

Rete regionale per la prevenzione, 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

**(malattie afferenti al gruppo dei difetti congeniti del metabolismo e del trasporto del ferro) **

Codice di esenzione RCG100

Definizione

Le alterazioni congenite del metabolismo del ferro sono malattie caratterizzate da alterazioni primarie dei meccanismi di regolazione dell'omeostasi del ferro (Appendice I).

Il gruppo dei "difetti congeniti del metabolismo e del trasporto del ferro" (codice di esenzione RCG100) comprende le seguenti condizioni: "emocromatosi ereditaria" e "sindrome iperferritinemia-cataratta congenita" (vedi PDTA dedicato). Per quanto concerne la diagnosi di "emocromatosi ereditaria" si propone un adeguamento nosologico in base ai criteri OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) aggiungendo la specifica "tipo 1, tipo 2, tipo 3, tipo 4 e non determinata". La voce "emocromatosi non determinata" è da applicare ai casi con fenotipo emocromatosico per i quali non è definibile il difetto genetico (vedi più avanti).

Infine è stata proposta l'introduzione di entità nosologiche di recente identificazione:

- a. Deficit di DMT1 (anemia microcitica con sovraccarico di ferro)
- b. IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)
- c. Iperferritinemia benigna da mutazioni del gene della L-ferritina
- d. Neuroferritinopatie

Il presente PDTA è destinato alla definizione dei criteri diagnostici e terapeutici delle varie forme di emocromatosi ereditaria.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

I test di base per poter accedere all'uso del codice R99 debbono essere: saturazione della transferrina e ferritina elevati. Questo criterio esclude alcuni casi di deficit di ferroportina di tipo A, caratterizzati da sola iperferritinemia, che richiedono considerazioni a parte.

E' stato concordato di usare il codice R99 per l'esecuzione del test genetico nel soggetto che si presenti con una saturazione della transferrina stabilmente maggiore o uguale a 45% confermata almeno in

due prelievi e associata ad un valore di ferritina superiore al dato atteso in base ad età e sesso. In tutti i casi è necessario escludere le altre cause che possono essere responsabili per sé delle alterazioni degli indici del ferro (forme di sovraccarico di ferro secondario - Appendice II) o incrementi aspecifici degli indici del ferro, in particolare della ferritina (Appendice III). All'interno delle forme di accumulo di ferro localizzato, solo le forme a sede epatica sono caratterizzate da alterazioni degli indici del ferro.

Saturazione della transferrina

È stato concordato di utilizzare la seguente formula per il calcolo: sideremia (mcg/dl)/[transferrina (come proteina: mg/dl)X1.42 (fattore di correzione)]. Nei rari casi in cui i laboratori misurino direttamente la capacità ferro-legante (CFL o TIBC), il calcolo della saturazione della transferrina si limita ad un semplice rapporto: sideremia (mcg/dl)/CFL (mcg/dl).

Ferritina

Per la ferritina il punto è più delicato perché:

- a. la ferritina è un indicatore non specifico di sovraccarico di ferro e quindi deve essere interpretato insieme ad altri indicatori, in particolare quelli infiammatori e di danno epatico
- b. esiste una certa variabilità nei diversi laboratori.

In Appendice IV sono riportati i valori limite di normalità definiti in base a studi epidemiologici.

Questi criteri vanno assunti con buon senso e buona conoscenza delle condizioni che possono indurre incrementi transitori e aspecifici della ferritina e che comprendono in particolare gli stati infiammatori, l'abuso alcolico, l'epatite cronica virale, la steatosi e la steatopatie non alcolica o la presenza di componenti della sindrome metabolica, per citare le più comuni (*Deugnier Y et al., 2008; Aguilar-Martinez P et al., 2005; Fargion S et al., 2001*). Non c'è indicazione ad eseguire il test genetico sotto i 18 anni di età fatta eccezione per i casi ad esordio precoce (emocromatosi giovanile) o in cui si ritenga che esso possa avere una reale utilità nella pratica clinica attraverso adeguato counselling. Non c'è indicazione ad eseguire il test genetico pre-natale.

È quindi essenziale prima di procedere al test genetico, un'attenta valutazione anamnestica e laboratoristica del caso indice (*Bryant J et al., 2008*). Nel caso di epatopatie croniche è frequente l'esistenza di un sovraccarico di ferro di entità generalmente da lieve a moderata (vedi Appendice II), che per essere valutato con certezza richiede la misurazione del ferro epatico mediante biopsia epatica o con tecniche non invasive (risonanza magnetica quantitativa) in quanto in questi casi i metodi biochimici tendono a sovrastimare il sovraccarico. È comunque consigliabile un controllo degli indici del ferro dopo astensione assoluta dagli alcolici per almeno tre mesi e, nel caso esistano degli indici metabolici alterati (glicemia, ipertrigliceridemia, obesità in particolare), dopo il ripristino dell'equilibrio metabolico e dopo calo ponderale (*Riva A et al., 2008*). In Appendice III sono riportate le varie cause di iperferritinemia isolata (con saturazione della transferrina normale) con o senza sovraccarico di ferro.

Test genetico

Il codice R99 è applicabile alla richiesta delle analisi genetiche necessarie per completare la diagnosi. La prima richiesta di analisi genetica è la ricerca delle 2 mutazioni C282Y e H63D del gene HFE che spiegano nel nord Italia il 75% dei casi di emocromatosi (*Piperno A et al., 1998*). L'omozigosi C282Y è il genotipo più frequente. Gli altri genotipi considerati a rischio sono lo stato di eterozigosi composta

C282Y/H63D e l'omozigosi H63D. Tuttavia, questi ultimi genotipi hanno una penetranza e un'espressione bassa e spesso si associano ad altre condizioni che possono facilitare la comparsa del sovraccarico di ferro che, comunque, è spesso di moderata entità (*Adams P et al., 2000; Clark P et al., 2010; King C et al. 2006*). E' opportuno pertanto che venga valutata con attenzione la coesistenza di questi fattori per fornire al paziente una terapia adeguata e non esclusivamente rivolta alla rimozione del ferro in eccesso. In Appendice V sono riportate in dettaglio alcune considerazioni sull'interpretazione del test genetico.

Nel caso l'analisi del gene HFE risulti negativa (vedi paragrafo successivo) si deve procedere all'esecuzione di ulteriori indagini volte alla più accurata caratterizzazione del fenotipo e del genotipo: a. dimostrazione di un sovraccarico di ferro tissutale compatibile con la diagnosi di forme di emocromatosi non-HFE e b. analisi genetica-molecolare volte a definire la diagnosi delle forme più rare di "emocromatosi" (mutazioni rare di HFE e mutazioni di HAMP, HJV, TfR2 o SLC40A1 mediante sequenziamento genico).

