

mediante pannello genetico esteso:

Identificazione della variante AVAQ621_624del nel gene *TFR2*.

Fiorentino F.¹, Orecchio F.M.¹, Canziani L.², Chizzoniti D.^{3,4}, Di Bono M.⁵, Marullo L.⁶, Balducci F.⁷, Cardarelli L.⁷, Dolcini S.⁸, Tempesta S.¹.

¹Lab. Genetica Medica, Cerba Healthcare Lombardia, Milano; ²Dip. Oncologico, Div. Ematologia, Osp. di Circolo, Busto Arsizio (Varese); ³Dip. Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele (Milano); ⁴IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (Milano); ⁵Lab. Patologia Clinica, Cerba Healthcare Lombardia, Milano; ⁶Lab. Genetica Medica, Cerba Healthcare Campania, Napoli; ⁷Lab. Genetica Medica, Cerba Healthcare RDI, Limena (Padova)

INTRODUZIONE

L'emocromatosi ereditaria (HH) è una malattia genetica caratterizzata da un eccessivo assorbimento intestinale di ferro dovuto ad alterazioni dell'asse epcidina-ferroportina. Il conseguente sovraccarico marziale determina l'accumulo progressivo di ferro in organi quali fegato, pancreas e cuore con manifestazioni cliniche come epatopatia, diabete, cardiomiopatia e artropatia. La forma più frequente è associata a mutazioni in omozigosi del gene *HFE*, soprattutto alla variante C282Y, mentre le forme non-*HFE* related, dovute a mutazioni dei geni *HJV* (HH giovanile tipo 2A), *HAMP* (HH giovanile tipo 2B), *TFR2* (HH tipo 3) o *SLC40A1* (HH tipo 4), sono significativamente più rare [1,2]. La diagnosi si basa su un approccio non invasivo che comprende valutazione clinica, studio dei parametri del metabolismo del ferro, diagnostica per immagini e analisi genetica. Il trattamento di prima linea è rappresentato dalla salassoterapia periodica, mentre la terapia chelante trova impiego in casi selezionati. Nuove strategie terapeutiche basate sulla supplementazione di epcidina rappresentano una promettente prospettiva futura [3, 4].

SCOPO

Descrivere un caso di un paziente sottoposto a test genetico allargato per sospetto clinico di Emocromatosi Ereditaria (HH) in contesto di ipotiroidismo.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Sesso: Maschile

Età: 28 anni

Origine etnica: Tunisino

Anamnesi fisiologica:

- Tabagismo: 5-6 sigarette / die
- Potus sociale
- Dieta varia
- Nessuna allergia
- Attività fisica: 3 volte / settimana

Anamnesi familiare:

- Genitori non consanguinei
- Padre (66 anni): ipertensione
- Madre (63 anni): ipertensione e diabete
- 2 Sorelle (34 e 25 anni): in buona salute

Cronologia esami ematochimici

Esame/Data	Apr. 25	Giu 25	Ago 25	Gen 26
Hb (g/L) (v.r. 142-172)	151	144	-	153
MCV (fL) (v.r. 80-98)	-	89,3	-	89,6
Ferro (µg/dL) (v.r. 60-160)	310	291	288	287
Ferritina (ng/mL) (v.r. 30-300)	-	-	403	-
TSAT(%) (v.r. 20-50)	-	-	89	93

