

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

IPERFERRITINEMIA ED EMOCROMATOSI

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione PATOLOGIE ERITROCITARIE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Eros Di Bona il 28/08/2025 (*prima versione*) e il 04/10/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 10/10/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1. GLOSSARIO (in ordine alfabetico).....	3
2. GRUPPO DI LAVORO.....	3
3. SCOPO E DESTINATARI	3
4. RAZIONALE	3
5. RIFERIMENTI	5
6. DIAGRAMMI DI FLUSSO DELLA LIDTR.....	6
6.1 Flow-chart per la diagnosi differenziale delle iperferritinemie	6
6.2 Flow-chart per la diagnosi di emocromatosi	7
7. LE FASI E GLI ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL PERCORSO.....	7
7.1 Accesso del paziente	7
7.2 Informazione del paziente	8
8. PERCORSO DIAGNOSTICO	8
8.1 Esami per la diagnosi differenziale delle iperferritinemie	8
8.2 Esami per la diagnosi di emocromatosi	13
8.3 Esami per la stadiazione del danno d'organo nei pazienti con emocromatosi	15
8.4 Trattamento dei pazienti con emocromatosi	16
8.5 Follow-up.....	17
8.6 Screening nei familiari.....	18
9. BIBLIOGRAFIA.....	19
10. MODALITA' DI DIFFUSIONE.....	19
11. MONITORAGGIO DELLA LIDTR: DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI.....	19
12. VERIFICHE, REVISIONI, RACCOLTA DATI	20

1. GLOSSARIO (in ordine alfabetico)

<i>Termine/sigla</i>	<i>Significato</i>
<i>AOUI</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
<i>HC</i>	Hemochromatosis
<i>LIC</i>	Liver iron content (contenuto di ferro nel fegato)
<i>NGS</i>	Next-generation sequencing
<i>RMN</i>	Risonanza magnetica nucleare
<i>TSAT</i>	Saturazione della transferrina

2. GRUPPO DI LAVORO

<i>Partecipante</i>	<i>Struttura di riferimento</i>	<i>Qualifica</i>	<i>Contatto email</i>
Fabiana Busti	UOC Medicina d'Urgenza, AOUI Verona	Dirigente Medico	fabiana.busti@univr.it
Domenico Girelli	UOC Medicina d'Urgenza, AOUI Verona	Direttore di UOC, Responsabile GdL	domenico.girelli@univr.it
Giacomo Marchi	UOC Medicina d'Urgenza, AOUI Verona	Dirigente Medico	giacomo.marchi@aovr.veneto.it

3. SCOPO E DESTINATARI

La presente LIDTR si propone di definire procedure di gestione standardizzate, condivise a livello regionale, dei percorsi diagnostici e terapeutici delle iperferritinemie e dell'emocromatosi, in linea con le più recenti linee guida/raccomandazioni nazionali ed internazionali, in un'ottica di organizzazione in rete dell'assistenza ematologica nella Regione Veneto.

Le procedure incluse nella LIDTR sono rivolte: ai medici specialisti Ematologi; ai coordinatori infermieristici e agli infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, ai Servizi di Ematologia integrati nelle Unità Operative (UO) di Oncologia Medica, di Geriatria, di Medicina Interna e/o di Medicina Generale della Regione Veneto; ai biologi/medici laboratoristi responsabili della diagnostica riguardante le iperferritinemie e l'emocromatosi presso tali strutture.

4. RAZIONALE

L'iperferritinemia rappresenta una condizione di frequente riscontro nella pratica clinica (1,2), sovente identificata in modo occasionale durante indagini ematochimiche di routine. Tuttavia, solo una minoranza dei casi di iperferritinemia riflette un effettivo accumulo di ferro patologico, mentre nella maggior parte dei casi si tratta di un epifenomeno associato a condizioni infiammatorie, epatopatie croniche, sindrome metabolica, neoplasie o abuso alcolico. Una corretta identificazione dei pazienti affetti da emocromatosi o altre forme genetiche di sovraccarico marziale è cruciale per

avviare precocemente il trattamento, evitare danni d'organo irreversibili e ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie.

L'emocromatosi HFE-correlata è la forma più comune di sovraccarico marziale genetico nelle popolazioni di origine caucasica (3,5,6,7). È causata dalla mutazione C282Y del gene *HFE*, localizzato sul cromosoma 6. Quando presente in omozigosi, questa mutazione determina una soppressione inappropriata della produzione epatica di epcidina, l'ormone chiave nella regolazione del metabolismo del ferro. Il difetto di epcidina comporta un aumento dell'assorbimento intestinale di ferro e una sua progressiva deposizione nei tessuti, con conseguente tossicità (4). La prevalenza della mutazione C282Y in omozigosi è stimata intorno a 1:200 individui nel Nord Europa. Tuttavia, solo una parte degli omozigoti sviluppa una malattia clinicamente manifesta, perlopiù in soggetti di sesso maschile e in presenza di altri co-fattori ambientali o genetici. Difetti molecolari più rari, su geni non-HFE (tra cui varianti sui geni *HAMP*, *HJV*, *TFR2*, o *SLC40A1*, ma non solo) possono ugualmente comportare una carenza qualitativa o quantitativa di epcidina ed esitare in quadri clinici di emocromatosi cosiddetta non-HFE correlata (3,5,6,7). Le manifestazioni cliniche dell'emocromatosi includono: astenia cronica, artralgie (soprattutto delle piccole articolazioni delle mani), artriti, condrocalinosi, osteopenia o osteoporosi, iperpigmentazione cutanea (colorito bronzino), diabete mellito, ipopituitarismo, ipoparatiroidismo, ipogonadismo ipogonadotropo, ipotiroidismo, cardiomiopatia, scompenso cardiaco, aritmie e, nei casi più avanzati, cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare (3,5,6,7). Rispetto alla forma HFE-correlata, le forme non-HFE possono caratterizzarsi per un esordio più precoce e una più grave espressione clinica (senza significative differenze nei due sessi) (3,5,6,7).

