



## Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Emocromatosi Ereditaria e delle altre Alterazioni Congenite del Metabolismo del Ferro

Medico responsabile: Dott.ssa Silvia Majore - tel. 06/58704355-4622- s.majore@scf.gov.it

Circ.ne Gianicolense, 87 - Roma



### Istituti Fisioterapici Ospitalieri di Roma (San Gallicano)

### Presidio di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Emocromatosi Ereditaria e delle altre Alterazioni Congenite del Metabolismo del Ferro

Medico responsabile: Dott. Gianfranco Biolcati - tel. 06/52666928 - biolcati@ifo.it

Via Elio Chianesi, 53 - Roma

## EMOCROMATOSI EREDITARIA

*(elaborato nel mese di agosto 2013)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	2
1.1 Inquadramento nosologico delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro .....	2
1.2 Classificazione.....	2
1.3 Epidemiologia.....	4
<b>2. Revisione delle Procedure e Linee Guida Nazionali ed internazionali</b> .....	5
<b>3. Diagnosi</b> .....	6
3.1 Criteri in base ai quali viene ritenuto congruo il sospetto diagnostico di EE .....	6
3.2 Approfondimenti e prerogative per stabilire la diagnosi di EE .....	9
3.3 Criteri diagnostici.....	11
3.4 Esami da eseguire per la diagnosi e per il follow-up.....	12
<b>4. Terapia</b> .....	14
<b>5. Implementazione del PDTA</b> .....	16
5.1 Modalità di accesso .....	16
5.2 Percorso diagnostico.....	18
5.3 Gestione da parte del Centro Ospedaliero di Riferimento, formazione per i Professionisti Sanitari e collegamento con i Servizi Territoriali.....	21
<b>6. Aspetti socio-assistenziali</b> .....	22
<b>7. Le associazioni dei malati</b> .....	22
<b>Bibliografia</b> .....	23
<b>Allegati</b> .....	26

## 1. Inquadramento della malattia

### 1.1 Inquadramento nosologico delle alterazioni congenite del metabolismo del ferro

Le "alterazioni congenite del metabolismo del ferro" comprendono un gruppo di malattie su base genetica caratterizzate da alterazioni primarie dei meccanismi di regolazione dell'omeostasi del ferro. La più frequente e meglio definita tra queste è l'emocromatosi ereditaria correlata al gene *HFE* (tipo 1). Le alterazioni congenite del metabolismo del ferro, individuate nel D.M. 279/2001 con codice di esenzione RCG100, sono (tab.1):

- Emocromatosi ereditaria (EE). In accordo con quanto indicato nel Percorso Diagnostico, Terapeutico ed Assistenziale relativo alla EE, elaborato nella Regione Lombardia, si propone, in base al fatto che la malattia comprende più entità nosologicamente distinte, la specifica "tipo 1, tipo 2, tipo 3, tipo 4, non determinata".
- Sindrome iperferritinemia-cataratta (congenita).

In aggiunta, sono di più recente identificazione (Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria) (tab.1):

- Deficit di DMT1 (anemia microcitica con sovraccarico di ferro).
- Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA).
- Iperferritinemia benigna da mutazioni del gene *L-ferritina* e iperferritinemia isolata (condizioni benigne, non esentate).
- Neuroferritinopatie.

**Tabella 1.** Malattie che dovrebbero essere incluse nel gruppo delle anomalie congenite del metabolismo del ferro [Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria e da Pietrangelo, 2007]

MALATTIA	GENE COINVOLTO	PRODOTTO GENICO	ESORDIO MALATTIA	TRASMISSIONE
<b>Emocromatosi Ereditaria</b>				
EE di tipo 1	<i>HFE</i>	HFE	III-V DECADE	AR
EE di tipo 2A	<i>HJV</i>	Emojuelina	II-III DECADE	AR
EE di tipo 2B	<i>HAMP</i>	Epcidina	II-III DECADE	AR
EE di tipo 3	<i>TFR2</i>	Recettore <sup>2</sup> della transferrina	II-IV DECADE	AR
EE di tipo 4 (A e B)	<i>SLC40A1</i>	Ferroportina	IV-V DECADE	AD
EE non determinata	-	-	-	-
<b>Iperferritinemie</b>				
Sindrome iperferritinemia-cataratta	<i>L-ferritina (FTL) (regione IRE)</i>	-	I-V DECADE	AD
Iperferritinemia benigna	<i>L-ferritina (FTL) (altri geni?)</i>	L-ferritina		AD
Iperferritinemia idiopatica			-	-
<b>neuroferritinopatie</b>	<i>L-ferritina (FTL)</i>	L-ferritina	IV-VI DECADE	AD
<b>Deficit di DMT1</b>	<i>DMT1</i>	DMT1	I-II DECADE	AR
<u>Sindrome IRIDA (Iron refractory iron deficient anemia)</u>	<i>TMPRSS6</i>	Matriptasi 2	I-V DECADE	AR

### 1.2 Classificazione

#### **Emocromatosi ereditaria (EE).**

E' la più frequente e, allo stesso tempo, la meglio caratterizzata tra le alterazioni congenite del metabolismo del ferro. La EE è una patologia a coinvolgimento multisistemico, la cui patogenesi è riconducibile ad eccessivo assorbimento

intestinale del ferro alimentare e ad aumentato rilascio nel sangue del metallo da parte delle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

Questo alterato meccanismo comporta un progressivo sovraccarico di ferro nell'organismo con possibile accumulo marziale nel parenchima di molteplici organi. A causa del suo ruolo lesivo, il ferro in eccesso può provocare danni, con il tempo anche irreversibili, a carico di numerosi organi e tessuti, quali fegato, cuore, pancreas, ipofisi, articolazioni e cute (Tab.2).

La EE, se precocemente diagnosticata, è una delle poche patologie genetiche per le quali esistono trattamenti in grado di prevenire le complicanze. Anche nel caso in cui la malattia venga riconosciuta quando si siano già prodotti danni d'organo, il trattamento (generalmente la salassoterapia periodica) è comunque in grado di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità (Adams e coll., 2000; Pietrangelo, 2007).

Sono attualmente note 5 forme di EE e nello specifico (Pietrangelo, 2010):

1. EE tipo 1 o forma classica (OMIM #235200). E' la forma più rappresentata della malattia e si manifesta clinicamente in età adulta. La modalità di trasmissione è autosomica recessiva ed il gene responsabile è *HFE*. La maggior parte degli individui con EE di tipo 1 è portatrice, nella condizione omozigote, della mutazione p.C282Y. La variante genica comune, p.H63D, è la seconda mutazione identificabile nei soggetti affetti da EE, mentre la mutazione p.S65C viene rilevata in un limitato numero dei casi.
2. EE tipo 2 (o emocromatosi giovanile). Questa rara forma di EE viene distinta nei tipi 2A (OMIM: #602390) e 2B (OMIM: #613313). Si tratta di una condizione patologica caratterizzata da precoce e massivo accumulo di ferro. La EE tipo 2 si associa a mutazioni bialleliche nel gene *HJV* (tipo 2A) o, più raramente, nel gene *HAMP* (tipo 2B).
3. EE tipo 3 (OMIM: #604250), associata a sovraccarico di ferro di maggiore entità rispetto a quello mediamente riscontrato nella EE classica, ma meno grave che nella EE giovanile. E' causata da mutazioni recessive nel gene *TFR2*. La EE di tipo 3 è stata ad oggi rilevata in poche decine di individui, una buona parte dei quali appartenenti alla popolazione italiana (Majore e coll., 2006).
4. EE tipo 4 (OMIM: #606069). Si tratta di una EE atipica, la cui ereditarietà è autosomica dominante. Il gene responsabile è *SLC40A1*. La EE tipo 4 si manifesta in due forme: 4A (caratterizzata, nella fase iniziale, da iperferritinemia, normalità dell'indice di saturazione della transferrina e da sovraccarico di ferro localizzato prevalentemente nelle cellule macrofagiche) e 4B (clinicamente indistinguibile dalla EE classica).
5. EE indeterminata. Questo termine può essere applicato a tutti i casi con fenotipo emocromatosico per i quali non è definibile il difetto genetico (Regione Lombardia).

**Tabella 2.** Principali complicanze nella EE.

ORGANO	TIPO DI DANNO
FEGATO	FIBROSI, CIRROSI
PANCREAS	DIABETE MELLITO
CUORE	ARITMIE, INSUFFICIENZA CARDIACA
ASSE IPOFISI-GONADI	IPOGONADISMO, GINECOMASTIA, AMENORREA
APPARATO OSTEO-ARTICOLARE	ARTROPATIA EMOCROMATOSICA, OSTEOPOROSI
CUTE	IPERPIGMENTAZIONE
TIROIDE	IPOTIROIDISMO

### **Sindrome iperferritinemia cataratta (congenita).**

La sindrome iperferritinemia-cataratta (OMIM: #600866) è una condizione mendeliana a trasmissione autosomica dominante (AD), caratterizzata dalla comparsa di cataratta precoce (prima dei 50 anni), generalmente bilaterale, e dalla presenza di elevati livelli plasmatici di ferritina, in assenza di sovraccarico di ferro.

La malattia è associata a mutazioni eterozigoti localizzate nella regione IRE del gene *L-ferritina* (*FTL*). Tali mutazioni determinano, a causa di un alterato controllo post-trascrizionale della traduzione, l'espressione costitutiva della subunità "L" della ferritina, il suo accumulo in differenti organi e l'aumento delle concentrazioni sieriche della ferritina.

La sindrome iperferritinemia-cataratta è una malattia rara, a frequenza non nota, che non richiede alcun trattamento oltre a quello relativo alla cataratta. Si tratta, ciò nondimeno, di una condizione che dovrebbe essere sospettata in tutti i casi con iperferritinemia e percentuale di saturazione della transferrina normale apparentemente "sine-causa" (Ferrante e coll., 2005; Millonig e coll., 2010).

**Deficit di DMT1 (anemia microcitica con sovraccarico di ferro).**

L'anemia microcitica con sovraccarico di ferro (OMIM #206100) è una malattia autosomica recessiva, descritta ad oggi solo in pochi pazienti, caratterizzata da anemia ipocromica microcitica associata ad accumulo sistemico di ferro. Tale affezione è riconducibile a mutazioni bialleliche nel gene *SLC11A2* il cui prodotto proteico è DMT1, molecola transmembrana che trasporta il ferro non eme (ed anche altri metalli bivalenti) dal lume intestinale all'interno degli enterociti.

Un'altra importante funzione di tale trasportatore è il rilascio nel citosol del ferro internalizzato negli endosomi degli eritroblasti. L'anemia ipocromica microcitica con sovraccarico di ferro associata a deficit di DMT1 è una malattia che potrebbe essere meno rara di quanto oggi accertato e che dovrebbe essere sempre considerata nei soggetti con anemia ipocromica presente sin dalla nascita (Iolascon e De Falco, 2009).

**Anemia sideropenica refrattaria alla somministrazione di ferro (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia, IRIDA).**

IRIDA (OMIM #206200) è una malattia mendeliana di recente identificazione, caratterizzata principalmente da anemia sideropenica correlata a ridotto assorbimento intestinale del ferro alimentare.

A sua volta, l'incapacità di assorbire sufficienti quantità di ferro è riconducibile all'eccessiva espressione del gene *HAMP*, il cui prodotto proteico, epcidina, rappresenta la molecola che regola negativamente l'ingresso del ferro nell'organismo e il suo rilascio nel torrente ematico da parte delle cellule macrofagiche.

Di conseguenza, l'anemia è refrattaria alla somministrazione di ferro per via orale e viene solo parzialmente corretta dalla somministrazione parenterale del metallo. Si tratta di una condizione autosomica recessiva causata da mutazioni con perdita di funzione del gene *TMPRSS6*.

Tale gene codifica per una serin-proteasi, denominata matriptasi-2, che in condizioni fisiologiche inibisce la produzione di epcidina (Camaschella e Poggiali, 2011; Finberg, 2009).

**Iperferritinemia benigna da mutazioni del gene *FTL* e iperferritinemia isolate.**

Esistono casi sporadici o familiari caratterizzati dalla presenza di iperferritinemia isolata idiopatica e quindi con normale indice di saturazione della transferrina, assenza di sovraccarico di ferro e di sintomatologia clinica.

I pazienti con tale condizione devono essere identificati e assicurati e non dovrebbero essere sottoposti ad eccessivi approfondimenti e a complessi *follow-up* (Camaschella, on line).

Il termine iperferritinemia benigna o isolata (idiopatica) può dunque venire applicato a tutti quei casi in cui è presente iperferritinemia e nei quali, nonostante un approfondito e adeguato sforzo verso la formulazione di una diagnosi, la causa dell'incremento della ferritina sierica rimane indeterminata.

Negli ultimi anni, in un certo numero di soggetti con "iperferritinemia idiopatica", nella maggior parte dei casi a segregazione familiare, sono state identificate alcune mutazioni in eterozigosi nella regione codificante del gene *FTL*. Un elemento comune a questi individui sembra essere lo stato di iperglicosilazione della ferritina sierica.

Probabilmente, molti degli altri pazienti con iperferritinemia idiopatica, condizione che apparrebbe comunque essere geneticamente eterogenea, potranno essere caratterizzati molecolarmente nel corso dei prossimi anni, grazie all'identificazione di nuove molecole che regolano l'espressione della ferritina.

E' opportuno comunque che i soggetti con iperferritinemia idiopatica vengano rivalutati nel tempo e sottoposti, qualora divengano disponibili, a nuove indagini molecolari (Camaschella e Poggiali, 2009; Kannengiesser e coll., 2009; Thurlow e coll., 2012).