I Centri attualmente in grado di eseguire tali indagini molecolari a scopo diagnostico sono quelli di Milano (IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico) e Monza (A.O. Ospedale S. Gerardo). A tali centri dovranno essere riferiti i casi sospetti (si vedano anche le flow-chart diagnostiche in Appendice VI e VII).

Criteria per stabilire l'applicabilità del codice R99 per le forme di emocromatosi non-HFE

Per negatività dell'analisi del gene HFE si intende: genotipo wild-type, eterozigosi C282Y o H63D. Nessuna delle condizioni sopra menzionate può giustificare la presenza di uno stato di sovraccarico di ferro e quindi vanno eseguite altre indagini (vedi Appendice V). Uno stato di eterozigosi C282Y in presenza di una saturazione della transferrina elevata può suggerire l'esistenza di eterozigosi composta con una mutazione rara di HFE (*Mariani R et al., 2010*). L'esordio precoce e la presenza di disaturazione della transferrina elevata (>80%) sono criteri utili per procedere all'analisi delle mutazioni rare di HFE, TfR2, HAMP o HJV 3 (*Mariani R et al., 2010; Camaschella C, 2005; De Gobbi M et al., 2002; Pelucchi S et al., 2009*). Invece la presenza di familiarità dominante è il criterio principale per procedere all'analisi di SLC40A1 (ferroportina) (*Pelucchi S et al., 2008*).

In caso di sospetta emocromatosi non-HFE tali accertamenti genetici sono proponibili solo dopo aver accertato con accuratezza la presenza di sovraccarico di ferro a livello tissutale e chiaramente escluso altre cause di accumulo di ferro (vedi Appendice II).

La biopsia epatica o la risonanza magnetica (RM) quantitativa del ferro epatico possono essere utilizzate in alternativa qualora i valori di ferritina siano inferiori a 1000 mcg/L, mentre per valori superiori la biopsia rimane l'indagine prioritaria per il rischio di danno epatico che va pertanto accertato (*Deugnier Y et al., 2008; Fischer R et al., 2009; Gandon Y et al., 2004*). La biopsia epatica ha anche il vantaggio di definire la distribuzione del ferro intraepatico sia lobulare che cellulare e può dare quindi informazioni utili sull'eziopatogenesi del sovraccarico di ferro (*Riva A et al., 2008; Deugnier Y et al., 1992*).

Per quanto riguarda la RM quantitativa, essa è attualmente disponibile presso l'AO S. Gerardo di Monza, l'A.O. Niguarda, l'IRCCS S. Raffaele di Milano e l'A.O. Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Il gruppo di lavoro auspica che si realizzino le condizioni per favorire lo sviluppo di tale metodologia diagnostica. In questi casi è stato concordato che nel caso di emocromatosi ereditaria non-HFE il codice R99 possa essere applicabile alla RM quantitativa del ferro epatico. Data la complessità e il costo delle analisi genetica-molecolari è opportuno che casi sospetti per emocromatosi non-HFE vengano indirizzati per una valutazione clinica e genetica presso i centri in grado di svolgere pienamente tali indagini.

Emocromatosi tipo 4 (deficit di ferroportina o ferroportinopatia)

Questa forma di emocromatosi si differenzia dalle altre sia per le modalità di presentazione che per le modalità di trasmissione. Di fatto è l'unica forma di emocromatosi a trasmissione dominante, causata da mutazioni del gene della ferroportina (SLC40A1) ed è spesso caratterizzata dalla presenza di un'iperferritinemia con saturazione della transferrina normale. Esistono due forme di emocromatosi di tipo 4 (Pelucchi S et al., 2008; Pietrangelo A, 2004).

La forma più comune (4A) è caratterizzata da un'iperferritinemia precoce con saturazione della transferrina normale o ridotta e talvolta si associa ad una lieve anemia o ad intolleranza alla salassoterapia. Essa è dovuta a mutazioni che causano una ridotta espressione della ferroportina sulla membrana cellulare dei macrofagi, un minor rilascio di ferro nel sangue e un accumulo di ferro prevalente nei macrofagi. Ciò induce, come tentativo di compenso, un aumentato assorbimento di ferro e un progressivo accumulo di ferro che va a coinvolgere anche gli epatociti e può portare nel tempo ad una saturazione della transferrina elevata.

L'altra forma (4B) è dovuta a mutazioni che alterano l'interazione tra epcidina e ferroportina. La ferroportina non viene pertanto degradata e rimane in maggior quantità sulla membrana cellulare dei macrofagi e degli enterociti aumentando di fatto sia l'assorbimento che il rilascio di ferro nel sangue. Questa forma, definita da "resistenza all'epcidina" è pertanto indistinguibile dalla forma classica di emocromatosi (saturazione della transferrina e ferritina elevate) a parte il fatto che ha una ereditarietà di tipo dominante. E' quindi evidente che la diagnosi della forma di emocromatosi tipo 4A richiede un'accurata diagnosi differenziale con tutte le altre cause (molto più frequenti) di iperferritinemia isolata (Aguilar-Martinez P et al., 2005; Fargion S et al., 2001; Bryant J et al., 2008; Riva A et al., 2008; Camaschella C et al., 2009) (vedi Appendice III). E' spesso inevitabile ricorrere alla biopsia epatica per arrivare poi alla diagnosi di tale rara forma di emocromatosi.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Emocromatosi HFE

In caso di omozigosi C282Y del gene HFE (la forma più comune di "emocromatosi ereditaria") è stata decisa l'esenzione mediante il codice RCG100 solo in caso di espressione fenotipica, cioè di presenza di sovraccarico di ferro. Anche lo stato di eterozigosi composta C282Y/H63D e l'omozigosi H63D possono essere meritevoli di esenzione qualora presentino le tipiche alterazioni biochimiche (vedi Appendice V per ulteriori dettagli). Si è discusso circa l'utilità di eseguire la RM quantitativa anche nei casi di emocromatosi HFE per definire la presenza del sovraccarico di ferro, ma vista l'assenza di bibliografia disponibile, il costo di tale procedura e la limitata disponibilità di tale indagine sul territorio, è stato deciso di basarsi sul dato biochimico: presenza di saturazione della transferrina maggiore o uguale a 45% associata a ferritina superiore al valore massimo di normalità atteso in base ad età e sesso (Appendice IV). Questo criterio è peraltro molto inferiore al valore considerato a rischio di danno (1000 mcg/L). Inoltre i pochi studi prospettici disponibili, mettono in evidenza come la tendenza all'incremento del sovraccarico di ferro nei pazienti con emocromatosi HFE riguardi solo una percentuale di pazienti.