Il Centro per le Malattie del Metabolismo del Ferro dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona è stato riconosciuto come Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei pazienti affetti da disordini rari del metabolismo del ferro (Deliberazione della Giunta della Regione Veneto n. 763 del 14 maggio 2015). Nel 2016, il Centro è stato inoltre riconosciuto dalla Commissione Europea come centro di eccellenza all'interno della rete di riferimento europea (ERN) per le malattie ematologiche rare *EuroBloodNet*.

Al fine di assicurare una corretta presa in carico su base Regionale, si rende necessaria la strutturazione di un percorso diagnostico-terapeutico uniforme, che definisca i criteri per la gestione iniziale dell'iperferritinemia nei centri periferici e stabilisca indicazioni precise per l'invio dei pazienti al centro di riferimento. Questo approccio favorisce la medicina personalizzata, l'equità di accesso, la tempestività terapeutica e l'efficienza organizzativa, contribuendo a migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti.

La presente LIDTR vuole fornire una guida operativa condivisa a livello Regionale per la valutazione iniziale dei pazienti con iperferritinemia, con l'obiettivo di:

- identificare i casi sospetti di Emocromatosi e/o di disordini rari del metabolismo marziale;

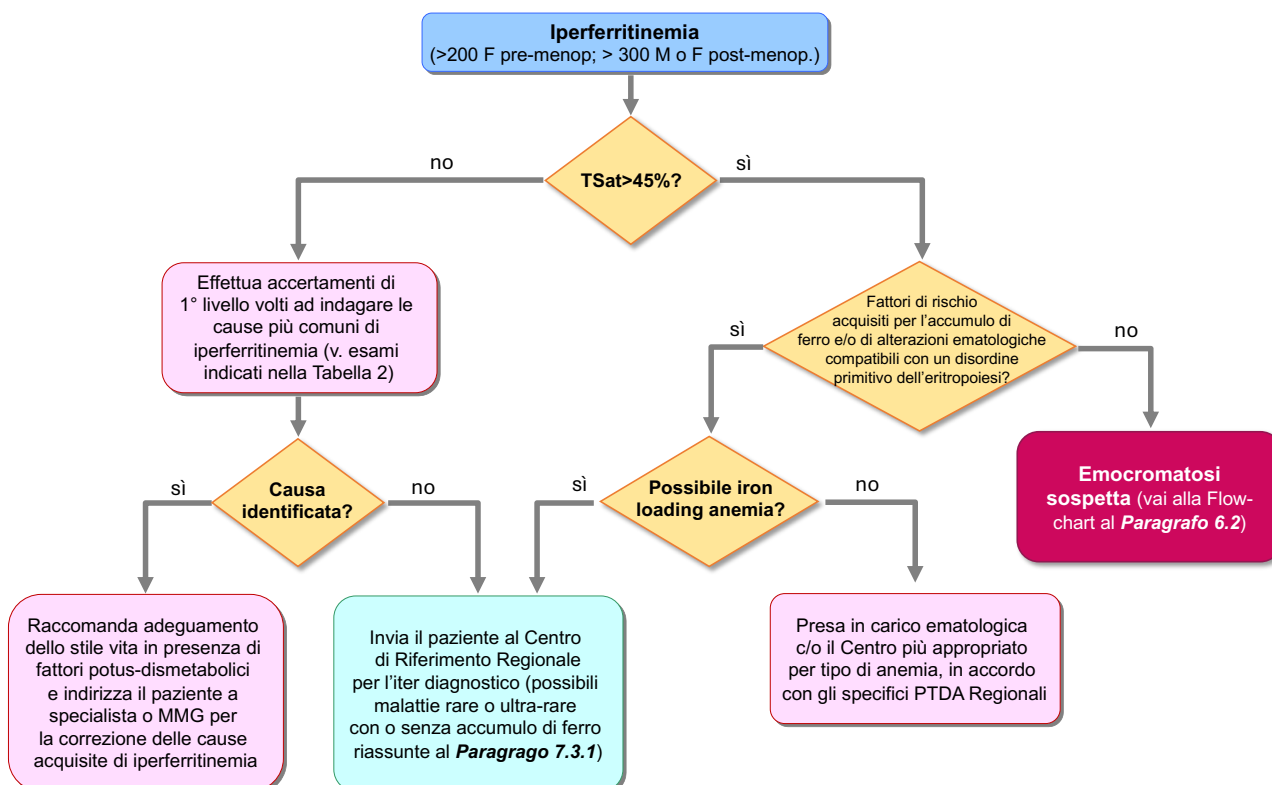
- definire i criteri per la prescrizione appropriata delle indagini di primo e secondo livello e per l'invio al Centro di Riferimento per le Malattie del Metabolismo del Ferro c/o l'AOUI Verona;
- evitare le diagnosi "improprie" (misdiagnosi), che costituiscono un motivo d'ansia per i pazienti e determinano un ricorso inappropriato a procedure diagnostiche e terapeutiche, un prolungamento dei tempi di attesa e l'aumento dei costi sanitari;
- avviare precocemente un trattamento adeguato, essenziale per la prevenzione del danno d'organo;
- favorire la continuità assistenziale e la comunicazione tra centri.