**Neuroferritinopatie.**

La neuroferritinopatia è una patologia neurodegenerativa a decorso evolutivo causata da mutazioni monoalleliche del gene *FTL*. Si manifesta caratteristicamente in età adulta, generalmente tra la quarta e la sesta decade di vita, con sintomi coreici progressivi, oppure con distonia che colpisce inizialmente uno o due arti o, infine, con parkinsonismi.

Conduce, nel corso di 5-20 anni, a disturbi generalizzati del movimento, afonia, non costantemente a decadimento cognitivo di diverso grado e a sviluppo di alterazioni comportamentali.

Caratteristico della patologia è il riscontro di aggregati di ferro e ferritina, di forma sferica, nelle cellule neuronali e in vari tessuti extraneuronali. L'accumulo di ferro, prevalente a livello dei nuclei della base, può essere evidenziato mediante RM encefalica.

Le mutazioni di *FTL* responsabili della malattia sono normalmente localizzate nella porzione distale (esone 4) della sequenza codificante. Le varianti patogenetiche identificate comportano la produzione di una proteina tronca o sono, più raramente, di tipo missenso (McNeill e Chinnery, 2011).

### 1.3 Epidemiologia

I dati epidemiologici relativi alla EE si riferiscono principalmente alla forma classica (tipo 1) della malattia, essendo le EE tipo 2, 3 e 4 affezioni molto rare (tra quest'ultime, quella rilevata in un maggior numero di individui, circa 200, è la EE tipo 4).

La EE tipo 1 è, al contrario, una condizione relativamente comune nei paesi nord europei, dove la malattia può raggiungere la frequenza dello 0,3-0,5%. (Adams e coll., 2005; Bacon e coll., 2011; Hanson e coll., 2001). Nell'Europa meridionale la EE *HFE* correlata ha invece una prevalenza notevolmente più bassa e mostra un gradiente nord-sud in decrescendo (Candore e coll., 2002; Piperno e coll., 1998).

E' stato stimato che la prevalenza della EE in Italia varia da 1/500 abitanti in alcune aree del nord a 1/2.000-3.000 abitanti nelle regioni del centro-sud ed insulari (Floreani e coll., 2007; Velati e coll., 2003).

La mutazione p.C282Y del gene *HFE*, nella condizione di omozigosi, è la variante genica generalmente individuata nei soggetti affetti da EE. La sostituzione aminoacidica p.C282Y mostra di per se un'ampia variabilità della frequenza allelica nelle diverse popolazioni europee e, nell'ambito delle regioni italiane, questo fattore spiega buona parte delle difformità geografiche nella prevalenza della EE.

Di fatto, la condizione di omozigosi per la mutazione p.C282Y è responsabile di circa il 90% dei casi di EE negli individui di origine celtica. In Italia il genotipo p.C282Y/p.C282Y si riscontra, invece, mediamente solo nel 65% circa dei pazienti e varia dal 69% nelle regioni settentrionali al 33% in quelle centro-meridionali (De Gobbi e coll., 2004; Piperno e coll., 1998).

La variante p.H63D del gene *HFE* è, in ordine di frequenza, la seconda mutazione correlata alla EE. Tale polimorfismo genico è molto rappresentato nella popolazione generale, mostrando una prevalenza compresa tra 15% e 40% negli individui caucasici (Gochee e coll., 2002; EASL, 2010).

E' noto che la mutazione p.H63D conferisce solo un lieve rischio per lo sviluppo di sovraccarico di ferro. E' stato infatti definitivamente dimostrato che, qualora presente nello stato di eterozigosi composta con la mutazione p.C282Y, p.H63D può determinare sovraccarico sistemico di ferro, generalmente di lieve o media entità, in non più del 5% dei casi (Gurrin e coll., 2009; Phatak e coll., 2002).

La penetranza del genotipo p.H63D/p.H63D è ulteriormente più bassa (Feder e coll., 1996; Beutler, 1997), a dimostrazione del fatto che la variante genica p.H63D non deve essere considerata alla stregua di una classica mutazione causativa (Bacon e coll., 2011).

Sono state in aggiunta identificate, in particolare nella condizione di eterozigosi composta con p.C282Y, alcune altre mutazioni del gene *HFE* associate a EE (Aguilar-Martinez e coll., 2011; Mariani e coll., 2010).

Ad eccezione della variante p.S65C, anch'essa a bassa penetranza (Mura e coll., 1999), e di poche mutazioni endemiche in alcune regioni italiane (E168X, W169X, delezione di *HFE*) (Mariani e coll., 2003; Pelucchi e coll., 2009; Salvioni e coll., 2003), queste mutazioni sono rare e generalmente private. Molti dei casi di EE non riconducibili a mutazioni nel gene *HFE* appaiono invece correlati alle altre forme note della malattia, delle quali non sono per ora disponibili sufficienti dati epidemiologici (Bacon e coll., 2011; Pietrangelo, 2004).

Per quel che concerne la stima della frequenza della EE in Italia è comunque necessario effettuare le seguenti considerazioni:

- esistono significative differenze nella valutazione della prevalenza della EE, a seconda che questa venga verificata sulla base della presenza di un genotipo a rischio oppure in relazione alla diagnosi clinica di malattia.
- Molti degli individui portatori di un genotipo *HFE* associato alla EE non manifestano sovraccarico sistemico di ferro e non sviluppano danni d'organo nel corso della loro vita. Tali individui vengono ora considerati portatori di uno status genetico che può condurre allo sviluppo di EE, ma non affetti dalla malattia (Bacon e coll., 2011; EASL, 2010).

Sulla base di quanto sopra, e tenendo conto che molti individui con genotipo *HFE*-correlato non esprimono la malattia, l'incidenza reale della EE di tipo 1 risulta notevolmente inferiore rispetto a quanto riportato da molti studi epidemiologici che considerano le sole frequenze genotipiche. Tutto ciò si riflette, inevitabilmente, sui criteri per la diagnosi e per il diritto all'esenzione per malattia rara.

## 2. Revisione delle Procedure e Linee Guida Nazionali ed internazionali

Negli ultimi anni la EE è stata oggetto di numerosi studi scientifici stimolati anche dal progressivo riconoscimento del ruolo della malattia quale causa relativamente frequente di gravi morbilità e di elevata mortalità, entrambi prevenibili da un efficace trattamento.

L'interesse rivolto a questa malattia e i molteplici studi condotti negli ultimi anni hanno prodotto un notevole avanzamento delle conoscenze sull'omeostasi del ferro e sulle molecole che la orchestrano. Ciò ha permesso di identificare progressivamente nuove entità nosologiche e molteplici geni responsabili di malattie correlate ad alterato metabolismo del ferro. In aggiunta, sono stati proposti, sia a livello nazionale sia internazionale, vari documenti contenenti indicazioni concernenti la gestione di tali malattie, man mano revisionati sulla base dell'esperienza clinica e delle nuove evidenze scientifiche.

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico è stato sviluppato in accordo alle più recenti raccomandazioni e linee guida disponibili, riferendoci principalmente a quanto già indicato nei documenti rivolti alla popolazione italiana. Esistono di fatto sostanziali differenze geografiche, in particolare relative alla capacità diagnostica dei test genetici per la EE, tra le varie popolazioni di tutto il mondo. Tale disomogeneità può rendere più articolato l'approccio diagnostico alla malattia, nei paesi, come il nostro, dove molti casi di EE non sono riconducibili alla presenza in omozigosi della mutazione p.C282Y.

Si è tenuto inoltre conto dell'importanza di una certa uniformità nella gestione della malattia tra le varie regioni italiane. I documenti ai quali il presente Percorso Diagnostico-Terapeutico fa principalmente riferimento sono i seguenti:

1. EASL (European Association for the Study of the Liver). Clinical Practice Guidelines: *HFE Hemochromatosis*. J Hepatol 2010;53:3-22.
2. Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro. Linee Guida Diagnostiche e Terapeutiche nell'Emocromatosi Ereditaria (versione del 04-05-2004) (distribuite ai medici sotto specifica richiesta al seguente indirizzo: [www.emocromatosi.it](http://www.emocromatosi.it)).
3. Regione Lombardia, Sanità-Rete regionale per la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M.18 maggio 2001, n.279. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Emocromatosi Ereditaria (documento scaricabile dal sito: [http://malattie\\_rare.marionegri.it](http://malattie_rare.marionegri.it)).
4. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Hepatology 2011;54:328-343.

### 3. Diagnosi

La EE è una delle poche malattie genetiche che si avvale di trattamenti efficaci che, qualora istituiti tempestivamente, permettono di rimuovere il ferro in eccesso e di prevenire tutte le complicanze. Un importante obiettivo è quindi quello di identificare i soggetti affetti prima che sviluppino i danni correlati all'azione lesiva del ferro.

I numerosi studi effettuati negli ultimi anni, volti alla caratterizzazione della malattia, hanno permesso di individuare definitivamente:

- a) i criteri in base ai quali viene ritenuto congruo il sospetto diagnostico di EE.
- b) le prerogative per stabilire la diagnosi di malattia (Bacon e coll., 2011; EASL, 2010; Regione Lombardia).

#### 3.1 Criteri in base ai quali viene ritenuto congruo il sospetto diagnostico di EE

Il sospetto diagnostico di EE si basa essenzialmente sul rilievo di entrambe le seguenti alterazioni ematiche biochimiche:

- 1) valori della saturazione della transferrina (ST) stabilmente (evidenziati in almeno due distinti prelievi)  $\geq 45\%$  e, in aggiunta,
- 2) incremento della ferritinemia rispetto ai valori attesi in base all'età e al sesso (Tab.3)

**Tabella 3.** Valori limite di normalità della ferritina sierica. [Da Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro; Linee Guida Diagnostiche e Terapeutiche nell'emocromatosi ereditaria; Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria]

ETA'	MASCHI	FEMMINE
Neonati fino a 6 mesi	fino a 40 µg/L	fino a 40 µg/L
Lattanti fino ad 1 anno	fino a 80 µg/L	fino a 80 µg/L
Bambini <10 anni	fino a 55 µg/L	fino a 55 µg/L
Ragazzi di età compresa tra 10-19 anni	fino a 100 µg/L	fino a 40 µg/L
Adulti <50 anni	fino a 300 µg/L	fino a 100 µg/L
Adulti >50 anni	fino a 300 µg/L	fino a 200 µg/L

In presenza del suddetto quadro bioumorale devono essere escluse le patologie che possono determinare sovraccarico

sistemico primario (generalmente associate ad anemia) e, soprattutto, secondario di ferro (Tab.4). Deve, inoltre, essere considerata l'eventuale coesistenza di altre condizioni associate a incremento isolato della ferritinemia (Fig.1), tenendo sempre conto che quest'ultima è un indicatore non specifico di sovraccarico di ferro.

**Tabella 4.** Cause di sovraccarico di ferro. [Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria]

<b>FORME SISTEMICHE</b>	
Sovraccarico primario (genetico)	-EE tipo 1 (HFE); tipo 2A e 2B (HJV e HAMP); tipo 3 (TFR2) tipo 4 (SLC40A1)
Sovraccarico primario (genetico) associato ad anemia	-atransferrinemia -aceruloplasminemia -deficit di DMT1
Sovraccarico secondario (acquisito)	-terapia marziale parenterale inappropriata -end-stage liver disease
Sovraccarico associato o secondario ad anemia	-regime trasfusionale cronico -sindromi beta-talassemiche -anemie diseritropoietiche congenite -anemie sideroblastiche ereditarie -sindromi mielodisplastiche -anemie emolitiche (sporadicamente)
Condizioni a genesi incerta o mista	-emocromatosi neonatale (epatite alloimmune) -sovraccarico africano (Bantù)
<b>FORME LOCALIZZATE</b>	
Epatiche	-epatopatie croniche (alcoliche, virali, metaboliche, autoimmuni) -porfiria cutanea tarda -Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS)/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)
Cerebrali	-neuroferritinopatie -atassia di Friedreich -deficit di pantotenochinasi (PKAN)
Sovraccarico secondario (acquisito)	-siderosi polmonare (esposizione a fumi; emosiderosi polmonare) -siderosi renale -siderosi superficiale del sistema nervoso centrale (emorragie sub-aracnoidee recidivanti) -end-stage liver disease

#### **Percentuale di saturazione della transferrina (ST).**

E' considerato il marcatore biumorale più specifico per la presenza di EE. Infatti, il suo incremento suggerisce l'esistenza di un difetto primario dei meccanismi di regolazione dell'omeostasi marziale. E' la misura del rapporto tra il ferro sierico e la capacità totale legante il ferro (CFL o TIBC): [sideremia ( $\mu\text{g/dL}$ )/CFL ( $\mu\text{g/dL}$ )] ( $\times 100$ ). Questo indice può essere anche calcolato utilizzando la seguente formula: [sideremia/(transferrinemia in  $\mu\text{g/dL}$ )  $\times 1,42$ ] ( $\times 100$ ). Sono ritenuti normali valori di ST compresi tra 18% e 45%. E' degno di nota che tale indice può subire modificazioni nelle condizioni in cui sia presente necrosi epatocitaria, infiammazione o deficit di sintesi della transferrina.

#### **Ferritina sierica.**

La ferritina è una proteina, prevalentemente intracellulare, multimerica, formata da 24 sub-unità dei due polipeptidi L e H ferritina (presenti in variabile rapporto nei diversi tessuti), capace di inglobare al suo interno fino a 4.500 molecole di ferro. La sua principale funzione è di immagazzinare e, allo stesso tempo, neutralizzare il ferro intracellulare. I valori normali della ferritinemia variano sensibilmente in relazione ad età e sesso (Tab.4). Non esiste comunque un'opinione universalmente condivisa su quali siano i valori di *cut-off* più adeguati al di sopra dei quali possa essere definita la presenza di iperferritinemia (Adams e coll., 2000; EASL, 2010). Nel soggetto adulto i valori della ferritina sierica vengono attualmente considerati alterati quando superano livelli di 200  $\mu\text{g/L}$  nella donna in età fertile e di 300  $\mu\text{g/L}$  nell'uomo.