La penetranza dello stato di omozigosi C282Y è molto variabile e fondamentalmente dipende dal criterio utilizzato per definirne la presenza, dall'età e dal sesso. L'espressione biochimica (valori elevati

disaturazione della transferrina e della ferritina) è presente in più dell'80% dei maschi adulti e delle donne in età postmenopausale, mentre un sovraccarico tissutale di ferro a rischio di danno d'organo viene calcolata attorno al 30% nei soggetti di sesso maschile e nel 5% delle donne. Molto più bassa è la penetranza degli altri genotipi a rischio (eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D). Tuttavia non esistono oggi dei criteri precisi per stabilire chi, identificato in una fase precoce di malattia, possa sviluppare un sovraccarico di ferro potenzialmente lesivo. In caso di espressione fenotipica modesta o dubbia è stata presa in considerazione l'ipotesi di utilizzare l'R99 per controlli a 12 mesi fino alla definizione della stessa.

Emocromatosi non-HFE

La diagnosi di emocromatosi non-HFE richiede la dimostrazione di un fenotipo emocromatosico che non può basarsi sul solo dato biochimico. In questi casi è necessaria la dimostrazione dell'accumulo tissutale nel fegato con tecniche non invasive, vuoi mediante biopsia epatica. Tuttavia, data la difficoltà di queste diagnosi, la biopsia epatica costituisce di fatto un elemento quasi imprescindibile nell'iter diagnostico di queste forme di emocromatosi. Opportuno e utile è lo studio familiare. È stata aggiunta la categoria generica di "Emocromatosi ereditaria non determinata" per permettere ai clinici di procedere nella certificazione di tutti quei casi confermati all'esame istologico del fegato per i quali non sia stato (ancora) possibile identificare il substrato genetico.

Emocromatosi ereditaria - Ricerca delle complicanze

Dopo la diagnosi e la consegna di esenzione RCG100 è indicato eseguire gli esami per la ricerca delle complicanze d'organo da ferro in base, soprattutto, al criterio ferritina > o 1000 mcg/L (vedi Appendice VIII).

ELEMENTI CLINICI

Non vi sono elementi clinici essenziali per la diagnosi. I sintomi e i segni (astenia, artralgie, riduzione dell'alibido o impotenza, iperpigmentazione, epatomegalia) e la familiarità, per quanto importanti da considerare, non sono specifici. La presenza di una familiarità dominante può orientare verso una forma di emocromatosi di tipo 4 (deficit di ferroportina).

DATI LABORATORISTICI

Saturazione della transferrina > 45% in almeno due esami distinti.

Ferritina sierica maggiore del valore atteso per età e sesso (Appendice IV). Nel caso di emocromatosi di tipo 4 (deficit di ferroportina) può essere presente la sola iperferritinemia.

ELEMENTI STRUMENTALI

Per l'emocromatosi HFE con valori di ferritina 1000 mcg/L in assenza di altre cause di danno epatico (introito alcolico elevato, epatiti virali croniche, altre forme rare, ...) o di ipertransaminasemia, non c'è obbligo di ulteriori accertamenti strumentali (vedi Appendice VIII). Nel caso di ipertransaminasemia o di altre cause di danno epatico, deve essere valutata l'indicazione alla biopsia epatica. Nell'emocromatosi HFE con valori di ferritina >1000 mcg/L c'è l'indicazione all'esecuzione della biopsia epatica per escludere la presenza

difibrosi/cirrosi epatica. In questi casi è necessario procedere alle indagini necessarie per stabilire la presenza delle altre complicanze ferro-correlate (vedi Appendice VIII).

Nelle forme di emocromatosi non-HFE è essenziale la dimostrazione di un sovraccarico di ferro mediante tecniche non invasive (RM quantitativa) e/o mediante biopsia epatica.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Analisi delle due mutazioni principali del gene HFE: presenza di uno stato di omozigosi C282Y o eterozigosi composta C282Y/H63D. Qualche riserva nel considerare emocromatosi gli stati omozigosi H63D (Appendice V).

Nelle forme di emocromatosi non-HFE, la conferma richiede l'esecuzione dell'analisi di sequenza degli altri geni responsabili di forme di emocromatosi (Appendice I). Tuttavia esistono rari casi di sovraccarico di ferro non altrimenti spiegato che non presentano mutazioni a carico dei geni summenzionati. In questi pazienti selezionati è possibile porre diagnosi di "emocromatosi non determinata".

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

A parte i casi in cui essa costituisce elemento diagnostico essenziale (vedi indagini strumentali nell'emocromatosi non-HFE) la misurazione non invasiva del ferro epatico mediante RM quantitativa può essere un elemento clinicamente utile.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Emocromatosi

Le complicanze, qualora conseguenti all'accumulo di ferro (vedi Appendice 6), non richiedono certificazione aggiuntiva. Diverso il discorso qualora l'emocromatosi si associ a co-patologie (per es. epatite cronica virale) che si ritengono concausa della complicanza in oggetto (per es. cirrosi epatica).

Sindrome iperferritinemia-cataratta

La cataratta è l'unica complicanza della patologia e non va certificata.

Criteri Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*

3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

La salassoterapia è la terapia di elezione. Essa prevede una fase di induzione che deve condurre allaferrodeplezione ed una di mantenimento.

La decisione per definire l'inizio e la fine della terapia si basa attualmente sul valore di ferritina. Non esistono dati per stabilire con precisione un valore che definisca quando sia opportuno iniziare la terapia (European Association for the study of the liver - EASL, 2010). Una concentrazione di ferritina ≥ 300 mcg/L può essere un livello adeguato per iniziare la terapia. Nell'emocromatosi, tale valore indica con un'elevata probabilità la presenza di un sovraccarico di ferro tissutale ed è un valore ampiamente al di sotto della soglia di tossicità ferro-correlata. Al di sotto di 300 mcg/L è utile un controllo annuale dello stato del ferro. Tuttavia, proprio per la mancanza di un valore soglia definito, lo specialista può considerare l'opportunità di iniziare la terapia anche per valori inferiori.

Il salasso deve essere di 450 ml nell'uomo e 400 ml nella donna, salvo situazioni particolari (persone particolarmente minute), in cui si può ridurre leggermente il volume rimosso. Si sconsigliano tuttavia salassi di piccole dimensioni perché stimolano l'eritropoiesi e l'assorbimento di ferro, riducendo di fatto l'efficacia della terapia.

La frequenza è generalmente settimanale, ma può essere individualizzata a seconda dell'entità del sovraccarico di ferro. Una terapia inutilmente intensiva può indurre sintomi di malessere o anemia riducendo la compliance del paziente verso la terapia.