5. RIFERIMENTI

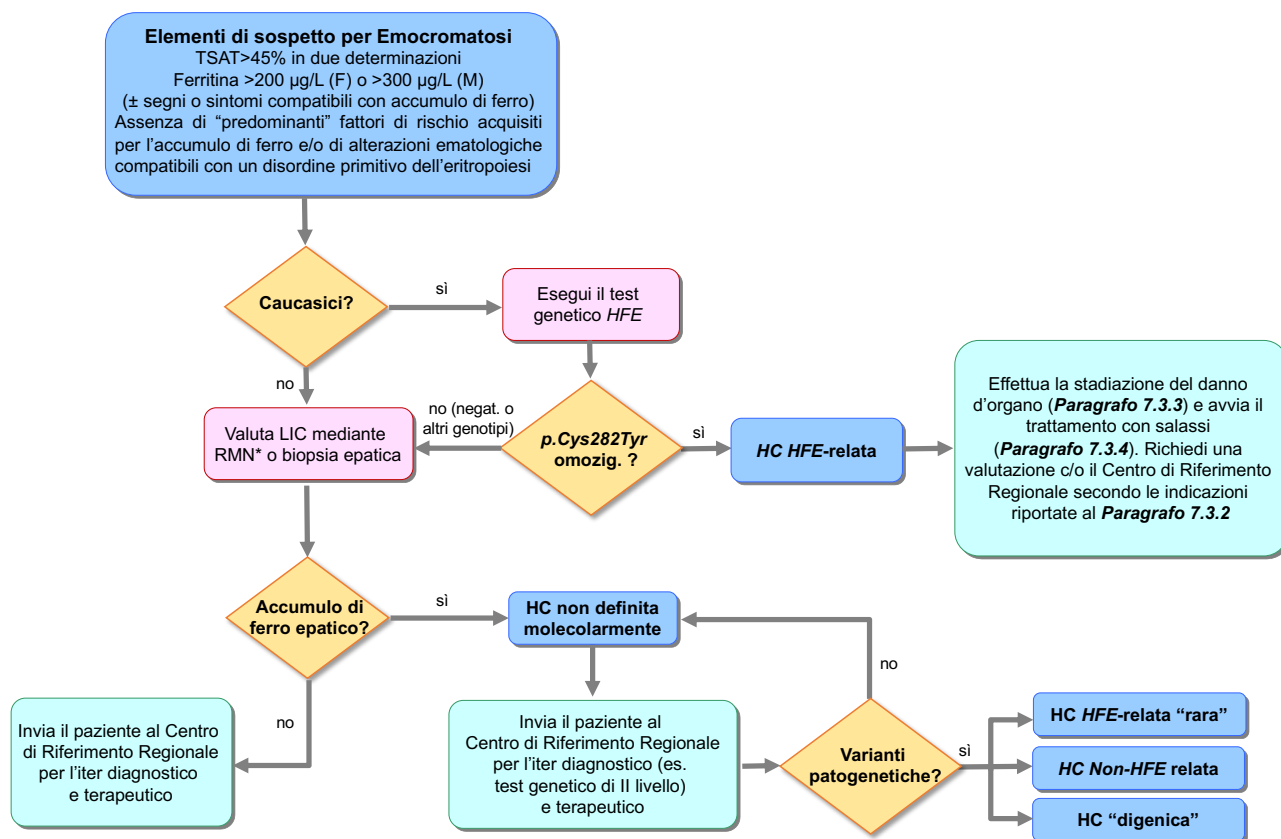
I riferimenti internazionali per l'inquadramento diagnostico e terapeutico delle iperferritinemie e dell'emocromatosi sono le raccomandazioni dell'*International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine* (BIOIRON) (3), dell'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) (6) e dell'*American Gastroenterological Association* (AGA) (7).

6. DIAGRAMMI DI FLUSSO DELLA LIDTR

6.1 Flow-chart per la diagnosi differenziale delle iperferritinemie



6.2 Flow-chart per la diagnosi di emocromatosi



**La RMN con metodica T2* e protocolli specifici per la determinazione del LIC (Liver Iron Content=depositi di ferro epatici) può essere effettuata presso le Unità Operative di Radiologia delle AOUI di Verona e di Padova, dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso, dell'ospedale dell'Angelo di Mestre, dell'Ospedale San Bassiano di Bassano del Grappa.*

7. LE FASI E GLI ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL PERCORSO

7.1 Accesso del paziente

Nella quasi totalità dei casi il sospetto clinico di emocromatosi viene posto in un contesto ambulatoriale e a tale livello si svolge la fase diagnostica e terapeutica. L'accesso del paziente alla valutazione ematologica specialistica avviene generalmente in seguito al riscontro di

iperferritinemia. Il sospetto clinico di emocromatosi viene posto una volta eseguiti una serie di accertamenti di primo livello indirizzati a escludere le principali cause di iperferritinemia e/o di sovraccarico di ferro secondari.

7.2 Informazione del paziente

Il paziente deve essere da subito informato che un aumento della ferritina nel sangue non indica sempre un accumulo di ferro. La ferritina è un marcatore aspecifico, che può aumentare per diverse ragioni. E' pertanto necessario considerare attentamente tutte le possibili cause prima di intraprendere accertamenti o trattamenti.

Tra le cause più comuni di iperferritinemia ci sono il consumo eccessivo di alcol e la sindrome metabolica. È quindi fondamentale approfondire lo stile di vita del paziente e promuovere cambiamenti salutari, in particolare per quanto riguarda l'alimentazione e l'attività fisica.

Nel caso in cui sia presente una sindrome metabolica, può essere opportuno un supporto specifico per il miglioramento dello stile di vita e l'alimentazione, anche tramite un consulto nutrizionale mirato. In presenza di abuso alcolico, si può anche valutare l'invio del paziente a gruppi di supporto, come i gruppi Alcolisti Anonimi (Al.An.), sempre nel rispetto della persona e con l'obiettivo di favorire un percorso di cura efficace e sostenibile.

Se i dati clinici, biochimici e strumentali conducono ad una diagnosi di emocromatosi, il paziente deve essere esaurientemente informato della diagnosi, della prognosi e della proposta terapeutica. E' possibile rassicurare il paziente sull'efficacia della cura (salasso-terapia) e sull'ottima prognosi nei pazienti diagnosticati in fase pre-clinica (maggioranza dei casi).

