 1). Altri geni coinvolti nella regolazione dell'omeostasi del ferro sono stati scoperti, portando alla identificazione di altri tre tipi di EE determinate da mutazioni in quattro geni differenti (Tabella 2).

Tra questi, la scoperta di EE dovuta a mutazioni nel gene di epcidina (Notiziario N°34, Giugno 2005) e di ferroportina (Notiziario N°26, Giugno 2003) ha portato ad un grande progresso nella comprensione del metabolismo del ferro. L'EE *HFE*-correlata è la forma più frequente ed è quasi esclusiva delle popolazioni caucasiche con un caratteristico gradiente decrescente da nord a sud d'Europa, portando ad una prevalenza dell'omozigosi p.Cys282Tyr dello 0,01% in Irlanda e dello 0,0005% o meno nel Centro-Sud Italia. Tutte le altre forme di EE sono rare o molto rare con qualche raggruppamento probabilmente dovuto all'effetto fondatore*. Nonostante studi approfonditi, un piccolo numero di soggetti con fenotipo EE rimane ancora indefinito, e non è chiaro se questo è il risultato di mutazioni di un gene non ancora scoperto o se possa rappresentare un tratto complesso risultante dall'effetto combinato di molteplici fattori genetici e acquisiti.

Prof. Alberto Piperno

TABELLA 1. Test di primo livello per valutare *HFE* (analisi della mutazione p.Cys282Tyr e della variante p.His63Asp).

Omozigosi p.Cys282Tyr

Questo genotipo* è coerente con una diagnosi di emocromatosi (EE) quando sono presenti alterazioni degli indici del ferro sierico (saturazione della transferrina e ferritina sierica elevate). Si consiglia lo studio familiare e la consulenza genetica. In caso di assenza di alterazione degli indici del ferro, il soggetto deve essere considerato a rischio di emocromatosi ma non affetto, e gli indici sierici del ferro devono essere rivalutati dopo uno o due anni

Eterozigosi composta
p.Cys282Y Tyr/p.His63Asp

Questo genotipo è meno grave ed espresso dell'omozigosi p.Cys282Tyr, ed è improbabile le persone con questo genotipo manifestino un sovraccarico di ferro significativo e le relative complicazioni. Solo il 5 % dei pazienti con EE hanno questo genotipo. Quindi, il genotipo può avere un significato diagnostico solo quando tutte le altre cause di sovraccarico di ferro secondario o di iperferritinemia siano state escluse (ad esempio, il consumo di alcool, epatite C, alterazioni dismetaboliche). Si consiglia la misurazione degli indici sierici del ferro, ed eventuale consulenza, nei parenti di primo grado; le analisi genetiche possono essere eseguite solo nei casi con saturazione della transferrina e/o ferritina sierica elevate. In caso di assenza di alterazione degli indici del ferro, il soggetto dovrebbe essere considerato a lieve rischio per l'emocromatosi e gli indici sierici del ferro devono essere rivalutati dopo due/tre anni

Omozigosi p.His63Asp	Questo genotipo è presente in circa il 2% della popolazione e il suo significato rimane incerto. Molti autori concordano sul fatto che gli omozigoti H63D possono occasionalmente sviluppare un sovraccarico di ferro lieve. Pertanto, una diagnosi di EE, anche se improbabile, non può essere esclusa solo quando tutte le altre cause di sovraccarico di ferro secondario o di iperferritinemia siano state escluse (ad esempio, il consumo di alcool, epatite C, alterazioni dismetaboliche). I parenti possono essere rassicurati sul fatto di non avere alcun sostanziale rischio di sovraccarico di ferro e possono essere testati per gli indici sierici del ferro; ulteriori decisioni dovrebbero essere definite in base al fenotipo*
Eterozigosi p.Cys282Tyr	Questo genotipo non è coerente per EE. Circa il 25% degli eterozigoti può presentare un lieve aumento degli indici sierici del ferro. In caso di valori particolarmente elevati negli indici sierici del ferro, deve essere presa in considerazione la possibile presenza di altre cause di sovraccarico di ferro e di rare mutazioni e il paziente indirizzato a centri di riferimento
Eterozigosi p.His63Asp	Questo genotipo è particolarmente frequente nella popolazione generale. L'individuo non è a rischio per lo sviluppo del sovraccarico di ferro. In caso di valori particolarmente elevati negli indici sierici del ferro, deve essere presa in considerazione la possibile presenza di altre cause di sovraccarico di ferro e di rare mutazioni e il paziente indirizzato a centri di riferimento
Genotipo wild-type	L'individuo non ha alcun rischio di sovraccarico di ferro. In caso di marcato aumento degli indici di ferro sierico, la presenza di altre cause di sovraccarico di ferro o altre forme di EE deve essere considerata e il paziente indirizzato a centri di riferimento