La ferrodeplezione si intende raggiunta per valori di ferritina attorno ai 50 mcg/L. Per quanto possa essere auspicabile mantenere la percentuale di saturazione della transferrina al di sotto del 50%, non vi sono dati che obblighino al raggiungimento di tale obiettivo. Non si ritiene più necessario indurre livelli più bassi né tantomeno uno stato di anemia lieve, poiché dati recenti indicano che una terapia troppo intensiva determina una severa, ulteriore inibizione nella produzione di epacina con il risultato di incrementare ulteriormente l'assorbimento intestinale di ferro (Piperno A. et al., 2007).

Una volta raggiunta la ferrodeplezione è indicato proseguire con salassi di mantenimento con una frequenza che va individualizzata con l'obiettivo di mantenere livelli di ferritina tra i 50 e i 100 mcg/L. In genere la frequenza è compresa tra i 3-6 salassi all'anno.

Può essere auspicato che l'esecuzione della terapia di mantenimento possa avvenire c/o un Centro Trasfusionale e che il sangue (fatti salvi i criteri di esigibilità) possa essere utilizzato per le donazioni. Tale possibilità è al momento una scelta del singolo Centro Trasfusionale, ma è auspicabile che si giunga ad un comportamento omogeneo sul territorio regionale (e in futuro su quello nazionale). È analogamente auspicabile che, per i casi di emocromatosi con bassa espressione per i quali non vi sia (ancora) indicazione alla salassoterapia, si possa inserire, almeno in termini di opzione, la possibilità di diventare donatore.

Con l'avanzare dell'età (dopo i 70 anni) va verificata la reale utilità del salasso per mantenere la ferrodeplezione in quanto spesso si ha una riduzione dell'assorbimento di ferro intestinale e anche sospendendo la terapia il sovraccarico di ferro non si ripresenta.

L'eritrocitoferesi, in combinazione con la somministrazione di eritropoietina ricombinante, deve essere considerata solo in casi molto selezionati perché molto più costosa e complessa (Mariani R et al., 2005).

La terapia ferrochelante è un'opzione considerabile in caso di co-patologie come anemia o cardiopatia ferrea non-ferro correlata, impossibilità di reperire venoso o intolleranza all'ago. In commercio sono disponibili tre criteri terapeutici: desferrioxamina (Desferal) per via parenterale, deferiprone (Ferriprox) e deferasirox (Exjade) per via orale. Solo la desferrioxamina, in prima istanza, e deferiprone, in caso di controindicazione o inadeguatezza della desferrioxamina, possono al momento essere utilizzabili nell'emocromatosi. Per il deferasirox, non c'è ancora l'autorizzazione. I dosaggi sono generalmente di 20-30 mg/kg per 5-7 giorni alla settimana per la desferrioxamina, 75 mg/kg/die per il deferiprone. La desferrioxamina deve essere utilizzata per via sottocutanea mediante infusore (8-10 ore al giorno) oppure, in alternativa, in boli sottocute (1g diluito a 10 ml per due volte al dì) (Franchini M et al., 2004). Per quanto riguarda il deferasirox è appena giunto al termine lo studio di fase I/II (Phatak P et al., 2010). Il dosaggio dei chelanti deve essere modificato in funzione dei valori di ferritina per evitare lo sviluppo di eventi avversi, che vanno monitorati con regolarità come accade nella talassemia (Porter JB et al., 2002).

Terapie delle complicanze

In caso di complicanze d'organo si concorda di valutare con gli specifici specialisti gli approfondimenti diagnostici e le terapie più indicate.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Desferrioxamina	<p>Infusione sc mediante microinfusore 8-10 ore: 20-30 mg/kg .</p> <p>Bolo sc: 2 fl (1g) diluiti a 10 ml in 10 minuti per due volte/die .</p> <p>Entrambe le terapie per 5-7 giorni alla settimana.</p>	<p>Impossibilità ad eseguire salassoterapia: gravi complicanze a carico del fegato e del cuore; coesistenza di anemie ereditarie o acquisite; assenza di reperire venoso adeguato; intolleranza al salasso.</p> <p>Attenzione ad eventi avversi: reazioni allergiche e infezioni cutanee; ipoacusia che richiede controlli annuali ORL e audiometria; cataratta che richiede controlli oculistici (lenti e fundus oculi); osteopatia (controlli Mineralometria Ossea Computerizzata - MOC).</p>	Valori di ferritina attorno ai 100 mcg/L

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Deferiprone	75 mg/kg/die in tre somministrazioni. L'efficacia può essere valutata misurando la sideruria delle 24 ore.	Impossibilità ad eseguire salassoterapia: gravi complicanze a carico del fegato, cuore; coesistenza di anemie ereditarie o acquisite; assenza di repere venoso adeguato; intolleranza al salasso + intolleranza alla deferoxamina o sua inadeguatezza. Attenzione alla neutropenia che richiede monitoraggio ogni 7/15 gg dell'emocromo.	
Deferasirox	In genere è sufficiente un dosaggio pari a 7-14 mg/kg/die.	Impossibilità ad eseguire salassoterapia: gravi complicanze a carico del fegato, cuore; coesistenza di anemie ereditarie o acquisite; assenza di repere venoso adeguato; intolleranza al salasso + intolleranza alla deferoxamina o sua inadeguatezza. Attenzione agli indici di funzione renale ed epatica mensili.	

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento	Indicazioni
Emocromatosi: in funzione della complicanza: articolare, epatica, cardiaca, ecc..	Severe complicanze d'organo.
Sindrome iperferritinemia-cataratta: rimozione di cataratta.	Deficit visivo.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Tipo di Intervento

Fisioterapico.

Psicologico,
Logopedico,
Fisioterapico,
Psicomotorio.

Indicazioni

Artropatia emocromatosica.

In funzione del quadro clinico.

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta) solo in casi di malattia conclamata.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020
- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

La tempistica dei controlli varia in base alla gravità clinica, da una volta ogni 4-6 mesi nelle forme complicate ad una volta all'anno nelle forme non complicate.

Esame/Procedura

Indicazioni

EMOCROMATOSI:

Visita medica ed esami ematochimici

Ogni 4-12 mesi.

Ecografia addome superiore

Ogni 6 mesi nei pazienti con fibrosi severa 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.

Fibroelastografia epatica (Fibroscan)

Utilità da definirsi (monitoraggio della fibrosi epatica).

Ecocardiografia

Ogni 12-24 mesi nei pazienti con cardiopatia emocromatosica.

Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC)

Ogni 12-24 mesi nei pazienti con osteoporosi.

Radiografia (Rx) e/o Risonanza Magnetica (RM) scheletrica

In funzione dell'evoluzione clinica dell'artropatia.