**Dic 25
TEST GENETICO**

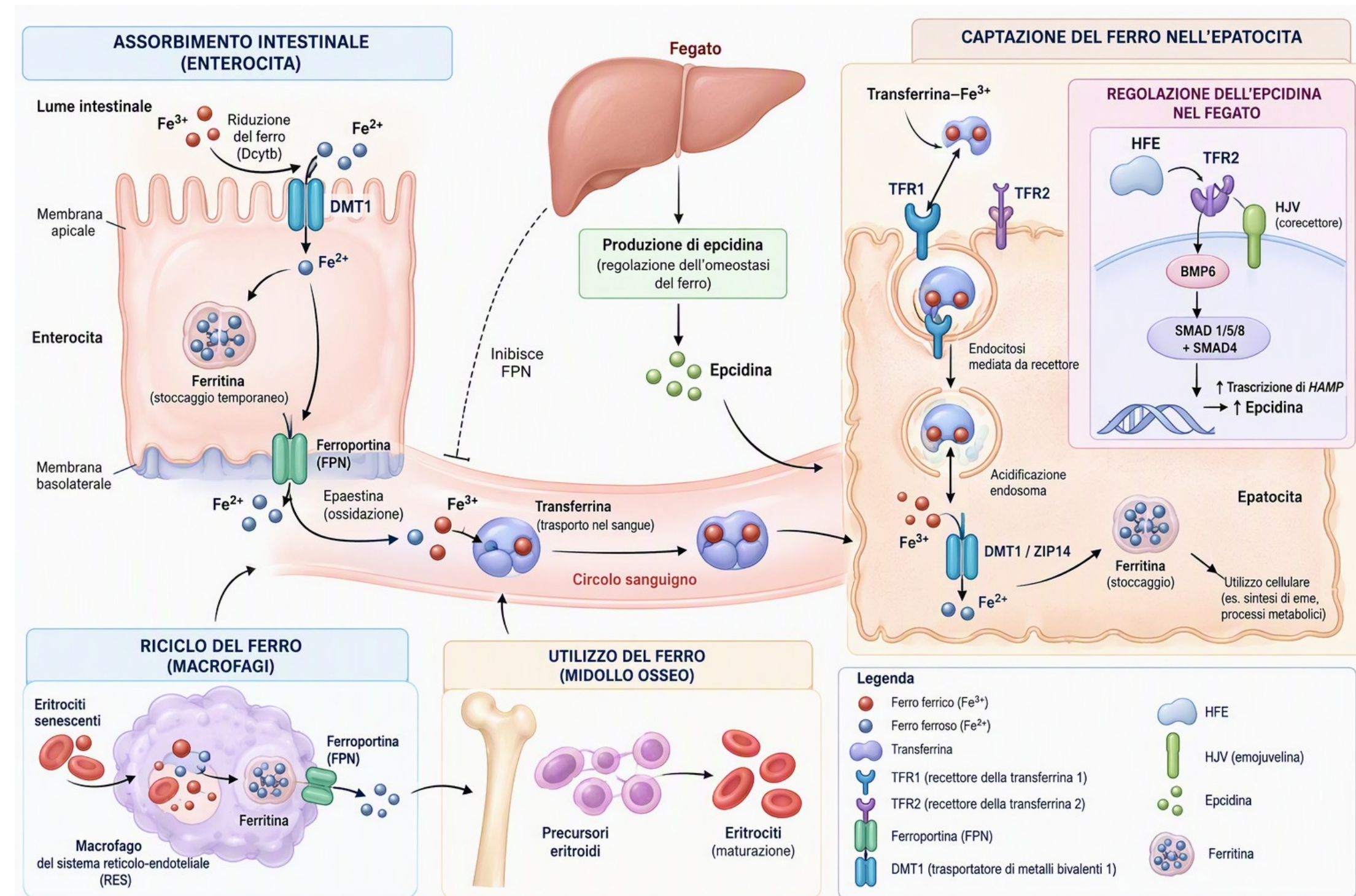
MATERIALI E METODI

Estrazione di DNA da sangue periferico con estrattore semiautomatico MagCore® Plus II, RCBioscience e MagCore® Genomic DNA Whole Blood Kit.

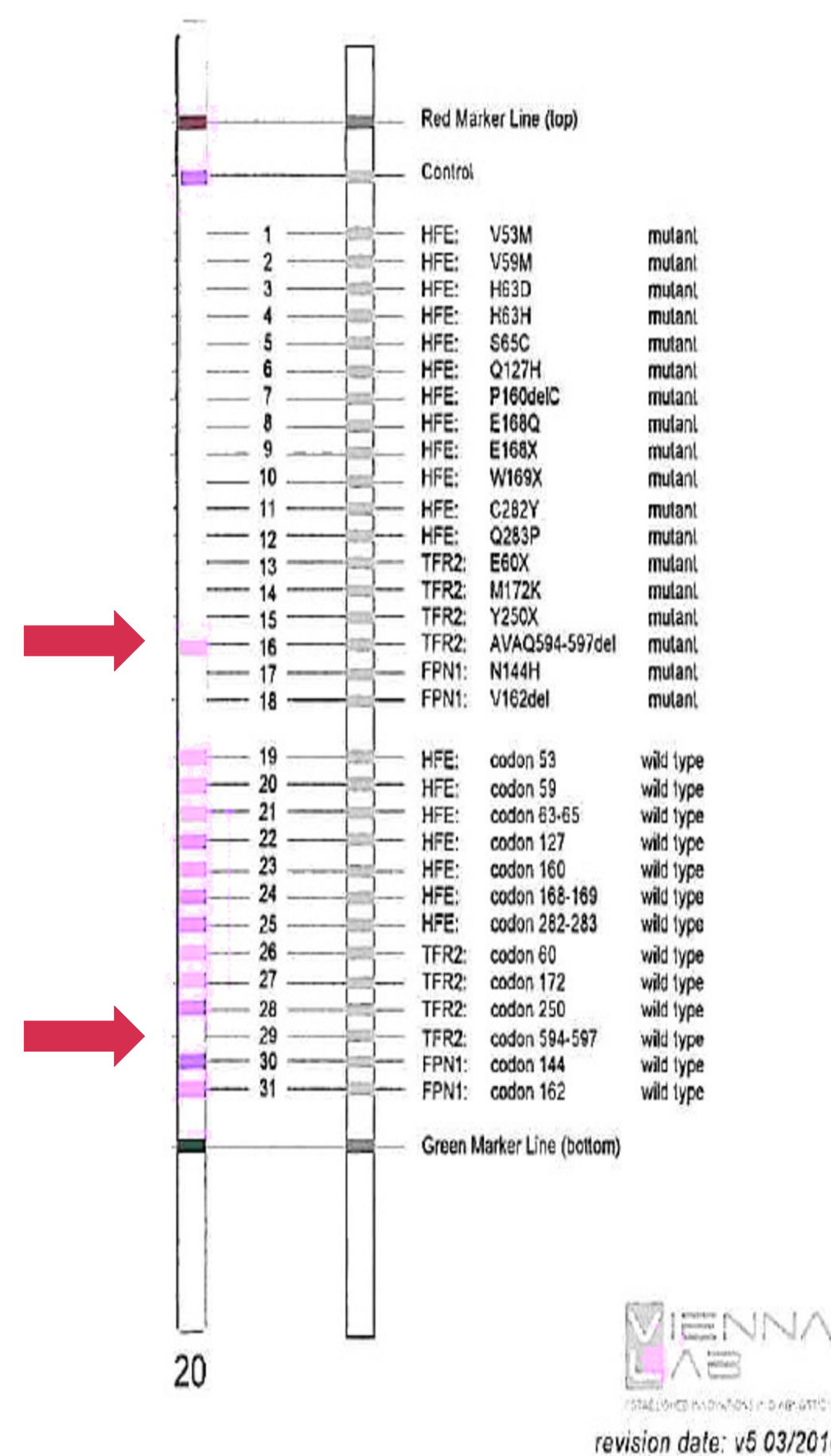
Analisi molecolare condotta tramite Haemochromatosis StripAssay® A, ViennaLab®.