La concentrazione della ferritina sierica fornisce una stima quantitativa del contenuto del ferro di deposito nei soggetti normali e in quelli con deficit o eccesso di ferro. Il valore della ferritinemia viene quindi considerato un indicatore dell'entità del sovraccarico di ferro. Un incremento aspecifico della ferritinemia (non correlato all'entità dei depositi di ferro) può però verificarsi in numerose altre condizioni, quali malattie infettive, processi infiammatori acuti e cronici,

neoplasie, sindrome dismetabolica, abuso di alcool e necrosi epatocellulare (Fig. 1). Tali condizioni devono quindi essere escluse nei pazienti che mostrano incremento della ferritinemia e valori normali della ST (Deugnier e coll., 2008; Aguilar-Martinez e coll., 2005; EASL, 2010).

Anche nei pazienti in cui coesistono iperferritinemia e livelli aumentati della ST è importante verificare l'eventuale presenza di comorbidità che possano contribuire all'incremento dei valori della ferritina sierica ed alterare quindi la stima del grado di accumulo marziale. Allo stesso tempo, è necessario tener conto che in taluni casi di EE classica (generalmente correlati ad eterozigosi composta p.C282Y/p.H63D o ad omozigosi p.H63D/p.C282Y) è possibile evidenziare un quadro biochimico con iperferritinemia e valori di ST contenuti entro i limiti della norma (Regione Lombardia). Esistono inoltre alcune patologie associate a sovraccarico marziale e geneticamente determinate (es. aceruloplasminemia), caratterizzate da valori della ST costantemente bassi. Anche nella EE tipo 4A la ST può essere bassa o normale. Infine, alcune condizioni a eziologia genetica o non genetica (anemie emolitiche, somministrazione di ferro per via parenterale, sovraccarico di ferro post-trasfusionale) che possono comportare sovraccarico di ferro di entità lieve o media, mostrano spesso un quadro biumorale con iperferritinemia e valori normali della ST.

Si ritiene attualmente che i livelli della ferritina sierica, qualora correlati esclusivamente a sovraccarico di ferro, riflettano la presenza/assenza di danno epatico ed extraepatico. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che livelli di ferritina sierica  $<1.000 \mu\text{g/L}$  possono essere considerati predittivi per l'assenza di cirrosi epatica o di altro tipo di danno d'organo. Livelli di ferritinemia  $>1.000 \mu\text{g/L}$  si correlano contrariamente, alla presenza di un elevato rischio per fibrosi epatica avanzata o per cirrosi e, in aggiunta, per danno in altri organi (Bacon e coll., 2011; EASL, 2010).

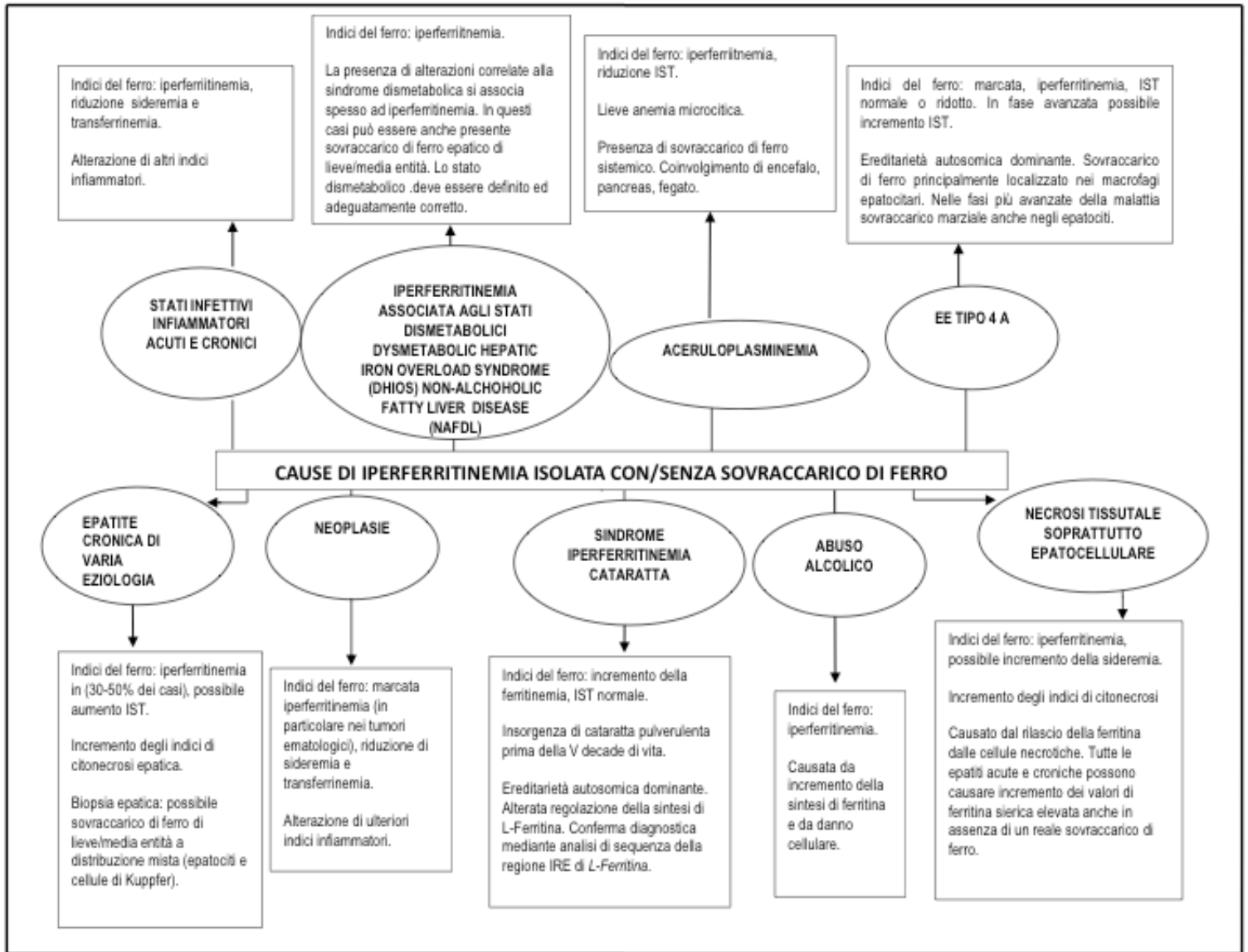
Concludendo, un sospetto diagnostico di EE viene ritenuto congruo quando sono presenti i seguenti elementi:

- a) contemporaneo incremento dei valori della ferritina sierica e della ST.
- b) aumentato rischio individuale per EE (fratello o altro parente di I grado di un affetto). In tutti questi soggetti devono essere determinati i valori della ferritinemia e della ST. Nelle forme tipo 1, tipo 2 e tipo 3, gli individui a maggior rischio sono i fratelli dell'affetto. Nella EE tipo 4, ad ereditarietà autosomica dominante, i figli ed i genitori. In assenza di consanguineità, il test genetico dovrebbe essere eseguito, indipendentemente dal risultato degli esami biochimici, solo nei parenti di I grado ad elevato rischio.

Entrambi i suddetti scenari, qualora siano state valutate ed escluse le altre cause primarie e secondarie (Allegato I) di sovraccarico di ferro, permettono di accedere all'esecuzione del test genetico di I livello per EE e di usufruire del codice di esenzione R99 (sospetta malattia rara). Negli individui con test genetico negativo (p.C282Y/WT, p.H63D/WT, WT/WT) è indicato procedere a test genetici di II livello qualora la quantificazione del ferro epatico confermi la presenza di sovraccarico.

Negli individui con quadro biumorale caratterizzato da iperferritinemia, ma con normali valori della ST, è improbabile che sia in causa una alterazione congenita del metabolismo del ferro. Questi pazienti devono quindi essere prima di tutto indagati per l'eventuale presenza di una delle molteplici condizioni nelle quali l'assetto ematico degli indicatori del ferro è caratterizzato da iperferritinemia isolata (Fig.1). Pur tuttavia, non è possibile escludere a priori la presenza di una forma atipica di EE o di un'altra condizione primaria da alterato metabolismo del ferro. Per i casi in cui non viene riconosciuta una causa alternativa, è quindi previsto uno specifico Percorso Diagnostico (Allegato II). Nell'ambito di questo Percorso possono essere avviati eventuali test genetici mirati qualora gli esiti degli approfondimenti diagnostici clinici depongano per l'esistenza di una specifica malattia da alterato metabolismo del ferro.





**Figura 1.** Principali cause di iperferritinemia isolata. [Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria] IST= Indice di ST.

### 3.2 Approfondimenti e prerogative per stabilire la diagnosi di EE.

Nel caso di rilievo d'incremento dei valori della ferritina sierica e della ST, la diagnosi di EE si avvale dei seguenti approfondimenti:

#### Test genetici

**Indagine molecolare di I livello:** comprende la ricerca delle mutazioni p.C282Y e p.H63D del gene *HFE*. Mentre la capacità diagnostica dell'esame è molto elevata nei paesi del nord - Europa, nella popolazione italiana il test genetico di I livello non è in grado di caratterizzare molecolarmente molti (25% nel nord, >50% nel centro-sud Italia) dei soggetti con EE. E' importante quindi che l'evenienza di una "falsa" negatività sia tenuta in attenta considerazione nei casi in cui l'esame genetico non giunga all'individuazione di un genotipo *HFE* correlato al rischio di malattia.

L'identificazione della condizione di omozigosi per la mutazione p.C282Y in un individuo che mostra un aumento persistente della ferritinemia e della ST è sufficiente per porre diagnosi di EE e fornisce indicazione alla presa in carico del paziente e all'inizio del trattamento. Pur tuttavia, anche in questi pazienti dovrebbe essere valutata l'eventuale presenza di comorbidità che possano contribuire all'incremento dei valori della ferritina sierica. In assenza di condizioni associate in grado di produrre un incremento aspecifico della ferritinemia, i valori di quest'ultima possono essere utilizzati come misura dell'entità del sovraccarico di ferro.

La sola omozigosi p.C282Y, qualora non corredata da un quadro bioumorale indicativo per sovraccarico di ferro, non giustifica invece la diagnosi di HH, in quanto non tutti gli individui con tale genotipo sviluppano sovraccarico sistemico di ferro. La diagnosi di EE si basa quindi sull'espressione clinica di un genotipo a rischio.

Nell'eventualità sia identificato uno degli ulteriori due genotipi *HFE* a rischio per lo sviluppo di sovraccarico di ferro (p.C282Y/p.H63D o p.H63D/p.H63D) bisogna sempre tener conto della sua bassa penetranza ed espressività. La presenza di eterozigosi composta p.C282Y/p.H63D o di omozigosi p.H63D nei pazienti che mostrano incremento della ST e della ferritina sierica, richiede la ricerca di quei cofattori in grado di determinare aumento (aspecifico) della ferritinemia, prima che possa essere posta diagnosi definitiva di EE ed iniziato il trattamento ferodepletivo. Ciò permette di evitare regimi terapeutici non corretti (flebotomie eccessive rispetto al reale sovraccarico di ferro). Negli stessi pazienti bisogna inoltre valutare l'eventualità che possano essere anche in causa condizioni associate a sovraccarico secondario di ferro.

La condizione di eterozigosi composta p.C282Y/p.H63D e, ancor di più, di omozigosi per la mutazione p.H63D, negli individui con iperferritinemia ma assenza di incremento della ST, non ha di per sé significato diagnostico per EE e suggerisce la presenza di altre condizioni patologiche. La diagnosi di EE può invece essere considerata verosimile nei casi in cui uno dei suddetti genotipi sia identificato al termine di un Percorso Diagnostico specifico, che comprenda, tra l'altro, la determinazione quantitativa del contenuto epatico di ferro (Allegato II).

Indagine molecolare di II livello: comprendono attualmente, per il gene *HFE*, l'indagine dell'intera sequenza codificante e la ricerca di eventuali riarrangiamenti genomici e, l'indagine di sequenza dei geni correlati alla EE tipo 2, 3 e 4 (*TFR2*, *SLC40A1*, *HJV* e *HAMP*).

Le indagini molecolari di II livello, a oggi complesse e dispendiose, possono essere eseguite, dopo accurata definizione del fenotipo clinico, negli individui (con genotipo *HFE* non correlato ad EE) nei quali sia stata dimostrata, mediante esami strumentali, la presenza di sovraccarico tissutale di ferro non attribuibile a cause secondarie o primarie diverse dalla EE. Nei casi in cui si giunga all'identificazione delle mutazioni causative (bialleliche nella EE tipo 1,2,3; monoalleliche nella EE tipo 4), è possibile porre diagnosi della specifica forma di EE. In caso contrario, in mancanza della definizione molecolare del quadro clinico, è indicata la diagnosi di EE non determinata.

I test genetici per la EE non devono essere utilizzati a scopo di screening e in diagnosi prenatale. In aggiunta, le indagini molecolari non sono indicate nei minorenni, salvo che non risulti evidente un fenotipo clinico indicativo per lo sviluppo della malattia (come può ad esempio verificarsi nella EE tipo 2).

### **Quantificazione strumentale del contenuto di ferro.**

Nell'ambito del Percorso Diagnostico per EE può essere utile ricorrere ad alcuni esami che forniscano, a prescindere da quanto indicato dai valori della ferritina sierica, una stima accurata dell'entità del sovraccarico di ferro. L'accumulo di ferro viene misurato, a fini diagnostici, nel fegato, la sede più precoce di accumulo del metallo. L'indicazione a procedere a un tale tipo di approfondimento diagnostico è principalmente riservata a quei casi in cui l'indagine genetica di I livello abbia dato esito negativo o non sia giunta a risultati conclusivi.