Tabella 2. Classificazione dell'Emocromatosi (EE) secondo OMIM®

	Gene	Posizione	Proteina	Trasmissione	#OMIM®
EE tipo 1	<i>HFE</i>	Chr.6p21.3	Hfe	Autosomica recessiva*	#235200
EE tipo 2B	<i>HAMP</i>	Chr.1q21	Epcitina	Autosomica recessiva*	#602390
EE tipo 2A	<i>HFE2</i>	Chr.19q13.1	Emojuelina	Autosomica recessiva*	#613313
EE tipo 3	<i>TFR2</i>	Chr.7q22	Recettore 2 della transferrina	Autosomica recessiva*	#604250
EE tipo 4 (A e B)	<i>SLC40A1</i>	Chr.2q32	Ferroportina	Autosomica dominante*	#606069

GLOSSARIO(*):

Allele: ciascuno dei due o più stati alternativi di un gene che occupano la stessa posizione (locus) su cromosomi omologhi e che controllano variazioni dello stesso carattere.

Allele dominante: un allele viene chiamato così quando uno dei due è malato ed essendo “prepotente” riesce a “comandare sull’altro”.

Allele recessivo: un allele viene chiamato così quando un allele malato è “debole” e riesce a farsi sentire solo se anche l’altro è malato o danneggiato.

Effetto fondatore: è un processo che, ad esempio in seguito ad un prolungato periodo di isolamento, determina lo sviluppo di una nuova popolazione a partire da un piccolo numero di individui che portano con sé solo una parte della variabilità genetica della popolazione originale.

Eterozigosi: è la condizione genetica di una cellula o di un organismo che si manifesta quando i due alleli di uno stesso locus genico, posizione occupata da un gene sul cromosoma, sono diversi. L'individuo che porta due alleli differenti viene quindi detto eterozigote.

Fenotipo: insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo determinate dal suo genotipo e modulate dall’ambiente.

Genotipo: corredo genetico di un individuo, costituito dall’insieme di tutti i geni presenti nelle cellule, o più specificamente gli alleli presenti ad ogni particolare locus.

Omozigosi: è la condizione genetica di una cellula o di un organismo che si manifesta quando i due alleli di uno stesso locus genico sono uguali. L'individuo che porta due alleli identici viene quindi detto omozigote.

Penetranza: capacità di espressione o di non-espressione del fenotipo ad esso correlato da parte di un gene mutato. La penetranza è completa (100%) quando il fenotipo si esprime ogni volta che è presente il corrispondente genotipo; è incompleta o ridotta quando il fenotipo può non esprimersi negli individui portatori del gene.

Trasmissione autosomica dominante: è una forma di trasmissione di un carattere da un individuo a un altro causata dalla forma allelica dominante di un gene difettoso. In genetica si parla di dominanza di un allele su di un altro quando, in un individuo eterozigote, solo l’allele* dominante si esprime.

Trasmissione autosomica recessiva: questo tipo di eredità si esprime fenotipicamente quando nel genotipo dell’individuo c’è la presenza di entrambi gli alleli recessivi, normali o mutati che siano. In genetica si parla di recessività relativamente ad un allele quando, in un individuo eterozigote, il carattere indotto dall’allele in questione *non* si manifesta fenotipicamente.

Dott. Carlo Maria Nicoli... *grazie di cuore*

Dopo tanti anni il Dottor Nicoli è costretto a lasciare l'ospedale San Gerardo a causa delle nuove direttive.

Come associazione non abbiamo potuto fare nulla, questo ci dispiace immensamente. Sappiamo quanto sia amato dai pazienti per la competenza e per l'umanità che lo hanno sempre contraddistinto.

Insieme ai tanti pazienti proviamo molta rabbia, non poter che essere inerti e passivi è davvero doloroso.

In questa società che troppo spesso non premia la capacità, il merito e l'umanità e che riesce a rendere routine le peggiori ingiustizie, l'impossibilità di reagire è difficile da accettare.

Vogliamo ringraziarlo di cuore per il suo operato e augurargli maggior fortuna e riconoscenza per il suo prossimo futuro.

Certi della condivisione di questo augurio non possiamo nascondere il desiderio di poterlo ritrovare, come si dice la speranza è l'ultima a morire.

Quindi "per il momento": buon futuro e grazie, grazie ancora.

Il Consiglio Direttivo

ASSEMBLEA GENERALE



14 giugno - sabato ore 16.30 presso AULA A di Villa Serena

Tutti i soci sono invitati a partecipare

Si terranno anche le:



ELEZIONI CONSIGLIO DIRETTIVO ANNO 2014-2017

Ogni votante potrà esprimere sino a due preferenze.