BIBLIOGRAFIA

- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019 Aug;114(8):1202-1218. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2019 Dec;114(12):1927. doi: 10.14309/ajg.0000000000000469. PMID: 31335359.
- Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 2022 May 19;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338. PMID: 34601591; PMCID: PMC11022970.
- Brissot P, Pietrangeli A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Lóréal O. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Apr 5;4:18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16. PMID: 29620054; PMCID: PMC7775623.
- Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Primary Non-HFE Hemochromatosis: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2023 Aug 28;11(4):925-931. doi: 10.14218/JCTH.2022.00373. Epub 2023 Feb 2. PMID: 37408807; PMCID: PMC10318284.
- Zarifian Yeganeh R, Akbari Kelishomi M, Ahmadvand Jenaghard A, Salmani B, Vahidi Z, Makvand M, Azad M, Kooshki M, Bouraqi Y, Azarkeivan A, Najmabadi H, Neishabury M. HFE and Non-HFE Hereditary Hemochromatosis Based on Screening of 854 Individuals: 12 Years of an Iranian Experience. Genet Test Mol Biomarkers. 2024 Jul;28(7):289-296. doi: 10.1089/gtmb.2023.0764. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38980801.
- Hattori A, Wakusawa S, Hayashi H, Harashima A, Sanae F, Kawanaka M, Yamada G, Yano M, Yoshioka K. AVAQ 594-597 deletion of the TFR2 gene in a Japanese family with hemochromatosis. Hepatol Res. 2003 Jun;26(2):154-156. doi: 10.1016/s1386-6346(03)00086-x. PMID: 12809944.
- Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, Olivieri O, Corrocher R, Camaschella C. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. Gastroenterology. 2002 May;122(5):1295-302. doi: 10.1053/gast.2002.32984. PMID: 11984516.



RISULTATI



Gene *TFR2* (NM_003227.4): Associato ad Emocromatosi Ereditaria di Tipo 3 (OMIM: *604720; #604250)

Presenza in omozigosi della variante patogenetica c.1861_1872del, p.Ala621_Gln624del (AVAQ621_624del)

Localizzazione: Ex 16, Chr. 7q22

Frequenza in gnomAD: 0.000830% (Rilevata solo in una famiglia iraniana, una giapponese e una italiana) [5, 6, 7].

CONCLUSIONI

TFR2 svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi del ferro attraverso il controllo della sintesi epatica di epcidina. Le varianti patogenetiche del gene causano una ridotta produzione di epcidina, con conseguente sovraccarico marziale e aumento della saturazione della transferrina.

In attesa degli esiti di RMN epatica, EcoCG e valutazione endocrinologica che permetteranno di definire meglio il quadro clinico del paziente, il presente report ha consentito di:

- 1) Confermare l'utilità clinico-diagnostica del test genetico allargato per HH attraverso una metodica affidabile, rapida e dai costi contenuti;
- 2) Descrivere una variante del gene *TFR2* che per nostra conoscenza ad oggi non risulta essere stata identificata nella popolazione tunisina;
- 3) Supportare precedenti evidenze in cui varianti del gene *TFR2* possono essere associate ad un fenotipo somigliante a forme giovanili di HH.