In merito al trattamento, dovrà essere sottolineata l'importanza della prosecuzione di una salasso-terapia di mantenimento anche dopo il raggiungimento della deplezione di ferro, al fine di evitare che alcuni pazienti abbandonino il trattamento e sospendano il follow-up dopo la normalizzazione della ferritina; dovranno inoltre essere fornite informazioni sul ruolo della dieta e dello screening nei familiari.

8. PERCORSO DIAGNOSTICO

8.1 Esami per la diagnosi differenziale delle iperferritinemie

La presente LIDTR si applica a tutti i soggetti con iperferritinemia, ovvero con valori di ferritina $>200 \mu\text{g/L}$ (donne in pre-menopausa) o $>300 \mu\text{g/L}$ (donne in post-menopausa e uomini) (1,2). Il dosaggio della ferritina dovrebbe essere ottenuto in condizioni di benessere, a distanza da fatti infiammatori acuti. Nel caso di rialzo degli indici di infiammazione o epatopatie acute intercorrenti

(es. possibile danno da farmaci), si consiglia di ripetere il dosaggio della ferritina dopo almeno 3 settimane dalla risoluzione dell'evento acuto. Le principali cause di iperferritinemia possono essere distinte in tre gruppi di patologie, caratterizzate da diversi valori di saturazione transferrinica (TSAT), riassunte nella **Tabella 1**.

Ne deriva che la valutazione della TSAT costituisce la prima fondamentale indagine necessaria per l'inquadramento diagnostico di un'iperferritinemia (1,2). La TSAT viene fornita in maniera automatica da molti laboratori richiedendo sullo stesso campione il dosaggio della sideremia e della transferrina. In caso contrario, disponendo di tali parametri, è possibile calcolare il valore di TSAT utilizzando i calcolatori online (ad es. disponibile sul sito www.emocromatosi.it).

<i>Iperferritinemia senza incremento della TSAT</i>	<i>Iperferritinemia con aumento della TSAT</i>	<i>Iperferritinemia con valori variabili di TSAT</i>
Sindrome metabolica Disordini infiammatori Infezioni acute e croniche Neoplasie maligne Tireotossicosi Sindromi emofagocitiche (incluso M. Still dell'adulto) Malattia di Gaucher Sindrome iperferritinemia-cataratta * Aceruloplasminemia * Malattia della ferroportina	Emocromatosi HFE-relata Emocromatosi non-HFE-relata Accumulo di ferro secondario (supporto trasfusionale, terapie marziali inappropriate/prolungate) Anemie con eritropoiesi inefficace non trasfusione-dipendenti (es. sindromi mielodisplastiche, alcune sindromi talassemiche, anemie diseritropoietiche, etc.) Iron-loading anemias (alcune anemie sideroblastiche, anemie dovute a difetti del gene della transferrina o di DMT-1, etc.)	Epatopatie acute e croniche, incluse epatiti virali, alcoliche, metaboliche, necrosi epatica Abuso alcolico

Tabella 1. Principali cause di iperferritinemia suddivise in base ai livelli di TSAT

L'iperferritinemia senza incremento della TSAT si riscontra tipicamente in condizioni cliniche caratterizzate dall'assenza di accumulo di ferro parenchimale, con l'eccezione di due sole condizioni sinora conosciute che sono l'aceruloplasminemia e la malattia della ferroportina. L'iperferritinemia associata ad incremento della TSAT, al contrario, è tipica di condizioni caratterizzate da accumulo marziale, come l'emocromatosi, alcune forme secondarie all'apporto esogeno di ferro (trasfusioni o terapie marziali inappropriate/prolungate); più raramente può associarsi a forme di anemia non trasfusione-dipendenti, come le iron-loading anemias. Infine, l'iperferritinemia può presentarsi in associazione a TSAT variabile in condizioni di danno epatico acuto o cronico, o nei soggetti con abuso alcolico, nei quali può essere presente, in maniera incostante, un certo grado di accumulo di ferro.

Principali cause di iperferritinemia SENZA incremento della saturazione transferrinica

In presenza di un incremento della ferritina senza aumento della TSAT è essenziale escludere la presenza di alcuni confondenti molto comuni della ferritina (1,2), quali la presenza di condizioni infiammatorie acute o croniche (anche subcliniche), incluse le malattie autoimmuni o infezioni, la presenza di fattori dismetabolici, l'abuso alcolico o le epatopatie acute e croniche (si noti che queste due ultime situazioni possono associarsi a valori talora elevati di TSAT). Talvolta un'iperferritinemia può essere il primo segnale riscontrato in pazienti con neoplasie maligne o tireotossicosi non ancora diagnosticate. Valori estremamente elevati di ferritina (>5-10000 mcg/L) possono inoltre accompagnarsi a sindrome emofagocitiche, incluso il morbo di Still dell'adulto.

Nei casi descritti, l'anamnesi accurata, l'esame obiettivo e l'effettuazione di mirate indagini di laboratorio e strumentali di 1° livello (riassunte nella **Tabella 2**), permettono di formulare una diagnosi e di indirizzare il paziente al più adeguato iter terapeutico.

Esame	Significato clinico	Livello di raccomandazione
Emocromo con formula leucocitaria	Escludere anomalie delle conte cellulari	<i>Indispensabile</i>
Indici di infiammazione (proteina C reattiva, profilo proteico)	Escludere patologie infiammatorie acute e croniche	<i>Indispensabile</i>
Misurazione PAO e BMI - glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, uricemia)	Valutare lo stato metabolico e nutrizionale del paziente	<i>Indispensabile</i>
Indici di danno epatico (AST, ALT, GGT, bilirubina reflex)	Indagare la presenza di epatopatie acute e croniche; ecografia epatica	<i>Indispensabile</i>
TSH reflex, indici di autoimmunità, indagini di imaging	Indagare condizioni di tireotossicosi, sindromi autoimmuni/reumatologiche, neoplasie occulte o manifeste	<i>Solo se clinicamente appropriato</i>

Tabella 2. Accertamenti di 1° livello nei pazienti con iperferritinemia senza incremento della TSAT.