SINDROME IPERFERRITINEMIA - CATARATTA:

Visita oculistica

Definita dallo specialista in funzione della gravità della cataratta.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica

Indicazioni

EMOCROMATOSI:

Cardiologo
Endocrinologo
Reumatologo
Epatologo
Altri specialisti

In funzione del quadro clinico.

SINDROME IPERFERRITINEMIA - CATARATTA:

Oculista

Definita dallo specialista in funzione della gravità della cataratta.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

EMOCROMATOSI

Saturazione della transferrina
Ferritina
Analisi genetica
Complicanze

SINDROME IPERFERRITINEMIA - CATARATTA

Ferritina
Presenza e gravità della cataratta

Dati legati al singolo controllo clinico

EMOCROMATOSI

Ferritina

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

Ferritina sierica - indice di efficacia di rimozione del ferro

Indici di funzione epatica - indici di efficacia terapeutica sul danno epatico ferro-correlato (se presente)

Indici di funzione cardiaca (ecocardiografia) - indice di efficacia terapeutica del danno cardiaco ferrocorrelato (se presente)

Altri indicatori (glicemia e Hb-glicata; testosterone, funzione tiroidea; MOC) sono indicatori di

efficaciaterapeutica nei casi in cui siano presenti le specifiche complicanze.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)

[Europee](#)  .

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

Appendice Appendice 1

MALATTIE DA INCLUDERE NEL GRUPPO DELLE ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO (Brissot P. et al., NatRevDisPrimers 2018; Piperno A. et al, TranslGastroenterolHepatol 2020; Girelli D. et al., Br JHaematol 2001; Thurlow V. et al., AnnClinBioch. 2012; Levi S. et al., Pharmaceuticals 2019; Iolascon A. et al., Haematologica 2009; Finberg KE et al., Nat Genet 2008)

1. Emocromatosi Ereditaria	Gene implicato	Prodotto genico	Modalità trasmissione	Età d'esordio
Tipo 1	HFE, 6p21.3	HFE	AR	3-5° decade
Tipo 2 A	HJV, 1q21	Emoiuvulina	AR	2-3° decade
Tipo 2 B	HAMP, 19q13.1	Epcidina	AR	2-3° decade
Tipo 3	TfR2, 7q22	TfR2	AR	2-5° decade
Tipo 4	SLC40A1, 2q32	Ferroportina (pmutation)	AD	4-5° decade
Emocromatosi non determinata	-	-	-	-
2. Deficit di ferroportina (Ferroportindisease)	SLC40A1, 2q32	Ferroportina (pmutation)	AD	4-5° decade
2. Iperferritinemia-cataratta ereditaria	L-ferritina (regione IRE)	-	AD	1-5° decade
3. Iperferritinemia benigna	L-ferritina Altri geni?	ferritina	AD	?
4. Neuroferritinopatie	L-ferritina	ferritina	AD	4-6° decade
5. Deficit di DMT1	DMT1	DMT1	AR	1-2° decade
6. Ironrefractoryirondeficiency anemia (IRIDA)	TPRSS6	Matrintase 2	AR	1-5° decade

Appendice Appendice 2

CLASSIFICAZIONE DEL SOVRACCARICO DI FERRO (Deugnier YM et al., J Hepatol 2008; Piperno A. et al. TranslGastroenterolHepatol 2020; Adams et al 2018; Porto et al. 2016)

FORME SISTEMICHE	FORME LOCALIZZATE
Sovraccarico primario (genetico): <ul style="list-style-type: none">- emocromatosi tipo 1,2A/2B,3,4- deficit di ferroportina Associato ad anemia: <ul style="list-style-type: none">- atransferrinemia- aceruloplasminemia- deficit di DMT1	Epatiche: <ul style="list-style-type: none">- epatopatie croniche (alcoliche, virali, metaboliche, autoimmuni)- porfiria cutanea tarda (RCG110)- Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS)/Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)
Sovraccarico secondario (acquisito): <ul style="list-style-type: none">- terapia marziale parenterale inappropriata- end-stage liver disease Associato o secondario ad anemia: <ul style="list-style-type: none">- trasfusione dipendente- sindromi Beta-talassemie- anemie diseritropoietiche congenite (RDG010)- anemie sideroblastiche ereditarie (RDG010) e acquisite- sindromi mielodisplastiche (RDG050)- anemie emolitiche (sporadicamente)	Cerebrali: <ul style="list-style-type: none">- Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) disorders- atassia di Friedreich (RFG040)
Condizioni a genesi varia: <ul style="list-style-type: none">- emocromatosi neonatale (Gestational Allo immune Liver Disease - GALD, NH-GALD)- sovraccarico Africano (Bantu)	Altre sedi: <ul style="list-style-type: none">- siderosi polmonare (esposizione a fumi; emosiderosi polmonare)- siderosi renale- siderosi superficiale del sistema nervoso centrale (emorragie subaracnoidee recidivanti)

Appendice Appendice 3

VALORI LIMITE DI NORMALITA' DELLA FERRITINA SIERICA (in relazione all'età e al sesso dell'individuo)
(Milman N. et al., Int J Hematol 1996; Milman N. et al., Ann Hematol 2000; Pedersen P. et al., Ann Hematol 2009)

ETA'	MASCHI	FEMMINE
Bambini età fino a 10 anni	Fino a 55 mcg/L	Fino a 100 mcg/L
Ragazzi età 10-19 anni	Fino a 125 mcg/L	Fino a 125 mcg/L
Adulti fino a 50 anni	Fino a 400 mcg/L	Fino a 150 mcg/L
Adulti oltre i 50 anni	Fino a 400 mcg/L	Fino a 250 mcg/L

Appendice Appendice 4

CAUSE DI IPERFERRITINEMIA ISOLATA CON O SENZA SOVRACCARICO DI FERRO (Piperno A. et al., TranslGastroenterolHepatol 2020; Aguilar-Martinez P. et al., Am J Gastroenterol 2005; Camaschella C. et al., Haematologica 2009; Mendler MH et al., Gastroenterology 1999; Thurlow V. et al., AnnClinBioch. 2012; Adams PC et al., J Hepatol 2011; Riva A. et al., World J Gastroenterol 2008; Valenti L. et al., World J Gastroenterol 2012; Girelli D. et al., Br JHaematol 2001)