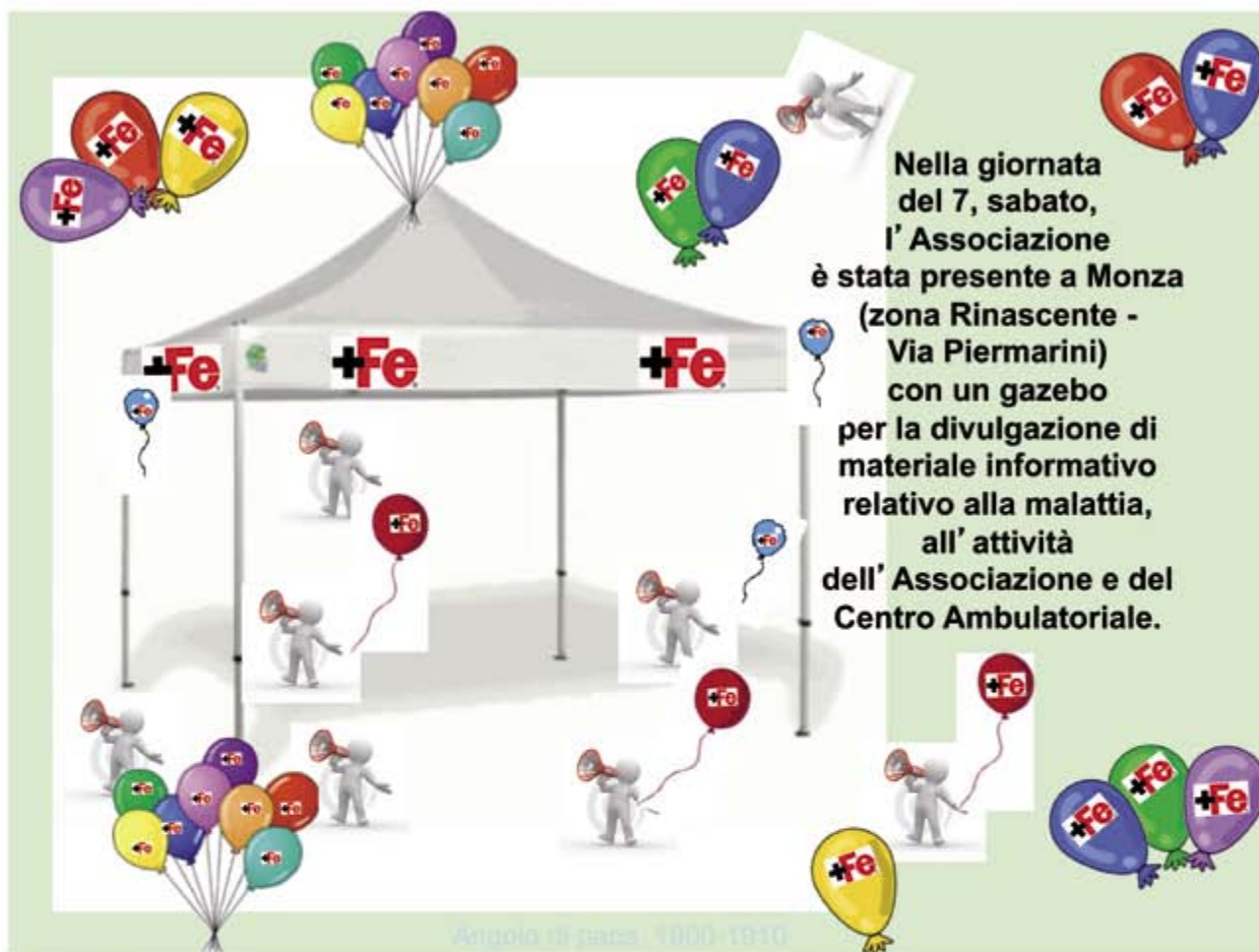
Art. 8 dello Statuto: *"L'Assemblea delibera in merito alla nomina del Consiglio Direttivo"*

Art. 9 dello Statuto: *"Il Consiglio Direttivo è composto da un numero di membri variabile da tre a sette. Dura in carica tre anni e i suoi membri sono rieleggibili"*

La partecipazione è un diritto-dovere di tutti gli associati.

Nel corso dell'Assemblea esporremo il lavoro dell'Associazione di quest'ultimo anno. Saranno inoltre previsti interventi medici e un importante aggiornamento relativo alla situazione dell'ambulatorio.

Settimana Europea dell'Emocromatosi dal 7 al 13 giugno 2014



Ringraziamo chi è passato a trovarci!!!

E....immancabile il "farma-tour" nel corso del quale visiteremo le farmacie di Monza per portare depliant informativi e far conoscere l'ambulatorio e la nostra attività



Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Registrazione Tribunale di Monza n. 1245 del 19.03.1997

Edito da Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale Nuovo S. Gerardo - Monza via Piranesi 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