Qualora non emergano chiari fattori acquisiti potenzialmente responsabili di iperferritinemia, è bene inviare il paziente al Centro di Riferimento per un opportuno inquadramento diagnostico, in quanto l'iperferritinemia può rappresentare la prima manifestazione clinica di condizioni rare ed ultra-rare, geneticamente determinate, con o senza accumulo di ferro (se ne riporta a seguire una breve sintesi a scopo informativo).

Tra le forme genetiche di iperferritinemia senza aumento della TSAT e che non si associano ad accumulo di ferro vanno ricordate la sindrome iperferritinemia-cataratta e la malattia di Gaucher. Si riportano alcune caratteristiche clinico-anamnestiche, biochimiche e strumentali che possono indirizzare il sospetto clinico verso una delle suddette condizioni rare:

- sindrome iperferritinemia-cataratta (OMIM 600866): prevalenza $<1/1.000.000$; malattia a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni nella sequenza IRE (*iron responsive element*) del gene della L-ferritina; determina sintesi inappropriata di L-ferritina che si accumula esclusivamente nel cristallino; si caratterizza per l'insorgenza di cataratta bilaterale precoce con necessità di intervento generalmente prima dei 30 anni; generalmente suggerita da storia familiare compatibile, ma sono descritte mutazioni *de novo*; la diagnosi è confermata dall'indagine genetica, tuttavia l'effettuazione di una visita oculistica con lampada a fessura che conferma la presenza di una cataratta (anche iniziale) in soggetto con iperferritinemia di ndd è pressoché diagnostica.
- malattia di Gaucher tipo 1 (OMIM 230800): prevalenza 1/40-60.000 in Italia; malattia a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni sul gene GBA; determina una carenza dell'attività dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi; si caratterizza per l'accumulo di glucocerebroside negli organi bersaglio (soprattutto organi del sistema reticolo-endoteliale, quali fegato, milza, midollo osseo), con conseguente insorgenza dolori ossei, epato-splenomegalia, anemia o piastrinopenia, MGUS, astenia, etc. Per l'approccio diagnostico-terapeutico si rimanda alla specifica LIDTR Regionale.

L'incremento della ferritina in presenza di una saturazione transferrinica normale/bassa si associa raramente ad un accumulo di ferro ($<10\%$ dei casi) (1,2). Tra le forme genetiche di iperferritinemia senza aumento della TSAT che si associano ad accumulo di ferro vi sono la malattia della ferroportina e l'aceruloplasminemia. Si riportano alcune caratteristiche clinico-anamnestiche, biochimiche e strumentali che possono indirizzare il sospetto clinico verso una delle suddette condizioni rare:

- malattia della ferroportina (OMIM 606069): è la forma di sovraccarico di ferro geneticamente determinata più comune dopo l'emocromatosi "classica" HFE-correlata; malattia a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni loss-of-function del gene della ferroportina (SLC40A1); elementi caratteristici utili per la diagnosi: iperferritinemia associata a TSAT normale/bassa; possibile anemia, o livelli di emoglobina ai limiti inferiori di norma; alla RMN, riscontro di accumulo di ferro splenico, oltre che epatico; nei pazienti sottoposti a biopsia epatica, emerge un accumulo di ferro tipicamente

macrofagico (cellule di Kupffer) più che epatocitario; il quadro clinico nelle forme conclamate è dominato dai segni/sintomi derivanti dall'accumulo di ferro multi-organo. Il trattamento si basa sui salassi, da effettuarsi con cautela per una maggior suscettibilità allo sviluppo di anemia rispetto ai pazienti affetti da emocromatosi.

- aceruloplasminemia (OMIM 604290): prevalenza <1/1.000.000; malattia a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni sul gene della ceruloplasmina (CP); elementi caratteristici utili per la diagnosi: iperferritinemia associata severa a iposideremia con TSAT ridotta; anemia microcitica; ceruloplasmina sierica indosabile o marcatamente ridotta; alla RM, riscontro di accumulo di ferro a livello cerebrale in sedi tipiche ed epatico (depositi di ferro anche a livello cardiaco in <5% dei soggetti); nei pazienti sottoposti a biopsia epatica, emerge accumulo di ferro epatocitario (emocromatosi-like); il quadro clinico, nelle forme conclamate, è caratterizzato da anemia microcitica, diabete mellito, retinopatia, epatopatia, cardiopatia, degenerazione neurologica; il trattamento si basa sulla somministrazione di farmaci ferro-chelanti, in particolare il deferiprone, sebbene i risultati siano ancora poco soddisfacenti soprattutto sul danno neurologico.

Principali cause di iperferritinemia CON incremento della saturazione transferrinica

I pazienti iperferritinemici con saturazione transferrinica >45-50% presentano, nella maggioranza dei casi, un accumulo di ferro (3,5,6,7). In questi pazienti è necessario innanzitutto escludere cause secondarie predominanti di accumulo di ferro, che può derivare, ad esempio, da un supporto trasfusionale cronico (o pregresso rilevante, ad esempio in pazienti sottoposti in passato a trapianto di midollo osseo) o da inappropriate/prolungate terapie marziali (considerare, in particolare, la misdiagnosi di anemia sideropenica in soggetti portatori di trait talassemico e mai sottoposti ad un controllo della ferritina). Alcuni soggetti con eritropoiesi inefficace o con anemie emolitiche croniche possono talvolta sviluppare un accumulo di ferro anche in assenza di supporto trasfusionale, come in alcuni casi di sindromi mielodisplastiche, anemie diseritropoietiche, sindromi talasemiche non-trasfusione-dipendenti, sferocitosi ereditaria, etc.