La quantificazione del contenuto di ferro nel parenchima epatico o in altri organi (nel caso di utilizzo di metodica RM quantitativa) fornisce inoltre informazioni prognostiche che possono influenzare le modalità di gestione clinica del paziente con EE. Esiste, infatti, una correlazione tra la concentrazione di ferro epatico e il rischio di complicanze epatiche ed extraepatiche.

Le metodiche utilizzate per la quantificazione del ferro epatico sono di tipo invasivo o non invasivo.

### Metodiche invasive

- Biopsia epatica. Tale esame, oltre ad essere di ausilio alla diagnosi dei casi non giunti a chiara definizione, verifica il danno epatico correlato al ferro. La biopsia epatica è stata considerata a lungo il *gold-standard* per la diagnosi di EE. Attualmente, non trova più indicazione nei pazienti affetti da EE tipo 1 con valori di ferritinemia <1.000 µg/L e con livelli di transaminasi sieriche contenuti entro i limiti della norma. Si ritiene infatti che livelli di ferritinemia <1.000 µg/L (in assenza di epatomegalia e in presenza di normalità degli indici di citonecrosi epatica) abbiano un valore predittivo negativo per fibrosi grave o cirrosi pari al 95% (Bacon e coll. 2011, EASL, 2010). Nei pazienti con valori di ferritina sierica significativamente aumentati (>1.000 µg/L) o con alterazione degli indici di citonecrosi epatica (transaminasi), l'obiettivo della biopsia epatica è sia di verificare l'entità del ferro in eccesso (mediante valutazione semiquantitativa e determinazione della concentrazione del ferro epatico o LIC), sia di ottenere informazioni prognostiche relativamente alla presenza o meno di fibrosi avanzata o di cirrosi. Anche l'esame *fibroscan* (Adhoute e coll., 2008), ed il dosaggio dell'acido ialuronico sierico

(Crawford e coll., 2009), approfondimenti non invasivi di recente introduzione potrebbero in futuro essere considerati esami potenzialmente alternativi per fornire informazioni relative alla presenza di danno epatico.

Nei casi non definiti dal punto di vista genetico e/o clinico può essere indicato ricorrere alla biopsia epatica per definire, ai fini della diagnosi differenziale, la reale entità del sovraccarico di ferro e il tipo di distribuzione cellulare e lobulare del ferro.

#### Metodiche non invasive

Nei casi in cui sia indicato accertare la presenza di sovraccarico di ferro e misurare in maniera adeguata la quantità di ferro presente nel fegato, è possibile ricorrere alle seguenti metodiche non invasive indirette:

- Risonanza magnetica quantitativa. Si tratta di una risonanza magnetica specificatamente tarata alla misurazione del sovraccarico di ferro. Con questa metodologia può essere valutata l'entità del sovraccarico di ferro nel fegato ma anche in altri organi (milza, pancreas, cuore). Molti studi hanno dimostrato che la risonanza magnetica nucleare può misurare in modo adeguato la quantità di ferro nel fegato; tuttavia il sistema è di difficile taratura e non ha comunque la stessa affidabilità della biopsia epatica (St Pierre e coll., 2005; Hankins e coll., 2009).
- Esame SQUID (Superconducting Quantum Interference Device). Tale esame non invasivo permette di misurare, con risultati equivalenti a quelli ottenibili dalla biopsia epatica, il sovraccarico di ferro nel fegato (Sheth, 2003). Viene eseguito con uno strumento, al momento disponibile in Italia solo nel Centro Talassemici di Orbassano (TO). Per tale ragione l'esame è di difficile accessibilità.
- Esame MID (Magnetic Iron Detector). Si tratta di un biosuscettometro di recente ideazione che viene al momento utilizzato presso il Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite dell'Ospedale Galliera di Genova. L'apparecchio, di facile utilizzo, consente la determinazione non invasiva degli accumuli di ferro nel fegato a bassi costi (Gianesin e coll., 2012).

### 3.3 Criteri diagnostici

La diagnosi di EE può essere posta definitivamente (escluse le altre cause di sovraccarico marziale) in presenza delle seguenti evidenze:

- a) Valore della ST  $\geq 45\%$  (confermato in almeno due determinazioni) + livelli di ferritina sierica  $>$  alla norma (per sesso ed età) + rilievo, all'indagine molecolare del gene *HFE* (test di I livello), di omozigosi per la mutazione p.C282Y. Gli omozigoti p.C282Y, i cui valori di ferritinemia appaiono nella norma, non ricevono diagnosi di malattia. In questi individui gli indici di sovraccarico di ferro devono comunque essere monitorati nel tempo (con applicabilità del codice R99)
- b) Valore della ST  $\geq 45\%$  (confermato in almeno due determinazioni) + livelli di ferritina sierica  $>$  alla norma (per sesso ed età) + rilievo, all'indagine molecolare di II livello, di un genotipo compatibile con il fenotipo emocromatosico (geni *HFE*, *TFR2*, *HAMP*, *HJV*, *SLC40A1*). I test genetici di II livello possono essere eseguiti qualora sia definitivamente dimostrata la presenza di sovraccarico marziale agli esami per la quantificazione del ferro epatico.
- c) Valore normale della ST + livelli di ferritina  $>$  alla norma (per sesso ed età) + rilievo, all'indagine molecolare di II livello mirata allo studio di *SLC40A1*, di una mutazione patogena (allo stato eterozigote). Il suddetto test genetico di II livello dovrebbe essere eseguito nei casi con segregazione autosomica dominante del quadro clinico (EE di tipo 4) e con esito positivo degli esami per la quantificazione strumentale del ferro epatico.
- d) Valore della ST  $\geq 45\%$  (confermato in almeno due distinte determinazioni) + livelli di ferritina sierica  $>$  alla norma (per sesso ed età) + negatività delle indagini molecolari di II livello (geni *HFE*, *TFR2*, *HAMP*, *HJV*, *SLC40A1*). I test genetici di II livello possono essere eseguiti in caso di esito significativamente positivo per presenza di sovraccarico marziale degli studi per la quantificazione strumentale del ferro epatico (EE non determinata).

In tutti questi casi è possibile certificare la presenza di malattia rara (codice RCG100) da parte dello specialista del Centro/Presidio Regionale.

La diagnosi di EE dovrebbe essere posta con riserva in presenza delle seguenti evidenze:

- a) Valore della ST  $\geq 45\%$  (confermato in almeno due distinte determinazioni) + livelli di ferritina sierica uguali o superiori ai limiti della norma (per sesso ed età) + rilievo, all'indagine molecolare del gene *HFE* (test di I livello), dei genotipi p.C282Y/p.H63D o p.H63D/p.H63D. Poiché entrambi questi genotipi (soprattutto l'omozigosi p.H63D) mostrano bassa penetranza ed espressività, è necessario interpretare con cautela l'esito dell'indagine molecolare di I livello. In questi casi è quindi indicata un'approfondita rivalutazione clinica del paziente che

comprenda la ricerca di comorbidità. In alcuni di questi casi, per lo più con fenotipo grave, potrebbe essere anche considerata la presenza di una forma di EE non correlata al gene *HFE*.

- b) Valore normale della ST + livelli di ferritina sierica significativamente superiori ai limiti della norma (>400 µg/L nella donna in età fertile, >600 µg/L nell'uomo adulto) + esito positivo per presenza di sovraccarico marziale degli esami per la quantificazione del ferro epatico + rilievo, all'indagine molecolare di I livello del gene *HFE*, di eterozigosi composta p.C282Y/p.H63D o p.H63D/p.H63D. L'esame genetico di I livello può essere condotto al termine di un Percorso Diagnostico (Allegato II) nel quale venga accuratamente verificata l'assenza delle principali cause di iperferritinemia isolata associata o meno a sovraccarico di ferro (Fig.1).

In tutti gli altri casi non è possibile porre diagnosi di EE.

### 3.4 Esami da eseguire per la diagnosi e per il follow-up

#### **Esami da eseguire ai fini diagnostici**

Gli esami necessari a definire la diagnosi sono indicati in Tab.6. A questi vanno sommati gli eventuali approfondimenti volti a inquadrare il paziente anche ai fini della diagnosi differenziale. Tali indagini variano da caso a caso in relazione alla sintomatologia e al motivo per cui è stata richiesta la valutazione del medico.

**Tabella 6.** EE: esami per la definizione diagnostica.

<b>Esami di laboratorio</b>	Sideremia Transferrinemia Ferritinemia	Calcolo della percentuale di ST: sideremia (µg/dL)/[transferrinemia (µg/dL) x 1,42] (x100)
<b>Esami genetici</b>	I livello: ricerca mutazioni p.C282Y e p.H63D di <i>HFE</i>	Per negatività dell'analisi molecolare di <i>HFE</i> si intende: genotipo <i>wild-type</i> , eterozigosi p.C282Y o p.H63D
	Il livello: indagine di sequenza di <i>HFE</i> , <i>TFR2</i> , <i>SLC40A1</i> , <i>HJV</i> , <i>HAMP</i> , ricerca riarrangiamenti di <i>HFE</i>	La prescrizione di questi esami dovrebbe essere eseguita da uno specialista in Genetica Medica ed il test essere effettuato in un Laboratorio di Genetica Medica della Rete
<b>Esami strumentali</b>	RM quantitativa, MID, SQUID, biopsia epatica	La biopsia epatica dovrebbe comprendere la determinazione della concentrazione epatica di ferro e la valutazione della sua distribuzione all'interno dell'organo

#### **Esami da eseguire per lo screening delle complicanze**

Una volta stabilita la diagnosi di EE, si procede alla valutazione globale del paziente, mirata alla ricerca di eventuali complicanze e alla programmazione degli interventi più indicati. Gli approfondimenti proposti variano in funzione dei livelli di ferritina sierica al momento della diagnosi. E' stato infatti dimostrato che un valore di ferritinemia <1.000 µg/L predice con sufficiente accuratezza l'assenza di fibrosi avanzata/cirrosi epatica (Guyader e coll., 1998; Morrison e coll., 2003), mentre livelli superiori a tale soglia indicano la presenza di un elevato rischio di danno epatico ed extra-epatico (Allen e coll., 2008). In assenza di indicazioni giustificate da una specifica sintomatologia, gli esami proposti per la caratterizzazione clinica dei pazienti con EE sono riassunti in Tabella 7.

**Tabella 7.** Screening delle complicanze nei pazienti con EE. [Da Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro; Linee Guida Diagnostiche e Terapeutiche nell'Emocromatosi Ereditaria; Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria]

ORGANO	FERRITINA SIERICA <1.000 µg/L	FERRITINA SIERICA >1.000 µg/L
<u>Fegato</u>	Esame obiettivo Enzimi epatici Ecografia epatica	Idem + Biopsia epatica, oppure, in alternativa, determinazione non invasiva del ferro epatico (RM quantitativa, SQUID, MID)
<u>Pancreas</u>	Glicemia basale	Profilo glicemico/curva da carico di glucosio Emoglobina glicata (HbA1c) Peptide c/insulinemia ore 8:00-15:00
<u>Cuore</u>	Dato anamnestico Esame obiettivo Elettrocardiogramma (ECG)	Idem + Ecocardiografia ECG dinamico
<u>Asse ipofisi-gonadi</u>	Dato anamnestico	Idem + Testosterone totale Ormone luteinizzante (LH) Ormone follicolo stimolante (FSH)
<u>Tiroide</u>	Dato anamnestico	Tireotropina (TSH)
<u>Apparato osteo-articolare</u>	Dato anamnestico Esame obiettivo Rx distrettuale in funzione dei sintomi	Idem + Rx mani e ginocchia + altro distretto in funzione dei sintomi Mineralometria ossea femorale e vertebrale

**Esami utilizzati nel corso o al termine della fase di induzione della salassoterapia.**

- a) Esami per il monitoraggio di eventuali effetti secondari e per la valutazione dell'efficacia della terapia nel rimuovere l'eccesso di ferro.
  - Emoglobina ematica ed ematocrito (devono essere determinati ad ogni seduta salassoterapeutica per verificare l'eventuale insorgenza di uno stato anemico).
  - Ferritina sierica (indice di efficacia). Quando la ferritinemia è marcatamente incrementata, può essere dosata ogni 10-12 sedute. Negli individui che mostrano, al momento dell'accertamento diagnostico o in corso di trattamento, valori di poco al di sopra della norma, la concentrazione della ferritina sierica deve essere determinata con maggior frequenza.
- b) Indagini per valutare l'efficacia della salassoterapia sui danni d'organo (qualora presenti).  
A seconda del/gli organo/i compromesso/i:
  - Indici di citonecrosi epatica (stimano l'efficacia della terapia sul danno epatico indotto dal ferro).
  - Glicemia e Hb glicata (valutano la risposta alla terapia del diabete mellito, tenendo conto che è possibile ottenere, nei casi con insulino-resistenza, un significativo miglioramento dei valori glicemici ma che, al contrario, l'insulino-dipendenza è irreversibile).
  - Testosteronemia (indicatore della risposta alla terapia del deficit gonadico maschile che può essere reversibile qualora non sia presente atrofia dei testicoli).
  - Indici di funzione tiroidea (valutano gli effetti della terapia sul danno tiroideo, presente in circa il 10% dei pazienti con EE).

Sono inoltre previste indagini strumentali per valutare l'efficacia della salassoterapia nei confronti delle complicanze cardiache (ECG, ecocardiogramma) e ossee (mineralometria ossea).

In alcuni casi può essere indicato ricorrere a esami strumentali volti alla quantificazione non invasiva del ferro epatico (e in altri organi).