CAUSE	COMMENTI
Stati infettivi, infiammatori acuti e cronici	La ferritina è una proteina di "fase acuta". Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Neoplasie	Particolarmente alti i valori di ferritina nei tumori ematologici. Sono alterati altri indici infiammatori. La sideremia e la transferrina sono ridotte.
Sindrome iperferritinemia-cataratta	Malattia autosomica dominante da alterata regolazione della sintesi di L-ferritina. E' presente una cataratta precoce (prima dei 50 anni) nel probando e, quasi sempre, nella famiglia (sono riportati rari casi sporadici); la diagnosi può essere clinica se c'è cataratta e iperferritinemia familiare ed è confermata con l'analisi di sequenza della regione IRE (Iron Responsive Element) nella regione 5'UTR del gene della L-ferritina.
Abuso alcolico	L'alcool stimola la sintesi di ferritina e danneggia le cellule epatiche. E' utile ricontrollare i valori dopo periodo di astensione.
Necrosi tissutale soprattutto epatocellulare	La necrosi libera la ferritina contenuta nelle cellule. Gli indici di necrosi cellulare sono alterati. La sideremia può talvolta essere elevata. Tutte le cause di epatite acuta e cronica possono causare valori di ferritina sierica elevata senza che necessariamente ciò sia associato ad un reale sovraccarico di ferro.
Epatite cronica di varia eziologia	In circa il 30-50% delle epatiti croniche (alcolica, virali, autoimmuni e metaboliche) si può riscontrare un aumento della ferritina con o senza un aumento della saturazione della transferrina. In molti casi la biopsia epatica rivela la presenza di un sovraccarico di ferro lieve-moderato a distribuzione generalmente mista (epatociti e cellule di Kupffer). In questi casi l'indicazione alla salassoterapia è dubbia a meno che l'entità dell'accumulo di ferro non sia nella soglia di potenziale tossicità (valutata mediante Risonanza Magnetica – RM - quantitativa o con la biopsia epatica se opportuna).
Iperferritinemia associata agli stati dismetabolici Dysmetabolic Iron Overload Syndrome [DIOS] Non- Alcoholic Fatty Liver Disease [NASH]	La presenza di alterazioni facenti parti della sindrome metabolica si associa frequentemente alla presenza di iperferritinemia. La presenza di sovraccarico di ferro di entità lieve-moderata è frequente e va stabilita con precisione. E' opportuno quindi mettere in atto tutte le indagini volte a definire lo stato dismetabolico (compresa la valutazione del rischio cardiovascolare associato) e a correggerlo adeguatamente prima di intraprendere una terapia per rimuovere il ferro in eccesso.

CAUSE**COMMENTI**

Deficit di ferroportina

Questa forma di emocromatosi è caratterizzata da una marcata iperferritinemia con saturazione della transferrina normale o ridotta. Il sovraccarico di ferro è prevalentemente localizzato nei macrofagi (cellule di Kupffer nel fegato). Nelle fasi più avanzate il sovraccarico di ferro può coinvolgere anche gli epatociti e la saturazione della transferrina può aumentare simulando, di fatto, la forma classica di emocromatosi.

Aceruloplasminemia (RC0120) (vedi PDTA dedicato nel sito della Rete regionale per le malattie rare: <http://malattierare.marionegri.it/content/view/123>)

Rara forma di sovraccarico di ferro sistemico che coinvolge encefalo, fegato, pancreas in particolare. Dal punto di vista biochimico è caratterizzata da iperferritinemia, saturazione della transferrina ridotta e lieve anemia microcitica.

Appendice 5

INTERPRETAZIONE DEL TEST GENETICO HFE

Omozigosi p.C282Y Questo genotipo è coerente con la diagnosi di emocromatosi di tipo 1 in presenza di alterazioni degli indici del ferro (saturazione della transferrina e ferritina elevate). Va consigliato lo studio familiare. Nel caso si identifichi nello studio familiare un soggetto omozigote p.C282Y senza espressione biochimica, egli deve essere considerato a rischio di sviluppare l'emocromatosi, ma non affetto. Questa persona non ha diritto di esenzione per la malattia, ma va consigliato un controllo degli indici del ferro sopra menzionati dopo un anno e poi con frequenza da stabilire in funzione dell'andamento. Eterozigosi composta C282Y/H63DAI meno il 5% di individui con emocromatosi di tipo 1 ha questo genotipo. In generale il sovraccarico di ferro dei soggetti con questo genotipo è meno marcato rispetto agli omozigoti p.C282Y e un numero rilevante di essi non presenta significative alterazioni anche a livello biochimico. E' relativamente frequente che alcuni di questi soggetti presentino un'iperferritinemia isolata per la compresenza di altre situazioni patologiche (in particolare gli stati dismetabolici). In questi casi è bene valutare attentamente il problema per proporre le opportune indagini diagnostiche e indirizzare il paziente verso una corretta terapia. Il soggetto con genotipo p.C282Y/p.H63D, ma senza espressione va ritenuto a rischio moderato di sviluppare l'emocromatosi. Questa persona non ha diritto di esenzione per la malattia. Si raccomanda di controllare gli indici del ferro (saturazione della transferrina e ferritina) dopo uno-due anni e poi con frequenza da stabilire in funzione dell'andamento. Omozigosi p.H63D Questo genotipo è presente in circa il 2% della popolazione generale e il suo significato rimane incerto. Si ritiene che gli omozigoti p.H63D abbiano un lieve rischio di sviluppare un sovraccarico di ferro (Brissot P. et al., *NatRevDisPrimers* 2018; Piperno A. et al., *TranslGastroenterolHepatol* 2020). Le considerazioni riportate per gli eterozigoti composti possono essere applicate anche per gli omozigoti p.H63D. Eterozigosi p.C282Y Questo genotipo non giustifica la diagnosi di emocromatosi. Circa il 25% degli eterozigoti p.C282Y può presentare indici del ferro lievemente o moderatamente aumentati. Va sempre considerato in questi casi la possibile coesistenza di altre cause di sovraccarico di ferro (vedi Appendice 2) e di altre forme di emocromatosi. In casi dubbi si consiglia una valutazione di questi pazienti presso centri di riferimento in grado di definire meglio il quadro clinico e di eseguire gli eventuali approfondimenti diagnostici. Eterozigosi p.H63D Lo stato di eterozigosi p.H63D è estremamente comune nella popolazione generale (circa il 25% in Italia). La presenza di alterazioni degli indici del ferro in questi casi deve far pensare alla presenza di altre cause di iperferritinemia isolata (vedi Appendice 2) o più raramente ad altre cause di sovraccarico di ferro o di altre forme di emocromatosi. In questi casi dubbi si consiglia una valutazione di questi pazienti presso Presidi di Rete in grado di definire meglio il quadro clinico e di eseguire gli eventuali approfondimenti diagnostici. Genotipo wild type Valgono le stesse considerazioni fatte per lo stato di eterozigosi p.H63D.