Nei casi descritti, l'anamnesi accurata, l'esame obiettivo e l'effettuazione di mirate indagini di laboratorio e strumentali permettono di formulare una diagnosi e di indirizzare il paziente al più adeguato iter terapeutico (per cui si rimanda alle specifiche LIDTR regionali).

Raramente, i pazienti potrebbero essere affetti da una forma di "iron-loading anemia" (9), termine che designa un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dalla presenza di anemia, spesso ad esordio infantile-giovanile, associata a gradi variabili di sovraccarico di ferro; si tratta di condizioni geneticamente eterogenee, la cui modalità di trasmissione è variabile (autosomica recessiva, dominante, X-linked); tra queste si riportano alcune anemie sideroblastiche (es. X-linked sideroblastic anemia, XLSA) e le anemie correlate a mutazioni sui geni della transferrina (TF, OMIM 209300) e DMT-1 (OMIM 206100). Pertanto, i pazienti con anemia apparentemente inspiegata e

sovraccarico di ferro dovrebbero essere inviati al Centro di Riferimento Regionale per l'opportuno inquadramento diagnostico-terapeutico.

In assenza di fattori secondari predominanti per l'instaurarsi di accumulo di ferro o di alterazioni ematologiche compatibili con un disordine dell'eritropoiesi, è opportuno escludere la presenza di un'emocromatosi.

8.2 Esami per la diagnosi di emocromatosi

L'emocromatosi HFE-correlata (OMIM 235200) rappresenta la forma più comune di sovraccarico genetico di ferro nelle popolazioni di origine caucasica, con una prevalenza stimata fino a 1 su 200 individui nel Nord Europa. Per tale motivo, nei soggetti di origine caucasica, il test genetico di 1° livello da eseguire è l'analisi molecolare del gene HFE (impegnativa rilasciata dello specialista, con codice di esenzione provvisorio "R99999"). Tale test ricerca abitualmente la presenza di tre varianti molecolari: la variante C282Y, la variante H63D e la variante S65C. Si sottolinea che solo la variante C282Y in omozigosi è condizione sufficiente per formulare la diagnosi di Emocromatosi HFE-correlata.

Sono riconoscibili 4 stadi di malattia (10):

- stadio I = preclinico, con ferritina normale e TSAT aumentata;
- stadio II = preclinico, con ferritina e TSAT aumentate;
- stadio III = manifestazione clinica con astenia e artralgie;
- stadio IV= manifestazione clinica con miocardiopatia o cirrosi o diabete o ipogonadismo.

I pazienti con diagnosi di Emocromatosi HFE-correlata dovrebbero essere quindi inviati al Centro di Riferimento Regionale per una prima valutazione clinica (effettuabile anche in Telemedicina), il rilascio del certificato di esenzione RCG100 e l'inserimento del paziente nel Registro Malattie Rare del Veneto (qualora la diagnosi venga effettuata in Centri periferici non autorizzati al rilascio dell'esenzione), il counseling genetico e le indicazioni per il follow-up.

I tempi di valutazione e le modalità di accesso al Centro di Riferimento dovrebbero essere differenziati in base allo stadio di malattia.

RETE EMATOLOGICA VENETA
LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE

Rev. N.0
Dicembre
2025

Stadio	Modalità di accesso al Centro di Riferimento c/o AOUI di Verona
IV e III	Accesso prioritario, con richiesta da parte del medico che ha valutato il paziente all'indirizzo malattie.ferro@aovr.veneto.it ; allegare documentazione clinica rilevante e impegnativa per "Visita internistica (o ematologica) presso l'Ambulatorio delle Malattie del Ferro" o per "Televisita presso l'Ambulatorio delle Malattie del Ferro".
II	Accesso senza urgenza, indirizzando il paziente al Centro Unico Prenotazioni (CUP) dell'AOUI di Verona (tel. 045 24556 oppure tramite il sito aziendale https://www.aovr.veneto.it/cosa-blevi-fare/prenotare-un-esame-visita/ambulatorio-divisionale), con impegnativa per "Visita internistica (o ematologica) presso l'Ambulatorio delle Malattie del Ferro".
I	I soggetti diagnosticati in stadio I (nei quali il genotipo C282Y omozigote è generalmente riscontrato a seguito di screening familiare o "casualmente", per presenza di un'iperferritinemia isolata o di un incremento isolato della TSAT senza aumento dei livelli di ferritina), potrebbero non sviluppare mai un accumulo di ferro clinicamente rilevante (in quanto il genotipo HFE di per sé ha penetranza bassa e variabile). Questi soggetti sono meritevoli di solo follow-up biochimico (controllo annuale della ferritina), ma non richiedono trattamento per valori di ferritina <100 mcg/L. Questi soggetti, se lo desiderano, possono essere comunque inviati, senza alcuna urgenza, al Centro di Riferimento Regionale per una prima valutazione clinica (effettuabile anche in Telemedicina), il counseling genetico e le indicazioni per il follow-up.

In presenza di assetto genetico HFE *wild-type* (nessuna mutazione) o non diagnostico (ovvero tutti gli assetti genetici diversi dall'omozigosi C282Y, inclusa la doppia eterozigosi per le varianti C282Y e H63D), è opportuna la conferma della presenza di un accumulo di ferro epatico mediante *imaging* (risonanza magnetica con protocolli di dosaggio del ferro, metodica T2*) o biopsia.

Il segnale T2* è inversamente proporzionale alla quantità di ferro accumulato nei tessuti. Un valore basso di T2* indica un accumulo elevato di ferro, poiché il ferro crea delle disomogeneità del campo magnetico che causano una rapida caduta del segnale. In accordo con i dati di letteratura scientifica, valori di T2* (ottenuti con apparecchiatura 3 Tesla) compresi tra 2 e 4 ms indicano un accumulo di ferro lieve, tra 1 e 2 ms, indicano un accumulo di ferro moderato, inferiori a 1 ms indicano un accumulo di ferro grave (8).