**Esami utilizzati per il monitoraggio del riaccumulo di ferro durante il regime salassoterapeutico di mantenimento**

Durante il trattamento di mantenimento, che deve essere proseguito indefinitamente in base alle necessità del paziente, il valore della ferritina sierica rappresenta l'indicatore di riferimento per valutare l'entità di un eventuale riaccumulo di ferro. I livelli di ferritinemia devono essere mantenuti nel *range* di 50-100 µg/L, considerati al momento quelli ottimali per i pazienti con EE.

In alcune situazioni particolari, può rendersi utile una definizione più precisa dell'accumulo di ferro mediante un esame non invasivo che quantifichi il contenuto marziale epatico (RM quantitativa, MID, SQUID) o in altri organi (RM quantitativa).

### **Esami da eseguire per il follow-up**

La EE è una malattia multisistemica che può compromettere l'integrità e la funzionalità di molteplici organi o apparati. Il *follow-up* del paziente deve quindi essere programmato in relazione a quanto emerge dalla valutazione successiva alla diagnosi di malattia e personalizzato anche in relazione alla risposta alla terapia.

L'elenco dei principali esami e dei controlli previsti per la sorveglianza è, in riferimento a quanto indicato nel Percorso Diagnostico, Terapeutico ed Assistenziale per la EE della Regione Lombardia, schematizzato in Tabella 8.

**Tabella 8.** EE: principali esami e visite da eseguire durante il *follow-up*. [Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria]

<b>Esame/procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita medica ed esami biochimici	Ogni 4-12 mesi
Ecografia addome superiore	Ogni 6 mesi nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi epatica Ogni 12-24 mesi negli altri casi
Tomografia Computerizzata (TC) Risonanza Magnetica (RM) o ecografia con mezzo di contrasto	In funzione del riscontro di lesioni nodulari epatiche
Elastometria epatica	Utilità da confermare (monitoraggio della fibrosi epatica)
Ecocardiografia	Ogni 12-24 mesi nei pazienti con cardiopatia emocromatosa
Mineralometria ossea	Ogni 12-24 mesi nei pazienti con osteoporosi
Radiografia (RX) e/o RM dello scheletro	In funzione dell'evoluzione clinica dell'artropatia

## **4. Terapia**

La terapia della EE comprende gli interventi volti a rimuovere il ferro in eccesso dall'organismo e quelli destinati al trattamento delle complicanze.

La terapia destinata a rimuovere l'eccesso di ferro ha come obiettivo quello di raggiungere e mantenere uno stato di relativa ferropdeplezione mediante tre diversi tipi di trattamento:

1. Salassoterapia periodica
2. Terapia con farmaci ferrochelanti
3. Eritrocitoferesi

### **Salassoterapia periodica**

La salassoterapia periodica è attualmente ritenuta la terapia di elezione per il trattamento della EE. È stato ampiamente dimostrato che, qualora venga iniziata prima dello sviluppo di cirrosi e/o di diabete, è in grado di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità correlata alle complicanze della EE. La salassoterapia periodica è inoltre generalmente ben tollerata ed efficace nel prevenire le complicanze. Negli individui con danno d'organo da ferro il trattamento permette comunque il miglioramento del quadro clinico (Tab.5). L'efficacia della terapia dipende, tuttavia, dal grado di compromissione degli organi danneggiati e dalle specifiche complicanze già sviluppate dal paziente. In ragione di quanto sopra e dell'evidenza che la salassoterapia non produce effetti rilevanti sulla cirrosi epatica e sul diabete insulino-dipendente, è importante che questo trattamento venga proposto anche ai pazienti con EE asintomatici e con quadro biochimico indicativo per la presenza di lieve sovraccarico marziale. Nonostante non siano disponibili evidenze scientifiche basate su trial clinici che stabiliscano quali siano i parametri ottimali per dare inizio alla salassoterapia, si ritiene attualmente, sulla base di criteri empirici, che il trattamento possa essere avviato quando i valori di ferritinemia raggiungono il limite superiore della norma per sesso ed età (EASL, 2010). Negli individui adulti, quindi, in presenza di concentrazioni di ferritina sierica  $\geq 300$   $\mu\text{g/L}$  per il sesso maschile e  $\geq 200$   $\mu\text{g/L}$  per il sesso femminile, si procede generalmente alla salassoterapia. La condizione di ferropdeplezione si può invece considerare raggiunta a valori di ferritinemia di circa 50  $\mu\text{g/L}$ . È fortemente raccomandato che la salassoterapia venga praticata in tutti i pazienti con sovraccarico di ferro, compresi coloro in cui è presente fibrosi avanzata o cirrosi in assenza di scompenso epatico o altra condizione che renda controindicata tale procedura (Bacon e coll., 2011; EASL, 2010).

**Tabella 5.** Risposta al trattamento salassoterapeutico nei pazienti con EE. [Da Bacon e coll., 2011. Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases]

Aumento della sopravvivenza se la diagnosi e la terapia siano effettuati prima dello sviluppo di cirrosi e diabete
Miglioramento del senso di benessere generale
Miglioramento della funzione cardiaca
Miglior controllo del diabete
Riduzione dei dolori addominali
Riduzione dell'iperpigmentazione cutanea
Normalizzazione dell'incremento degli enzimi epatici
Regression della fibrosi epatica (circa 30% dei casi)
Assenza di regressione della cirrosi epatica avanzata
Annullamento del rischio per carcinoma epatocellulare EE-correlato se la rimozione di ferro viene ottenuta prima dello sviluppo di cirrosi
Assenza (o minimo) miglioramento dell'artropatia
Assenza di reversibilità dell'atrofia testicolare

La salassoterapia consta di due fasi:

- a) **fase di induzione.** Si inizia in tutti i pazienti con valori di ferritinemia superiori ai limiti della norma e termina con il raggiungimento dello stato di ferropdeplezione che, su base empirica, si ritiene possa essere riferito a livelli di ferritina sierica  $\leq 50 \mu\text{g/L}$ . Tuttavia, lo specialista può considerare l'opportunità di iniziare/terminare la terapia anche per valori di ferritinemia inferiori/superiori, valutando il singolo caso. Viene comunque consigliato di non scendere troppo al di sotto dei valori di ferritinemia sopraindicati. E' inoltre preferibile non indurre uno stato di anemizzazione.

Ciascuna seduta salassoterapeutica prevede la rimozione di circa una unità di sangue (450 ml nell'uomo e 400 ml nella donna) e permette di sottrarre all'organismo circa 200-250 mg di ferro. E' consigliabile che il paziente venga adeguatamente idratato prima e dopo il trattamento ed eviti attività fisiche impegnative per le successive 24 ore dalla flebotomia. La frequenza del trattamento e' generalmente settimanale, ma può essere individualizzata anche sulla base dell'entità del sovraccarico di ferro (EASL, 2010, Regione Lombardia).

- b) **fase di mantenimento.** Una volta raggiunto lo stato di ferropdeplezione, il paziente viene inserito in un programma salassoterapeutico di mantenimento che ha lo scopo di prevenire il riaccumulo di ferro. Nella pratica clinica si ritiene che i valori di ferritina debbano, a tal fine, essere contenuti nel *range* di 50-100  $\mu\text{g/L}$ . La velocità di riaccumulo varia notevolmente da individuo a individuo. Di conseguenza, la frequenza delle sedute flebotomiche viene programmata in base alle necessità di ciascun paziente (generalmente 2-10 flebotomie l'anno), tenendo conto che in età avanzata l'indicazione a procedere al salasso può venir meno, poiché è possibile che questi pazienti non riaccumolino più il ferro (Bacon e coll., 2011).

In assenza di controindicazioni mediche, sarebbe auspicabile che, come già effettuato in altre Regioni, il sangue prelevato per flebotomia terapeutica di mantenimento sia utilizzato ad uso trasfusionale, tenendo conto che anche l'FDA ha ritenuto idoneo alla donazione il sangue degli individui con EE (Bacon e coll., 2011).

### **Terapia con farmaci ferrochelanti.**

Il trattamento con farmaci ferrochelanti è ritenuto di seconda scelta e si riserva ai pazienti che mostrano intolleranza alla flebotomia o per i quali la salassoterapia sia controindicata a causa della concomitante presenza di anemia o di grave compromissione epatica o cardiaca. Prevede l'utilizzo di uno tra i due seguenti farmaci che possono attualmente essere utilizzati per la cura della EE: desferrioxamina (Desferal) e deferiprone (Ferriprox). Il farmaco di prima scelta e' la desferrioxamina. Questa molecola viene somministrata al dosaggio di 20-40 mg/kg per 5-7 giorni alla settimana mediante infusione continua del farmaco per 8-10 ore al giorno (Bacon e coll., 2012, EASL, 2010). Il farmaco può essere anche somministrato, al dosaggio di 1.000 mg, in bolo sottocutaneo (in dieci minuti) per due volte al giorno. Il deferiprone (75 mg/kg/die in tre somministrazioni per via orale) si utilizza nei casi in cui sia controindicata la desferrioxamina. E' possibile che nel prossimo futuro il trattamento della EE prevederà anche l'utilizzo di nuovi farmaci ad azione ferrochelante (es. deferasirox). La terapia ferrochelante deve essere monitorata al fine di evitare eventi avversi.

### **Eritrocitoferesi**

L'eritrocitoferesi, procedura che grazie alla reinfusione del plasma permette di rimuovere concentrati di globuli rossi, è un trattamento molto efficace nel ridurre il contenuto di ferro dell'organismo. Allo stesso tempo, richiede una strumentazione specifica, personale addestrato ed è costosa. Inoltre, può dovere essere affiancata dalla somministrazione di eritropoietina ricombinante. Il suo utilizzo viene quindi preso attualmente in considerazione limitatamente a casi selezionati. Tale procedimento dovrebbe essere quindi proposto ad alcuni di quei pazienti con grave sovraccarico di ferro le cui condizioni cliniche controindichino un regime salassoterapeutico continuativo (Mariani e coll., 2005).



Durante la terapia ferodepletiva è bene adottare alcuni accorgimenti. E' di fatto consigliabile che il paziente segua una dieta bilanciata (non è comunque necessario evitare gli alimenti ad elevato contenuto di ferro) e che, nella fase dell'induzione, si astenga dal consumo di alcool. E' inoltre controindicata la supplementazione con composti contenenti vitamina C e l'assunzione di frutti di mare crudi (rischio di infezione da *Vibrio vulnificus*) (Bacon e coll., 2011).

### **Trattamento delle complicanze**

La EE è una malattia multisistemica e può quindi comportare l'insorgenza di danni in molteplici organi, oltre al fegato. Una volta stabilita la diagnosi della malattia è pertanto importante valutare nel paziente l'eventuale presenza di complicanze. Poiché esiste una correlazione tra il grado di accumulo marziale nell'organismo ed il rischio di complicanze, si ritiene che gli approfondimenti per la ricerca delle complicanze da ferro debbano essere differenziati in base alla presenza o meno di livelli di ferritinemia  $\geq 1.000 \mu\text{g/L}$ , essendo quest'ultimo un valore predittivo per la presenza di danno d'organo. Nel caso di rilievo di complicanze d'organo, ciascuna di queste deve essere adeguatamente trattata e monitorata dallo specialista di competenza.

## **5. Implementazione del PDTA**

In considerazione dell'esistenza di numerose condizioni morbose che impongono una diagnosi differenziale con la EE e del fatto che le complicanze correlate al danno da ferro possono coinvolgere diversi organi ed apparati e manifestarsi con diversa gravità, è possibile che in tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico sussista indicazione al coinvolgimento di molteplici specialisti. E' quindi importante che la gestione della malattia sia affidata, nell'ambito del Presidio di Rete accreditato per EE, ad un *team* multispecialistico dedicato, all'interno del quale vengano individuati un coordinatore (*case manager*) ed un referente per ciascuna disciplina implicata. E' altresì fondamentale che esista una comunicazione tra le varie figure specialistiche. Questa dovrebbe innanzi tutto realizzarsi mediante incontri periodici e tramite rilascio sistematico di relazioni scritte da parte del coordinatore e di ciascuno degli altri specialisti coinvolti nelle diverse fasi del Percorso.

### **5.1 Modalità di accesso**

Attualmente, le due strutture dove il percorso diagnostico terapeutico per l'EE è operativo sono: A.O. San Camillo-Forlanini, Roma e IRCCS IFO San Gallicano, Roma.

In entrambi questi presidi viene definita la diagnosi di malattia e possono essere effettuati quasi tutti gli approfondimenti diagnostici, clinici e genetici indicati al singolo caso. In particolare, è stata individuata la Rete di specialisti coinvolti nella fase diagnostica, nella valutazione globale del paziente affetto e nelle successive fasi del trattamento e del follow-up. La maggior parte degli esami biochimici e strumentali descritti nel presente PDTA vengono eseguiti "in loco" in entrambe le strutture. Fa eccezione a ciò la Risonanza Magnetica Quantitativa, esame spesso indispensabile per la definizione diagnostica e per la valutazione prognostica del paziente con sospetta EE. Per la quantificazione non invasiva del ferro nel parenchima epatico e/o in altri organi, gli utenti devono essere attualmente riferiti ad altre strutture regionali (es. Policlinico Campus Biomedico di Roma) od extraregionali (es. Università del Sacro Cuore di Campobasso).

L'indagine genetica di I livello per EE, l'esame di sequenza del gene *HJV* e della regione IRE del gene *L-ferritina* vengono normalmente eseguiti nei due Presidi Regionali. Tutti i geni noti responsabili delle diverse forme di EE e delle altre malattie per le quali è stata proposta l'inclusione nel gruppo delle Anomalie Congenite del Metabolismo del Ferro, possono essere studiati presso l'U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlanini.

La valutazione globale, lo screening delle complicanze, il trattamento ed il follow-up dei pazienti vengono eseguiti in entrambi i due Presidi Regionali.