Appendice Appendice 6

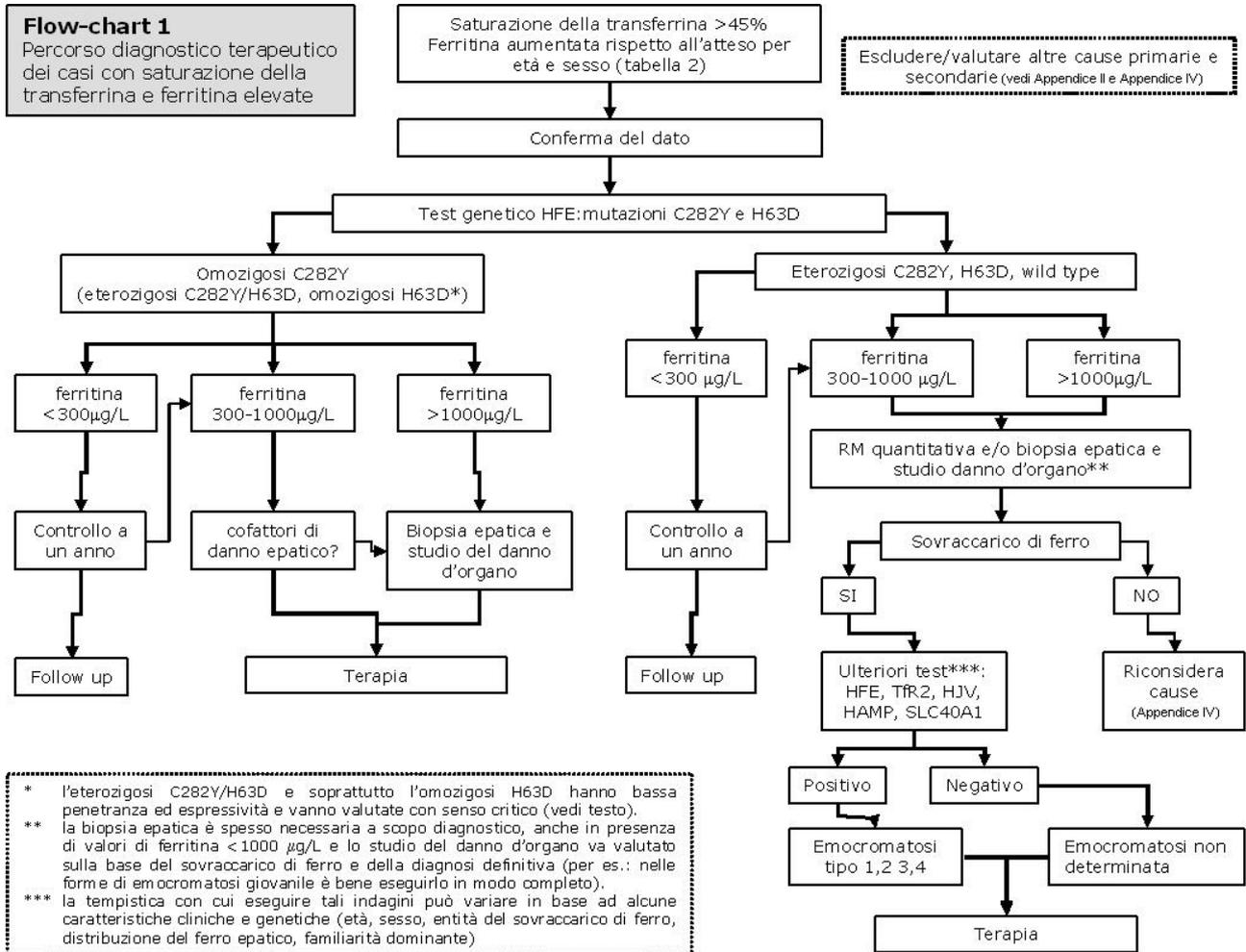
SCREENING DELLE COMPLICANZE NEI PAZIENTI AFFETTI DA EMOCROMATOSI

ORGANO	FERRITINA SIERICA < 1000 mcg/L	FERRITINA SIERICA > 1000 mcg/L
Fegato *	Esame obiettivo. Enzimi epatici. Ecografia.	Esami di funzionalità epatica. Biopsia epatica/Fibroscan.
Pancreas	Glicemia basale.	Profilo glicemico/curva da carico di glucosio. Emoglobina glicata (HbA1c). Peptide C/insulinemia ore 8-15.
Cuore	Dato anamnestico. Esame obiettivo. Elettrocardiogramma (ECG).	Ecocardiografia. ECG dinamico.
Asse ipofisi-gonadi	Dato anamnestico.	Ecocardiogramma. ECG dinamico. Testosterone totale. Ormone luteinizzante (LH). Ormone follicolo stimolante (FSH).
Tiroide	Dato anamnestico.	Ecocardiogramma. ECG dinamico. Testosterone totale. Ormone luteinizzante (LH). Ormone follicolo stimolante (FSH). Tireotropina (TSH).
Apparato osteo-articolare	Dato anamnestico. Esame obiettivo. Rx distrettuale in funzione dei sintomi.	Ecocardiogramma. ECG dinamico. Testosterone totale. Ormone luteinizzante (LH). Ormone follicolo stimolante (FSH). Tireotropina (TSH). Rx mani e ginocchia + altro distretto in funzione dei sintomi + mineralometria ossea femorale e vertebrale.

* In caso di coesistenza di altre cause di danno epatico (introito alcolico elevato, epatite C o B, NAFLD, ...) e/o di alterazioni stabili degli enzimi epatici, la biopsia epatica deve essere presa in considerazione anche per valori di ferritina inferiore a 1000 mcg/L.