La risonanza fornisce contestualmente informazioni sul contenuto di ferro nella milza: è a supporto di una diagnosi di emocromatosi un accumulo di ferro primariamente epatico, con “risparmio” della milza.

Nei pazienti sottoposti a biopsia epatica: il ferro è prevalentemente accumulato a livello degli epatociti, con un tipico gradiente decrescente dalla regione portale a quella centro-lobulare (come conseguenza dell’iperassorbimento del ferro dall’intestino); nelle forme più severe, i depositi di ferro possono riscontrarsi anche nelle cellule di Kupffer; infine, è tipico, seppur non patognomonico, dell’emocromatosi, l’accumulo di ferro nell’epitelio dei dotti biliari.

In caso di conferma di un accumulo di ferro si potrà formulare una diagnosi interlocutoria di emocromatosi geneticamente non definita, indirizzando quindi il paziente al Centro per le Malattie del Metabolismo del ferro dell’AOUI per la conclusione dell’iter diagnostico, in particolare l’esecuzione del test genetico di 2° livello mediante Next-Generation-Sequencing (NGS), terapeutico e di follow-up.

Nota: il test genetico per varianti HFE può essere omesso nelle popolazioni non caucasiche, stante la bassissima presenza della variante C282Y in tali soggetti.

Il test genetico di 2° livello NGS offre la possibilità di sequenziare molteplici geni implicati nella regolazione di epcidina in tempi brevi. L’identificazione della variante molecolare responsabile di un quadro di emocromatosi non-HFE, pur non influenzando l’iter terapeutico (basato essenzialmente sulla salasso-terapia), offre alcuni vantaggi, in particolare: può contribuire a ridurre l’incertezza del paziente, migliorando la compliance al trattamento proposto; può migliorare la stratificazione prognostica e ottimizzare la stadiazione del danno d’organo; contribuisce a una migliore comprensione delle basi patogenetiche dell’emocromatosi. D’altro lato, l’indagine NGS è caratterizzata da costi relativamente elevati e richiede l’interpretazione di un’ampia mole di dati, che deve essere eseguita da parte di esperti di metabolismo del ferro, onde evitare diagnosi inappropriate.

8.3 Esami per la stadiazione del danno d’organo nei pazienti con emocromatosi

Una volta confermata la diagnosi di emocromatosi in stadio II, III o IV e rilasciato il certificato di esenzione, il paziente dovrà essere sottoposto ad accertamenti di stadiazione del danno d’organo:

- nei pazienti con valori di ferritina alla diagnosi <1000 mcg/L: ALT, glicemia, ecografia, addome, densitometria ossea (se età>50 anni + fattori di rischio per osteoporosi)
- nei pazienti con valori di ferritina alla diagnosi > 1000 mcg/L: ALT, CHE, PT, albumina, glicemia, Hb glicata, alfa-fetoproteina, FSH, LH, testosterone, TSH, PTH, vitamina D, ecografia, addome, densitometria ossea, ecocardiogramma, ECG dinamico secondo Holter, (Rx mani se artralgie), fibroscan (o biopsia epatica laddove non sia disponibile una valutazione non invasiva)

della fibrosi); si suggerisce inoltre l'effettuazione di una RM addome per la valutazione "quantitativa" dei depositi di ferro nei pazienti con emocromatosi HFE-correlata, nei quali non si preveda l'effettuazione di una biopsia epatica (la RM addome "quantitativa" fa invece parte dell'iter diagnostico routinario nei pazienti con emocromatosi non-HFE).

8.4 Trattamento dei pazienti con emocromatosi

Salasso-terapia e altri trattamenti ferro-depletivi

Una volta definita la diagnosi, il paziente andrà indirizzato al Centro Trasfusionale a lui più comodo per l'avvio della salasso-terapia. Il salasso è la terapia di elezione nell'emocromatosi (3,5,6,7). La cadenza e l'entità dei salassi viene stabilita, in accordo con il Centro Trasfusionale, sulla base del peso, dei livelli di emoglobina, del grado di sovraccarico di ferro e della tolleranza clinica ed ematologica del paziente al trattamento. La salasso-terapia consta di due fasi:

- fase di induzione: volta alla rimozione rapida dell'eccesso di ferro; nei pazienti con emocromatosi HFE-correlata, è in genere ben tollerata l'effettuazione di 1-2 salassi settimanali da 350-400 ml, fino al raggiungimento del target terapeutico desiderato, che, secondo le più recenti raccomandazioni, è una ferritina intorno a 50 mcg/L;
- fase di mantenimento: volta a prevenire il ri-accumulo di ferro dopo il raggiungimento della ferro-deplezione; in genere necessari 2-4 salassi all'anno per mantenere la ferritina nel range terapeutico desiderato (50-100 mcg/L).

Prima dell'avvio della salasso-terapia, è indicata l'esecuzione di un elettrocardiogramma. L'emocromo andrà monitorato prima di ciascun salasso, la ferritina andrà controllata ogni 2-4 procedure.

I pazienti che non tollerano la salasso-terapia, o nei quali la salasso-terapia risulti controindicata (es. gravi cardiopatie), possono (in casi molto ben selezionati) beneficiare di un trattamento con farmaci ferro-chelanti. L'indicazione al trattamento farmacologico andrà valutata, caso per caso, dal Centro delle malattie del ferro. Prima dell'avvio di un trattamento ferro-chelante, è necessaria una valutazione audiometrica, una visita oculistica e il controllo della funzionalità epatica e renale (inclusa proteinuria delle 24 ore). Tali aspetti andranno quindi monitorati regolarmente in corso di trattamento.