Le modalità di accesso alle due strutture sono:

- Ambulatorio di Genetica Medica, U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlani (medico di riferimento: dott. Silvia Majore). Gli appuntamenti per la prima valutazione e per le visite di follow-up possono essere prenotati, dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 10,30, recandosi direttamente allo sportello situato presso il Padiglione Morgagni I piano



dell'Ospedale San Camillo, oppure mediante prenotazione telefonica, contattando i numeri 06-5870-4355/4622.

- Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche Ereditarie, Istituto San Gallicano - IRCCS IFO, Roma: medico di riferimento: Dr. Gianfranco Biolcati) Gli appuntamenti per la prima valutazione e per le visite di follow-up possono essere prenotati, dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 13,00, recandosi direttamente al Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche dell'Istituto San Gallicano (Via Elio Chianesi, 53), oppure mediante prenotazione telefonica contattando i numeri 06-5266-6928, 2024, 2968, ed infine, scrivendo al seguente indirizzo di posta elettronica: [biolcati@ifo.it](mailto:biolcati@ifo.it).

Il paziente, dopo il primo sospetto diagnostico formulato nel territorio o da altro specialista coinvolto o meno nella Rete, viene generalmente indirizzato a valutazione ad una delle due sopracitate strutture. Nel corso della prima visita viene verificata l'appropriatezza del sospetto diagnostico, si procede alla richiesta di eventuali accertamenti o videat necessari per la diagnosi differenziale, oppure il paziente viene direttamente sottoposto al test genetico di I livello per EE o per sindrome iperferritinemia-cataratta (in linea con quanto indicato nel presente PDTA). A fine visita e comunque al termine della fase valutativa, che può richiedere uno o più incontri ambulatoriali, viene rilasciata al paziente una relazione scritta. In questa vengono riassunti e commentati i principali elementi scaturiti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dai vari approfondimenti effettuati, compresi gli esiti di eventuali esami genetici. Ai pazienti nei quali il sospetto diagnostico di EE riceve conferma vengono inoltre fornite indicazioni relativamente al trattamento e, qualora opportuno, viene fatta richiesta di esami biochimici e strumentali e/o di specifiche valutazioni specialistiche relativamente ai possibili danni d'organo. I pazienti con diagnosi dubbia vengono comunque rivalutati a distanza di tempo secondo quanto indicato nei diagrammi di flusso riportati nell'allegato I e nell'allegato II. Ciascuno specialista eventualmente coinvolto nella valutazione/gestione del singolo paziente rilascia una relazione o un referto di quanto eseguito. I pazienti nei quali la diagnosi di EE giunge ad accertamento ricevono l'apposita scheda per malattia rara e vengono inviati:

1) se afferenti al Presidio dell'A.O. San Camillo-Forlanini, al Centro Talassemie del DMT dell'A.O. San Camillo-Forlanini, o ad un Centro Trasfusionale facilmente accessibile al paziente.

2) qualora seguiti presso il Presidio dell'IRCCS IFO, vengono sottoposti a salassoterapia periodica (in assenza di controindicazioni) presso il Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche Ereditarie, oppure inviati ad un Centro Trasfusionale localizzato nei pressi della loro residenza. Le visite di *follow-up*, a scadenza annuale o semestrale, vengono espletate su appuntamento, presso l'ambulatorio di Genetica Medica, Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. San Camillo-Forlanini oppure presso il Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche Ereditarie dell'IRCCS Istituto San Gallicano, rispettivamente. Nei casi con complicanze gravi e/o irreversibili è prevista la presa in carico da parte dello specifico specialista della Rete.

L'EE è una malattia che nella maggior parte dei casi si manifesta in età adulta. Non è, di conseguenza, previsto un percorso riservato all'età pediatrica. Per i rari casi di EE di tipo 2, a possibile insorgenza nella II decade di vita, viene richiesto anche l'intervento dello specialista pediatra.

**Tabella 9.** Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento Laboratorio di Genetica Medica, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlanini

Gruppo di Malattia	GRUPPO DELLE ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO
Patologie	<i>Emocromatosi ereditaria, sindrome iperferritinemia-cataratta (e altre alterazioni del metabolismo del ferro proposte nell'introduzione del presente PDTA)</i>
Popolazione	Adulti e bambini
Codice esenzione	<b>RCG100</b>
Presidio di Riferimento	U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Presidio Regione Lazio per le Alterazioni del Metabolismo del Ferro, Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlanini., Roma
Indirizzo	Padiglione Morgagni I Piano, Circonvallazione Gianicolense n.87, 00152 Roma
Medici referenti	Dott.ssa Silvia Majore
Telefono	06-5870-4355/4622, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 10.30
Modalità di contatto	Diretta o telefonica
Sito web	<a href="http://www.genetica-medica.it">www.genetica-medica.it</a>

e-mail	smajore@scamilloforlanini.rm.it
Fax	06-5870-4647/4656

**Tabella 10.** Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche Ereditarie, Istituto San Gallicano-IRCCS IFO

Gruppo di Malattia	GRUPPO DELLE ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO
Patologie	<i>Emocromatosi ereditaria, sindrome iperferritinemia-cataratta (e altre alterazioni del metabolismo del ferro proposte nell'introduzione del presente PDTA)</i>
Popolazione	Adulti e bambini
Codice esenzione	<b>RCG100</b>
Presidio di Riferimento	Centro per le Porfirie e Malattie Metaboliche Ereditarie, Presidio Regione Lazio per le Alterazioni Congenite del Metabolismo del Ferro, Istituto San Gallicano-IRCCS IFO, Roma
Indirizzo	Istituto San Gallicano-IRCCS IFO, Via Elio Chianesi n.53, 00144 Roma
Medici referenti	Dott. Gianfranco Biolcati
Telefono	06-5266-6928/2024/2968, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 13,00
Modalità di contatto	Diretta o telefonica
Sito web	www.ifo.it
e-mail	biolcati@ifo.it
Fax	06-5266-2817

## 5.2 Percorso diagnostico

### Fase dell'accertamento diagnostico

Il sospetto diagnostico di EE si basa sul rilevamento di alterazioni degli indici del ferro (ST e ferritina sierica). Un'anomalia di tali indicatori può essere riscontrata casualmente (evenienza più frequente) in un soggetto asintomatico e privo di segni clinici, oppure a seguito di approfondimenti richiesti a causa dalla presenza di una sintomatologia soggettiva o di segni clinici specifici. In aggiunta, il paziente può essere individuato in quanto parente di I grado di un individuo con EE, geneticamente caratterizzata o di tipo non determinato. I sintomi e i rilievi clinici che devono indurre a considerare la diagnosi di EE o/e che indicano l'opportunità di verificare i valori della percentuale di ST e della ferritina sierica sono riassunti nella Tabella 11 e nella Tabella 12.

**Tabella 11.** Possibili sintomi nei pazienti con EE. [Da Bacon e coll., 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases]

Individuo asintomatico	Individuo con sintomi aspecifici	Individuo con sintomi correlati a danno d'organo
	Astenia	Dolori addominali (ipocondrio dx.)
	Facile affaticabilità	Artralgie multi-distrettuali (principalmente II e III articolazione metacarpo-falangea)
	Letargia	Diabete
	Apatia	Amenorrea
	Perdita di peso	Perdita di libido, impotenza
		Insufficienza cardiaca congestizia
		Aritmie cardiache

**Tabella 12.** Possibili riscontri clinici o anamnestici negli individui con EE, al reclutamento. [Da Bacon e coll., 2011. Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases]

Individuo asintomatico	Individuo sintomatico
Riscontro casuale di alterazioni degli indici del ferro.	<u>Fegato:</u> alterazione degli indici di citonecrosi epatica, epatomegalia, splenomegalia, segni di insufficienza epatica (ascite, encefalopatia epatica, ecc).
Parente di I grado con EE.	<u>Articolazioni:</u> artrite, tumefazioni articolari,

	condrocalcinosi.
Alterazione degli indici di citonecrosi epatica.	<u>Cuore:</u> cardiomiopatia dilatativa, insufficienza cardiaca congestizia, aritmia.
Epatomegalia.	<u>Cute:</u> iperpigmentazione, porfiria cutanea tarda, stigmate cutanee da insufficienza epatica cronica.
	<u>Sistema endocrino:</u> diabete mellito, atrofia testicolare, ipogonadismo (ginecomastia, perdita di peli, deficit di testosterone), decremento di FSH e LH, ipotiroidismo.

In base quindi al quadro clinico e alle cause che conducono il paziente all'attenzione del sanitario, il primo professionista che considera l'eventualità di EE può essere il Medico di Medicina generale (MMG), il genetista medico, il dermatologo, l'ematologo, l'epatologo, l'ortopedico, il reumatologo, il fisiatra, l'endocrinologo o il ginecologo. E' quindi importante che questi professionisti abbiano sufficiente conoscenza della malattia e che siano in grado di riconoscere che alcune manifestazioni concernenti la loro branca specialistica potrebbero essere ricondotte alla EE.

Una volta evidenziate le alterazioni biomorali compatibili con il sospetto di malattia, il paziente dovrebbe essere inviato ad un Centro/Presidio di Riferimento Regionale per EE. In presenza di iperferritinemia e di incremento dei valori della ST, lo specialista del Presidio valuta il quadro clinico/biochimico del paziente e l'opportunità di eseguire direttamente il test genetico per la ricerca delle mutazioni p.C282Y e p.H63D del gene *HFE*. In alternativa, la fase dell'accertamento diagnostico, che si svolge in regime ambulatoriale, può richiedere più incontri, in considerazione della possibile indicazione a procedere ad approfondimenti specifici, compresi eventuali *videat* specialistici mirati (Tab.13). In alcuni pazienti risulta di fatto opportuno verificare la presenza di ulteriori cause di sovraccarico di ferro primario e soprattutto secondario.

**Tabella 13.** Figure specialistiche più frequentemente coinvolte nella fase di accertamento diagnostico.

Specialista	Compito
Internista	Possibile coordinatore del caso in esame
Genetista medico	Possibile coordinatore del caso in esame. Programmazione, prescrizione ed esecuzione di indagini genetiche
Ematologo	Esclusione del sovraccarico di ferro secondario o associato ad anemia
Radiologo	Quantificazione non invasiva del ferro epatico mediante RM con utilizzo di metodologia specifica
Anatomopatologo	Valutazione semiquantitativa del ferro in eccesso, definizione della distribuzione del ferro, verifica del LIC*, studio del danno epatico

\*LIC= liver iron concentration.

Qualora esista evidenza di comorbidità, può essere indicato il coinvolgimento anche di altre figure professionali, quali, ad esempio, l'epatologo o il dietologo. Nei pazienti con iperferritinemia aspecifica è prevista, a seconda della causa identificata, la presa in carico da parte dello specialista competente.

L'identificazione della mutazione p.C282Y, nella condizione di omozigosi, permette la diagnosi di malattia e conferisce il diritto all'applicabilità del codice di esenzione RCG100. Nei pazienti con altri genotipi correlati alla EE (p.C282Y/p.H63D, p.H63D/p.H63D) o con test genetico negativo (p.C282Y/WT; p.H63D/WT, WT/WT), la fase dell'accertamento diagnostico (vedi allegato I) prevede per i primi l'esclusione di comorbidità, per i secondi tutti gli approfondimenti necessari a verificare la diagnosi di EE su base clinica. La presenza di una forma rara di EE potrà quindi essere confermata da test genetici di II livello.

I pazienti con iperferritinemia, ma con normali valori della ST, devono essere viceversa inseriti nello specifico Percorso Diagnostico indicato in questi casi (allegato II). L'applicabilità del codice di esenzione R99 dovrebbe essere riservata ai pazienti con iperferritinemia ed incremento della ST.

La presenza di una ST <45% in un individuo con iperferritinemia persistente rende di fatto improbabile la diagnosi di EE e pertanto non giustifica l'utilizzo del codice di esenzione per sospetta malattia rara. Data la vasta eterogeneità delle condizioni che possono determinare incremento aspecifico della ferritinemia, la maggior parte dei casi che mostra incremento della ferritina sierica quale unico indicatore di sovraccarico di ferro, riceve una diagnosi diversa da quella di EE e dovrebbe quindi essere gestito dallo specialista di competenza. In una limitata percentuale dei pazienti con rilevante iperferritinemia, al termine di un Percorso Diagnostico che prevede l'esclusione delle principali cause di iperferritinemia e il rilievo di sovraccarico epatico di ferro, la diagnosi di EE può essere raggiunta mediante test genetici appropriati allo specifico caso (effettuabili in questa circostanza in regime di esenzione utilizzando il codice R99).

La fase dell'accertamento diagnostico può essere quindi relativamente rapida e limitata alla valutazione da parte del solo coordinatore del Centro di Riferimento o richiedere, al contrario, il coinvolgimento di molteplici figure specialistiche e il riesame del paziente a distanza di tempo. E' quindi importante, al fine di giungere alla corretta caratterizzazione della patologia, un'adeguata coordinazione e comunicazione tra i professionisti del *team* multispecialistico che partecipano alla valutazione diagnostica.