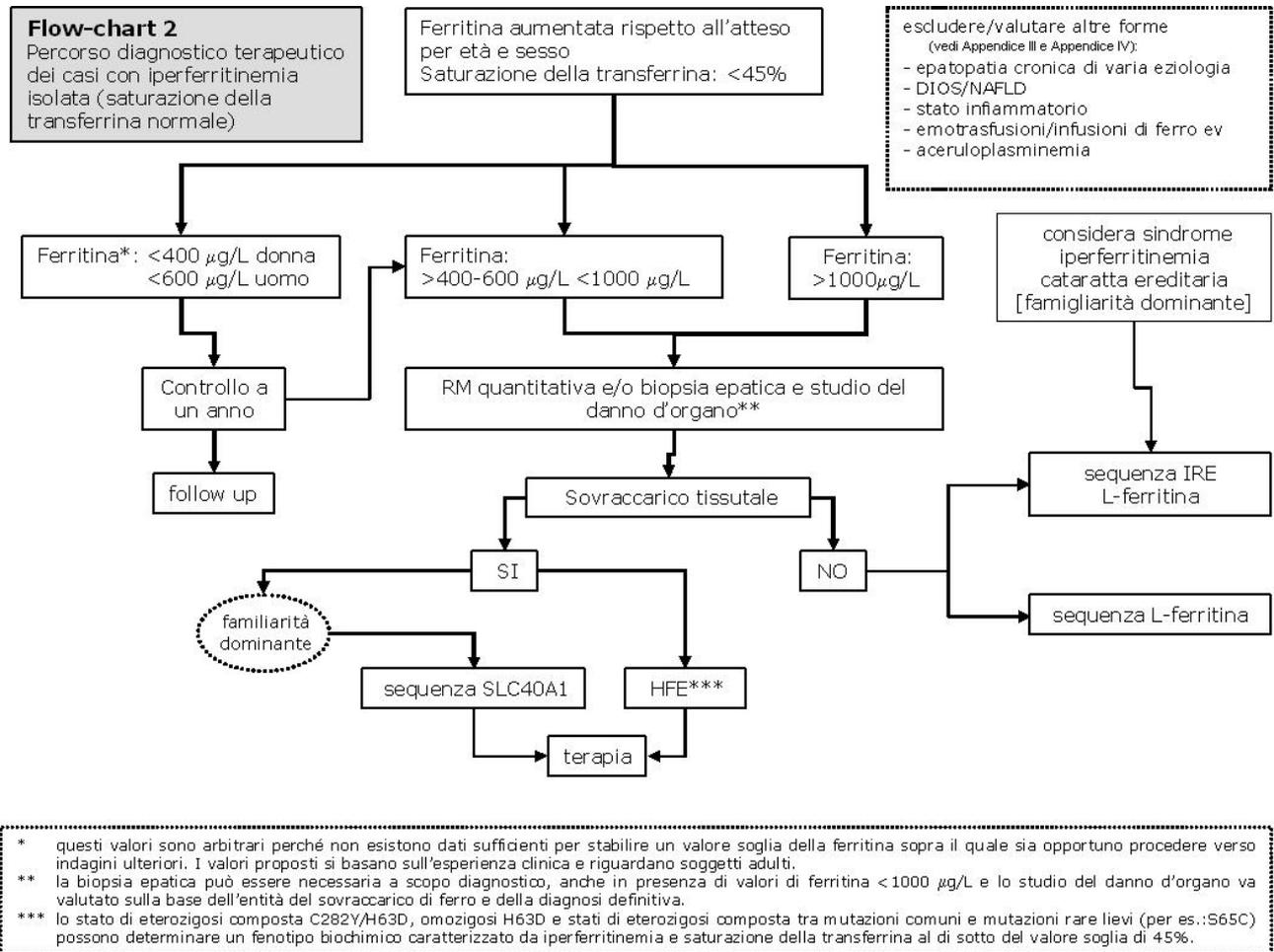
Appendice Appendice 7

FLOW-CHART DIAGNOSTICA 1 - PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEI CASI CON SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA E FERRITINA ELEVATE



Appendice Appendice 8

FLOW-CHART DIAGNOSTICA 2 - PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEI CASI CON IPERFERRITINEMIA ISOLATA (SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA NORMALE)



Bibliografia essenziale

European Association for the Study of the Liver (EASL).

EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis.

J Hepatol 2010.

Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al.

A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis.

Hepatology 2010 Nov.; 52(5):1671-779.

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 Mar 15;44(3):159-63.

Clark P, Britton LJ, Powell LW.

The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis.

Clin Biochem Rev 2010 Feb; 31(1): 3-8.

Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al.

HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Gastroenterology 2010; 138(3): 905-12.

Pedersen P, Milman N.

Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants.

Ann Hematol 2009; 88(8): 775-84.

Camaschella C, Poggiali E.

Towards explaining "unexplained hyperferritinemia".

Haematologica 2009; 94(3):307-9.

Pelucchi S, Mariani R, Bertola F, Arosio C, Piperno A.
Homozygous deletion of HFE: the Sardinian hemochromatosis?
Blood 2009; 113(16): 3886.

Fischer R, Harmatz PR.
Non-invasive assessment of tissue iron overload.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 215-21.

Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al.
Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA).
Nat Genet 2008; 40(5): 569-71.

Bryant J, Cooper K, Picot J, et al.
A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations.
J Med Genet 2008; 45(8): 513-8.

Deugnier Y, Brissot P, Loreal O.
Iron and the liver: update 2008.
J Hepatol 2008; 48 Suppl 1: S113-23.

Riva A, Trombini P, Mariani R, et al.
Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome.
World J Gastroenterol 2008; 14(30): 4745-52.

Pelucchi S, Mariani R, Salvioni A, et al.
Novel mutations of the ferroportin gene (SLC40A1): analysis of 56 consecutive patients with unexplained iron overload.
Clinical Genetics 2008; 73(2): 171-8.

Pietrangelo A.

Hemochromatosis: an endocrine liver disease.

Hepatology 2007; 46(4): 1291-301.

Piperno A, Girelli D, Nemeth E, et al.

Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related hemochromatosis.

Blood 2007; 110(12): 4096-100.

King C, Barton DE.

Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis.

BMC Med Genet 2006; 7: 81.

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(5): 1185-94.

Camaschella C.

Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders.

Blood 2005; 106(12): 3710-7.

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(5): 717-8.

Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al.

Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI.

Lancet 2004; 363(9406): 357-62.

Pietrangelo A.

Non-HFE hemochromatosis.

Hepatology 2004; 39(1): 21-9.

Franchini M, Gandini G, Veneri D, Aprili G.

Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload: an update.

Blood 2004; 103(2): 747-8.

De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, et al.

Natural history of juvenile haemochromatosis.

Br J Haematol 2002;117(4): 973-9.

Porter JB, Davis BA.

Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia.

Best Pract Res Clin Haematol 2002; 15(2): 329-68.

Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al.

Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis.

Am J Gastroenterol 2001; 96(8): 2448-55.

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(3): 485-504.

Milman N, Byg KE, Ovesen L.

Iron status in Danes 1994. II: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation.

Ann Hematol 2000; 79(11): 612-21.

Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al.

Insulin resistance-associated hepatic iron overload.

Gastroenterology 1999; 117(5): 1155-63.

Piperno A.

Classification and diagnosis of iron overload.

Haematologica 1998; 83(5): 447-55.

Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, et al.

Heterogeneity of hemochromatosis in Italy.

Gastroenterology 1998; 114(5): 996-1002.

Milman N.

Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and
Pagina 19 di
21 pregnancy.

Int J Hematol 1996; 63(2): 103-35.

Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, et al.

Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations.

Gastroenterology 1992; 102(6): 2050-9.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

03-2018

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
" Composizione Gruppo di lavoro "

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

EMOCROMATOSI EREDITARIA - RCG100

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

03-2018

<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>

Stampato il: 16/05/2024



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*