Nei casi di sovraccarico marziale particolarmente elevato e/o presenza di iniziale danno d'organo, può essere considerata l'eritrocitoferesi a cadenza bi-trisettimanale quale trattamento alternativo al salasso: si tratta di una terapia di costo più elevato, ma in grado di velocizzare il raggiungimento del target terapeutico (11).

Stile di vita ed abitudini alimentari

A tutti i pazienti con emocromatosi, indipendentemente dallo stadio di malattia, andrà consigliato di limitare il consumo di alcolici e di evitare l'assunzione di pesce e frutti di mare crudi

(4). L'eccesso di ferro aumenta il rischio di infezioni gravi da parte di germi avidi di ferro come *Vibrio vulnificus*. L'adozione di una dieta "priva di ferro" risulta di fatto non praticabile e anche una dieta "a basso contenuto" di ferro si è dimostrata scarsamente efficace nel ridurre i depositi di ferro nell'organismo (4). Andrà pertanto incoraggiata un'alimentazione varia di tipo mediterraneo, evitando, nei limiti del possibile, l'assunzione di alimenti arricchiti artificialmente di ferro (es. cereali, integratori alimentari, etc.).

Particolare attenzione dovrà essere data alla gestione delle comorbilità dismetaboliche (mantenere peso ideale, eseguire regolare attività fisica).

Donazioni di sangue

I soggetti affetti da emocromatosi che abbiano raggiunto la deplezione di ferro, possono proseguire la fase di mantenimento anche sottoforma di regolari donazioni di sangue, a condizione che siano soddisfatti i criteri di idoneità generali per la donazione. Il Decreto del Ministero della Salute del 2 novembre 2015 (Allegato VII) riconosce espressamente la possibilità per i pazienti con emocromatosi, in condizioni cliniche stabili, di essere ammessi alla donazione di sangue omologo. Tale disposizione è coerente con quanto previsto dalla Direttiva europea 2004/33/CE, che consente la donazione da parte di soggetti con emocromatosi previa valutazione medica. Le donazioni devono comunque rispettare i limiti fissati dalla normativa nazionale: massimo 4 donazioni all'anno per i maschi e 2 o 3 per le femmine, in base allo stato menopausale. La frequenza deve essere personalizzata e supervisionata dal medico, garantendo la sicurezza del donatore e la qualità del sangue raccolto.

8.5 Follow-up

Nei pazienti con emocromatosi andranno programmati controlli periodici la cui frequenza sarà stabilita sulla base dell'impegno clinico.

Nei pazienti in stadio I, è indicato un monitoraggio laboratoristico (dosaggio della ferritina) annuale; questi pazienti potranno essere monitorati dal medico di medicina generale (MMG) ed eventualmente indirizzati al Centro di Riferimento Regionale solo per valori di ferritina >100 mcg/L.

Nei pazienti in stadio II, III e IV, è indicato un monitoraggio clinico e laboratoristico ogni 6-12 mesi; in occasione della visita ambulatoriale, andranno monitorati gli eventuali danni d'organo (epatopatia, artralgie, cardiopatie, endocrinopatie, etc.) e valutata l'aderenza e la tolleranza alla terapia ferro-depletiva.

Nei pazienti diagnosticati già in fase cirrotica andrà effettuata, in particolare, una sorveglianza per epatocarcinoma, con controllo ogni sei mesi di ecografia addome ed alfa-fetoproteina.

Tali pazienti dovrebbero essere visti presso il Centro di Riferimento Regionale alla diagnosi (v. indicazioni al Paragrafo 7.3.2) e successivamente con cadenza annuale.

8.6 Screening nei familiari

Nei pazienti con emocromatosi, dovrà essere raccomandata l'effettuazione di uno screening biochimico (ferro, ferritina, transferrina) e genetico nei familiari di primo grado che abbiano compiuto la maggiore età (effettuabile con codice di esenzione provvisorio per sospetta malattia rara "R99999").

9. BIBLIOGRAFIA

1. Stewart S, Evans W, Turnbull, et al. Managing raised ferritin in primary care. *Br Med Journal* 2023; 382:e076750.
2. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, et al., on behalf of the British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*, 2018; 181(3):331-340.
3. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*, 2022; 139 (20): 3018-3029.
4. Nemeth E, Ganz T. Hpcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*, 2023; 27:74:261-277.
5. Girelli D, Marchi G, Busti F. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis: lifestyle modification, phlebotomy, and blood donation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2024; 2024 (1): 434-442.
6. Zoller H et al. on behalf of European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*, 2022; 77(2):479-502.
7. Adams PC, Ryan JD on behalf of the AGA Institute. Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025; 23(9):1477-1485.
8. Labranche R, Gilbert G, Cern M, et al. Liver Iron Quantification with MR imaging: a Primer for radiologists. *Radiographics*, 2018; 38(2):392-412.
9. Brissot P, Bernard DG, Brissot E, et al. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2018; Jul-Sep:777:52-63
10. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*, 2016; 388(10045):706-16
11. Connelly-Smith L et al., Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis (ASFA): The Ninth Special Issue, *J Clin Apher*, 2023.

10. MODALITA' DI DIFFUSIONE

Il presente documento sarà diffuso: alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna verso tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici); ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV; a tutti tramite pubblicazione sul sito della REV.

11. MONITORAGGIO DELLA LIDTR: DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI

- a) tempo tra la formulazione della diagnosi di emocromatosi e l'avvio di salasso-terapia: inferiore a 60 giorni

- b) numero di pazienti con diagnosi clinica/biochimica/RMN di emocromatosi molecolarmente non definita inviati al Centro di Riferimento Regionale per l'effettuazione dell'indagine molecolare di 2° livello (NGS)

12. VERIFICHE, REVISIONI, RACCOLTA DATI

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit /anno).

La revisione / aggiornamento della LIDTR è prevista annualmente dalla prima emissione.