### **Fase della valutazione globale.**

Una volta confermata la diagnosi di EE classica o di altro tipo, il paziente dovrà essere valutato globalmente al fine della definizione della compromissione del suo stato di salute e per la programmazione degli interventi più appropriati. Lo screening delle possibili complicanze e il coinvolgimento di altri specialisti, oltre al coordinatore, vengono programmati sulla base dei valori di ferritinemia (vedi Tab.7), della sintomatologia soggettiva e dei dati obiettivi alla prima valutazione. Nei casi in cui siano indicati valutazioni specialistiche e approfondimenti mirati bisogna tenere conto che la fase dell'*assessment* del paziente potrebbe doversi avvalere di molteplici competenze professionali e dell'esecuzione di esami strumentali anche invasivi (es. biopsia epatica). Per i pazienti sintomatici o ad elevato rischio di complicanze (ferritinemia >1.000 µg/L) potrebbe quindi risultare opportuno un insieme di visite ambulatoriali specialistiche, esami strumentali e di laboratorio (Tab.7; Tab.14), che dovrebbero essere eseguiti in un limitato lasso di tempo ed organizzati nell'ambito di un Percorso organizzato. Nei soggetti con grave compromissione dello stato di salute (es. insufficienza epatica o cardiaca) o nei quali è opportuno ricorrere alla biopsia epatica, la valutazione globale dovrebbe avvenire rispettivamente nel corso di un ricovero ordinario o in regime di *Day Hospital* (DH). Il paziente asintomatico e con livelli contenuti di ferritina sierica (<1.000 µg/L) può, al contrario, essere valutato in regime ambulatoriale dallo specialista coordinatore.

**Tabella 14.** Specialisti più frequentemente coinvolti nella valutazione globale e nel *follow-up* del paziente con EE.

Genetista medico
Internista
Epatologo
Cardiologo
Anatomo-patologo
Endocrinologo/diabetologo
Reumatologo e/o fisiatra
Radiologo
Dermatologo

### **La salassoterapia periodica**

La salassoterapia, sia nella fase dell'induzione sia in quella di mantenimento, dovrebbe essere preferibilmente praticata in un Centro Trasfusionale e monitorata dallo specialista di tale Centro. Nei casi in cui è controindicata la salassoterapia, è necessario ricorrere alla terapia ferrochelante che dovrebbe essere gestita da uno specialista ematologo o da un medico trasfusionista.

### **Altre forme di trattamento e follow up**

I pazienti asintomatici e con valori iniziali di ferritina sierica <1.000 µg/L possono essere monitorati ambulatorialmente dallo specialista coordinatore a scadenza annuale (quando raggiunta la condizione di ferro deplezione). Per questi pazienti sono sufficienti esami ematochimici *routinari* distanziati tra loro di 4-12 mesi ed una ecografia dell'addome superiore ogni 1-2 anni. Negli altri pazienti è invece necessario un *follow-up* che preveda una tempistica più ravvicinata (Tab.8) e, in aggiunta, in caso di malattia conclamata, ciascuno dei professionisti indicati al singolo caso dovrebbe gestire singolarmente la specifica complicanza. Gli specialisti appartenenti al *team* multidisciplinare ai quali deve essere affidato il paziente ed i principali interventi da adottare nei confronti di ciascuna manifestazione della malattia, vengono

individuati e concordati nell'ambito della valutazione globale iniziale e sulla base della risposta alla terapia (Tab.5). Di particolare rilevanza è il management, da parte dell'epatologo, dei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi epatica che avviene in accordo con le specifiche attuali linee guida nazionali ed internazionali e che comprende una stretta sorveglianza per carcinoma epatico, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia o meno raggiunto la condizione di ferrodeplezione (Bacon e coll., 2001; EASL, 2010).

L'artropatia emocromatica è una complicanza di ripetuto rilievo e di difficile gestione nel paziente con EE, descritta nel 28-81% dei casi. Si tratta di un'artropatia cronica che spesso non appare correlata all'entità del sovraccarico di ferro e che, differentemente da quanto avviene per le altre manifestazioni della EE, frequentemente non giova del trattamento salassoterapeutico. Al contrario, può mostrare un'evoluzione progressiva ed invalidante anche dopo il raggiungimento della ferrodeplezione. L'artropatia emocromatica, che predilige la seconda e terza articolazione metacarpo-falangea, ma può colpire numerose articolazioni, viene considerata la principale causa di morbidità e di riduzione della qualità di vita nei pazienti con EE sottoposti a trattamento (Carroll e coll., 2012; Ricerca e coll., 2009). Non esiste evidenza scientifica di cure efficaci per tale complicanza, per cui la gestione dei pazienti con grave artropatia si può avvalere oggi unicamente di terapie sintomatiche e di trattamenti fisioterapici o chirurgici.

E' possibile che in funzione della specifica complicanza si rendano indicati particolari tipi di interventi medici o chirurgici che vengono individuati e gestiti dallo specialista di competenza. Ad esempio, nei casi con epatopatia in fase terminale si rende necessario il trapianto di fegato (è sempre consigliabile che il paziente venga prima sottoposto al trattamento di rimozione del ferro in eccesso). Nei pazienti con grave artropatia emocromatica è invece possibile che si debba ricorrere all'opzione chirurgica e all'innesto di artroprotesi.

### **Gestione delle Urgenze**

Le EE non sono patologie nelle quali si verificano normalmente situazioni che richiedono interventi medici di emergenza. Pur tuttavia esistono alcuni casi con massivo sovraccarico di ferro e grave compromissione d'organo, in cui si possono verificare condizioni cliniche che necessitano di una rapida gestione. Si tratta generalmente di pazienti con EE tipo 2, caratterizzata da precoce coinvolgimento cardiaco, nei quali è anche possibile il decesso per insufficienza cardiaca o di individui con grave compromissione epatica che possono andare incontro a scompenso di tale organo.

Per quanto riguarda l'eventualità di uno scompenso cardiaco, il rischio è generalmente limitato alla fase dell'accertamento diagnostico, giacché la funzione cardiaca subisce, nella maggior parte dei casi, un notevole miglioramento con la salassoterapia. E' stato descritto, per quei pazienti con malattia conclamata che hanno sviluppato aritmia cardiaca o cardiomiopatia, un aumentato rischio per morte improvvisa correlato a salassoterapia verosimilmente causato da una rapida mobilizzazione di ferro (Bacon e coll., 2011).

La cirrosi epatica avanzata non è reversibile con il trattamento. Può quindi avvenire che i pazienti con questa complicanza d'organo vadano incontro, in qualsiasi momento, a scompenso epatico acuto.

Entrambe queste situazioni richiedono di essere rapidamente gestite in ambito dedicato, possibilmente nella struttura ospedaliera in cui è attivo il Percorso, con l'attiva partecipazione dello specialista (cardiologo e/o epatologo) del *team* multidisciplinare.

### **5.3 Gestione da parte del Centro Ospedaliero di Riferimento, formazione per i Professionisti Sanitari e collegamento con i Servizi Territoriali**

E' importante che all'interno del Centro Ospedaliero di Riferimento venga istituito un ambulatorio dedicato alle EE ed alle altre anomalie congenite del metabolismo del ferro, affidato allo specialista coordinatore. In tale ambulatorio può essere svolta buona parte dell'attività di inquadramento diagnostico e valutativa nei confronti dei pazienti con possibile anomalia congenita del metabolismo del ferro. Allo stesso tempo, all'interno della stessa struttura ospedaliera dovrebbe essere costituito un *team* multidisciplinare comprendente professionisti capaci di gestire questo gruppo di malattie nei loro vari aspetti e di migliorare progressivamente, in linea con le nuove conoscenze e raccomandazioni, la qualità della presa in carico dei pazienti. E' altrettanto importante che tutti gli operatori appartenenti al *team* (compresi i professionisti sanitari che eseguono le indagini genetiche e di laboratorio, gli infermieri ed il personale amministrativo che operano nell'ambulatorio dedicato) si incontrino periodicamente per discutere i casi più difficili e mettere a confronto le proprie esperienze, necessità ed indicazioni. Il reciproco aggiornamento e confronto rende inoltre possibile il miglioramento ed il raffinamento delle varie metodologie diagnostiche mirate. E' d'altra parte indispensabile che agli operatori stessi vengano garantite le risorse necessarie (strumentazioni, locali dedicati, personale infermieristico, ecc) a rendere attuabile il Percorso Diagnostico Terapeutico.

Il coinvolgimento del MMG può avvenire, oltre che attraverso le relazioni consegnate al paziente, mediante comunicazione diretta con lo specialista coordinatore e la sua partecipazione agli incontri periodici tra i componenti del *team*.

Infine, è auspicabile la realizzazione di incontri ufficiali periodici (annuali o ogni 2 anni), aperti a tutti gli operatori che abbiano interesse a partecipare, con finalità di aggiornamento e formazione. La messa a punto e la diffusione di opuscoli o fascicoli informativi a pazienti ed operatori sanitari, faciliterebbe la formazione dei medici coinvolti.

## 6. Aspetti socio-assistenziali

I pazienti per i quali esiste un valido sospetto di EE (o di altra alterazione congenita del metabolismo del ferro) o nei quali sia stata posta diagnosi di malattia hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti della specifica malattia rara. L'esenzione viene inizialmente garantita tramite l'utilizzo del codice R99, comune a tutte le malattie rare, previsto per l'esenzione in fase diagnostica. È importante comunque che il codice R99 sia impiegato solo nei casi in cui siano rispettate le condizioni sopra riportate ("3.1 Criteri in base ai quali viene ritenuto congruo il sospetto diagnostico di EE").

Dopo l'accertamento diagnostico avviene il rilascio, ad opera di uno specialista dello specifico Centro e/o Presidio autorizzato dalla Regione, dell'apposita scheda di malattia che, per quanto riguarda la EE e le altre alterazioni congenite del metabolismo del ferro, prevede l'applicazione del codice RCG100. Il codice di esenzione R99 viene anche utilizzato per gli accertamenti di malattia rara sui familiari a rischio.

L'esenzione RCG100 può essere anche applicata al consumo di farmaci e all'uso di ausili tramite la compilazione di apposito piano terapeutico ad opera degli stessi Centri e presidi. La gestione di una malattia rara può inoltre richiedere che il paziente venga sottoposto a progetti riabilitativi volti a limitare le menomazioni e la conseguente disabilità, contenendo la situazione di handicap ed il degrado funzionale (per quanto riguarda la EE potrebbe essere indicato, nei casi con grave ed invalidante artropatia emocromatosica, la necessità di disegnare per il paziente un piano riabilitativo fisioterapico). Anche per una tale evenienza il medico specialista del Presidio di Rete potrà compilare l'apposita Scheda. In relazione ad eventuali disabilità correlate alla presenza di complicanze irreversibili ed eventualmente progressive è possibile richiedere riconoscimento di uno stato di invalidità, in base al quale l'interessato può, qualora gli venga rilevato un grado di invalidità superiore alla soglia minima, ottenere i benefici previsti dalla legge 104/1992.

## 7. Le Associazioni dei malati

In Italia esiste l' "Associazione Volontaria per lo studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro (Onlus)" con sede in Monza - via Donizetti n. 106, ubicata nell'ospedale San Gerardo, tel. 039/2339555 (email: info@emocromatosi.it). Tale Associazione, nata nel 1996 per volontà di un gruppo di medici e pazienti, si prefigge di:

- Ricercare le cause responsabili del sovraccarico di ferro e degli effetti tossici del ferro.
- Informare la popolazione generale e i medici su tutte le condizioni che possono determinare un sovraccarico di ferro e sulle complicanze che ne derivano.
- Favorire, attraverso il miglioramento delle conoscenze, la diagnosi precoce e la terapia di tali malattie.
- Aiutare e sostenere i pazienti e i loro familiari.

Non esistono al momento sedi secondarie di tale associazione ma il suo statuto prevede che queste si possano costituire con semplice delibera del Comitato Direttivo. L'Associazione lavora a stretto contatto con l'équipe medica del Centro per la Diagnosi e terapia dell'Emocromatosi-Ambulatorio Metabolismo del Ferro dell'Ospedale S. Gerardo di Monza, che è la Struttura di coordinamento della regione Lombardia per le *alterazioni congenite del metabolismo del ferro*.

Da alcuni anni è stato istituito, ad opera dell'Associazione e del Centro per la Diagnosi e Terapia dell'Emocromatosi, un sito web consultabile *on line* ([www.emocromatosi.it](http://www.emocromatosi.it)), nel quale vengono fornite a sanitari e pazienti informazioni aggiornate relative ai vari aspetti della malattia ed a progetti ed iniziative pregresse o in corso. In aggiunta, tutti gli utenti possono far pervenire tramite web alcune domande concernenti problematiche mediche relative alle anomalie congenite del metabolismo del ferro che vengono regolarmente evase dall'équipe medica del Centro di Monza. Infine, nel sito sono fornite indicazioni sulle modalità per aderire all'Associazione ed elencati alcuni centri specializzati nel trattamento delle malattie da sovraccarico di ferro. Per quanto riguarda la Regione Lazio sono segnalati la U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. San Camillo-Forlanini (Sapienza-Università di Roma) ed il Centro per le Porfirie IRCCS IFO Regina Elena/San Gallicano. Presso la U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. San Camillo-Forlanini (Sapienza-Università di Roma) è attivo lo Sportello Malattie Rare al quale possono rivolgersi pazienti con malattia rara e professionisti per ottenere un supporto informativo, scientifico ed assistenziale.

Hanno inoltre collaborato alla stesura del PDTA:

**Prof.ssa Paola Grammatico, Dott.ssa Ilaria Cosentino, Dott.ssa Silvia Morlino, Dott.ssa Francesca Clementina Radio, Dott. Michele Valiante.**

U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Presidio Regione Lazio per le Alterazioni del Metabolismo del Ferro, Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlanini.

**Bibliografia**

1. Adams P, Brissot P, Powell LW and European Association For The Study Of The Liver (EASL). International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33:485-504.
2. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-1778.
3. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180-187.
4. Aguilar Martinez P, Grandchamp B, Cunat S, et al. Iron overload in HFE heterozygotes at first genetic testing: a strategy for identifying rare HFE variants. *Haematologica* 2011;96:507-514.
5. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1185-94.
6. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-230.
7. Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro. Linee Guida Diagnostiche e Terapeutiche nell'Emocromatosi Ereditaria, [www.emocromatosi.it](http://www.emocromatosi.it).
8. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Hepatology* 2011;54:328-343.
9. Beutler E. The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. *Am J Hum Genet* 1997;61:762-764.
10. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Current Opin Pediatr*. 2011;23:14-20.
11. Camaschella C, Poggiali E. Towards explaining "unexplained hyperferritinemia". *Haematologica* 2009; 94:307-9.
12. Camaschella C. Disordini del metabolismo del ferro, [www.ematologiainprogress.net/web/?q=capitolo9](http://www.ematologiainprogress.net/web/?q=capitolo9).
13. Candore G, Mantovani V, Balistreri CR, Lio D, Colonna-Romano G, Cerreta V, et al. Frequency of the HFE gene mutations in five Italian populations. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:267-273.
14. Carroll GJ, Breidahl REID WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in Hereditary Hemochromatosis. *Arthritis Care Res* 2012;64:9-14.
15. Crawford DH, Murphy TL, Ramm LE, et al. Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C282Y hemochromatosis. *Hepatology* 2009;49:418-425.
16. De Gobbi M, D'Antico S, Castagno F, Testa D, et al. Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochromatosis: a regional experience. *Haematologica* 2004;89:1161-1167.
17. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1: S113-23.
18. EASL (European Association for the Study of the Liver). Clinical Practice Guidelines: HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
19. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
20. Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, Marogy G, Horsmans Y, Nevens F. Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome: a challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1237-1253.
21. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol* 2009;46:378-386.
22. Floreani A, Rosa Rizzotto E, Basso D, et al. An open population screening study for HFE gene major mutations proves the low prevalence of C282Y mutation in Central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:577-586.

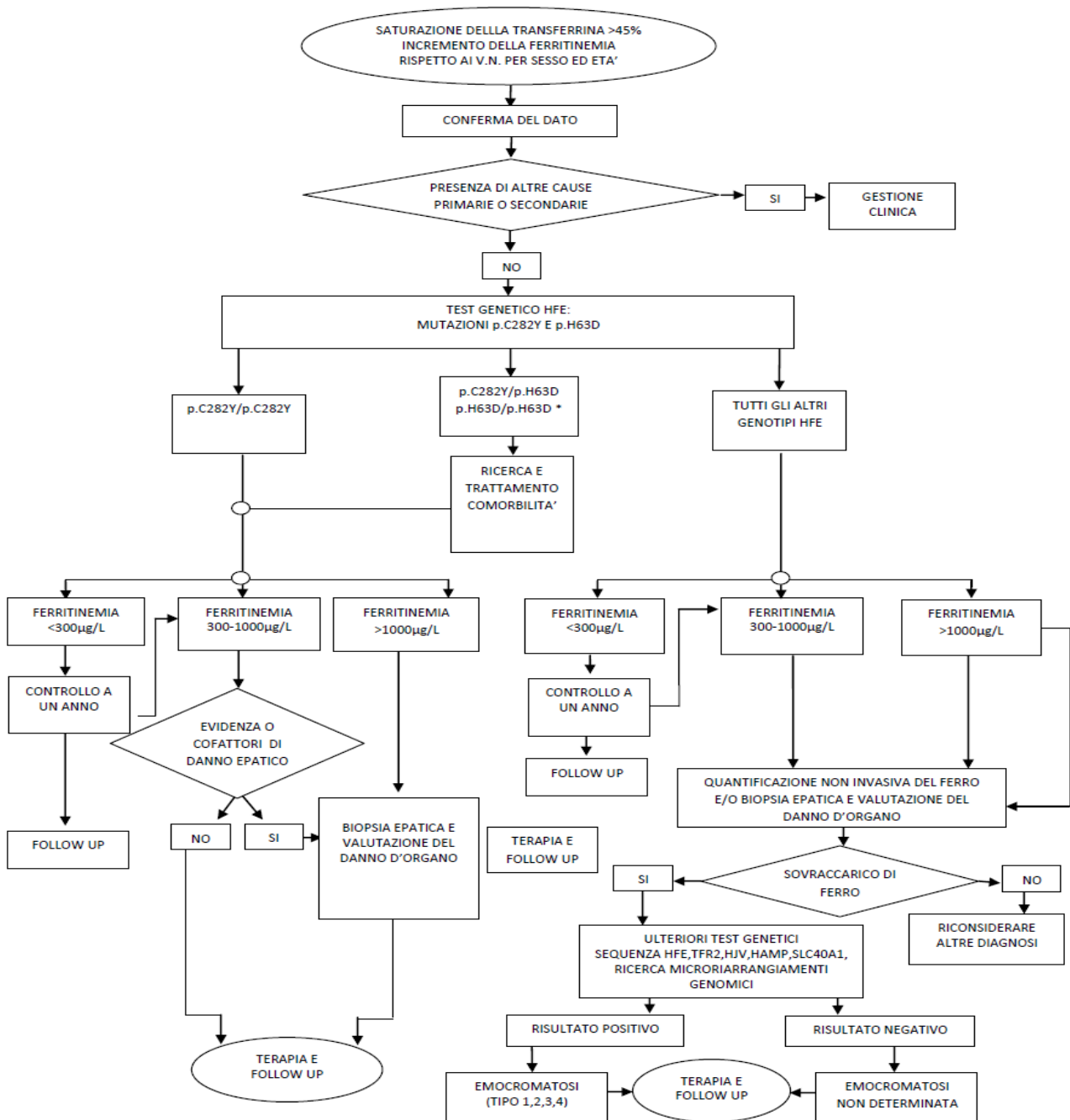


23. Gianesin B, Zefiro D, Muso M, et al. Measurement of liver iron overload: noninvasive calibration of MRI-R2\* by magnetic iron detector susceptometer. *Magn Reson Med* 2012;67:1782-1786.
24. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;122:646-651.
25. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HFE C282Y/H63D compound Heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology* 2009;50:94-101.
26. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-936.
27. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*.2009;113:4853-4855.
28. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
29. Iolascon A, De Falco L. Mutations in the gene encoding DMT1: clinical presentation and treatment. *Semin Hematol* 2009;46:358-370.
30. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009; 94:335-339.
31. Majore S, Milano F, Binni F, et al. Homozygous p.M172K mutation in the TFR2 gene in an Italian patient with type 3 hereditary hemochromatosis and early onset iron overload. *Haematologica* 2006; 91(Suppl):ECR33.
32. Mariani R, Pelucchi S, Arosio C, et al. Genetic and metabolic factors are associated with increased hepatic iron stores in a selected population of p.Cys282Tyr heterozygotes. *Blood Cells Mol Dis* 2010;44:159-163.
33. Mariani R, Pelucchi S, Perseghin P, Corengia C, Piperno A. Erythrocytapheresis plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. *Haematologica* 2005;90:717-718.
34. Mariani R, Salvioni A, Corengia C, et al. Prevalence of HFE mutations in upper Northern Italy: study of 1132 unrelated blood donors. *Dig Liver Dis* 2003 Jul;35(7):479-481.
35. McNeill A, Chinnery PF. Neuroferritinopathy: update on clinical features and pathogenesis. **Handb Clin Neurol** 2011;100:161-172.
36. Millonig G, Muckenthaler MU, Mueller S. Hyperferritinaemia–cataract syndrome: Worldwide mutations and phenotype of an increasingly diagnosed genetic disorder. *Hum Genomics* 2010; 4:250-262.
37. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al.. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627-633.
38. Mura C, Raguenes O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-2505.
39. Pelucchi S, Mariani R, Bertola F, Arosio C, Piperno A. Homozygous deletion of HFE: the Sardinian hemochromatosis? *Blood* 2009; 113:3886.
40. Phatak PD, Ryan DH, Cappuccio J, Oakes D, et al. Prevalence and penetrance of HFE mutations in 4865 unselected primarycare patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:41-47.
41. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* 2007;46:1291-1301.
42. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2010;139:393-408.
43. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004;39:21-29.

44. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, et al. *Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. Gastroenterology* 1998; 114:996-1002.
45. Regione Lombardia, Sanità-Rete regionale per la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M.18 maggio 2001, n.279. *Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Emocromatosi Ereditaria.*
46. Ricerca BM, Radio FC, De Marinis L. *Natural history of TFR2-related hereditary hemochromatosis in a 47-yr-old Italian patient. Eur J Haematol* 2009; 83:494-496.
47. Salvioni A, Mariani R, Oberkanins C, et al. *Prevalence of C282Y and E168X HFE mutations in an Italian population of Northern European ancestry. Haematologica* 2003;88:250-255.
48. Sheth S. *SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. Pediatr Radiol* 2003;33:373-377.
49. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. *Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood.*2005;105:855-861.
50. Thurlow V, Vadher B, Bomford A, et al. *Two novel mutations in the L ferritin coding sequence associated with benign hyperferritinaemia unmasked by glycosylated ferritin assay. Ann Clin Biochem* 2012;49: 302-305.
51. Velati C, Marliani E, Rigamonti D, et al. *Mutations of the hemochromatosis gene in Italian candidate blood donors with increased transferrin saturation. Hematol J* 2003;436-440.

**Allegato I**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEI PAZIENTI CON INCREMENTO DEI VALORI DELLA PERCENTUALE DELLA TRANSFERRINA E DELLA FERRITINEMIA**

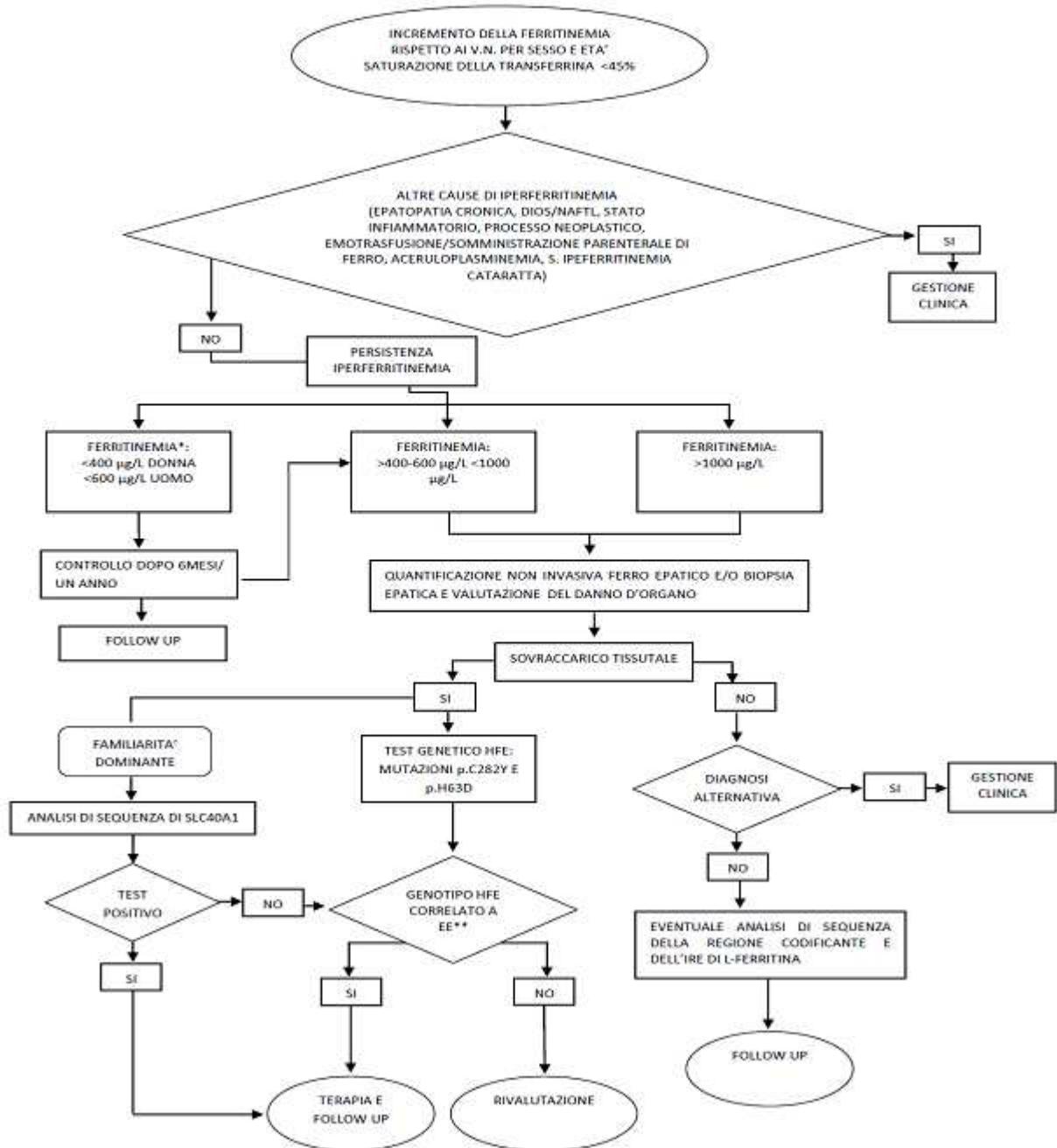


\*Entrambi i genotipi, in particolare l'omozigosi p.H63D, mostrano bassa penetranza ed espressività per cui il loro riscontro deve essere sempre valutato con senso critico.

Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria.

**Allegato II**

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI PAZIENTI CON IPERFERRITINEMIA E SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA NORMALE**



\*I valori di ferritinemia al di sopra dei quali è opportuno procedere ad ulteriori approfondimenti sono stati proposti sulla base dell'esperienza clinica per cui necessitano di validazione.

\*\*I genotipi p.C282Y/p.H63D, p.H63D/p.H63D ed alcune condizioni di eterozigosi composta tra mutazioni comuni e mutazioni lievi rare (es.p.S65C) possono determinare un quadro biumorale caratterizzato da iperferritinemia e normale percentuale di ST.

Da Regione Lombardia, PDTA relativo a: Emocromatosi Ereditaria.