



**Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie da
Sovraccarico di Ferro - ONLUS**

c/o Ospedale San Gerardo - Via Donizetti 106 - Monza

www.emocromatosi.it

**Linee guida diagnostiche e terapeutiche
nell'emocromatosi ereditaria**

**Centro per la Diagnosi e Terapia dell'Emocromatosi
Ambulatorio del Metabolismo del Ferro**

Responsabile: Dr. Alberto Piperno

Azienda Ospedaliera San Gerardo
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Clinica Medica - Medicina 1

Il perché di queste linee guida

Con il termine di *emocromatosi* si intende un insieme di malattie ereditarie di frequenza e gravità variabile, come viene descritto più ampiamente nel documento. Dal 1996, anno della scoperta del primo gene causale dell'emocromatosi (*HFE*), responsabile della forma più comune di emocromatosi ereditaria, sono stati identificati un gran numero di altri geni coinvolti nella regolazione del metabolismo del ferro, che appare oggi come un sistema assai complesso e ancora non del tutto definito e compreso.

Attorno al mondo dell'emocromatosi gravitano un gran numero di condizioni caratterizzate da un sovraccarico di ferro più o meno severo o da alterazioni degli indici del ferro (ferritina sierica in particolare) in assenza di un vero sovraccarico di ferro tissutale. Alcune di queste sono forme ben definite di sovraccarico secondario (trasfusionale, da eritropoiesi inefficace, ...), altre sono il risultato di interazioni multifattoriali tra stati di predisposizione genetica e fattori acquisiti (malattie dismetaboliche, epatopatie croniche virali e non, porfiria cutanea tarda, ...), altre infine sono conseguenti all'aumento della sintesi della ferritina indotta da fattori acquisiti (alcol, infezioni, infiammazioni) o ereditari (sindrome dell'iperferritinemia-cataratta ereditaria). Nel documento sono riportate tutte le cause di sovraccarico di ferro oggi note. Queste condizioni sono, nella loro globalità, assai più frequenti delle forme di emocromatosi ereditaria, ma possono simularne alcuni aspetti, creando confusione, diagnosi errate e terapie non adeguate.

L'avvento delle tecniche di diagnostica molecolare ha sicuramente cambiato i protocolli diagnostici dell'emocromatosi, ma in alcuni casi, invece di portare al chiarimento di ciò che è e ciò che non è emocromatosi, ha condotto a delle diagnosi errate, espressione di una difficoltà nell'interpretazione del test genetico. Al di là degli aspetti strettamente medici, porre diagnosi di malattia ereditaria ha delle implicazioni che vanno al di là del singolo paziente e coinvolgono l'intero nucleo familiare. Richiedono quindi un'adeguata preparazione degli operatori, una conoscenza ampia della problematica sia dal punto di vista clinico che genetico per poter svolgere un'adeguata consulenza familiare ed evitare il più possibile preoccupazioni non giustificate e indagini inutili.

Mettiamo a disposizione, per i medici specialisti e non, queste linee guida che sono il risultato di un'esperienza ventennale nell'ambito dell'emocromatosi, nella speranza che possano essere di utilità. Esse si basano su una conoscenza diretta della malattia e sui dati della letteratura. In considerazione della continua evoluzione della materia, sarà necessario un continuo adeguamento delle linee guida, e questo è quello che ci proponiamo di perseguire. Siamo anche disponibili a qualsiasi suggerimento con l'obiettivo di migliorare questo documento che, peraltro, è il primo tentativo del genere almeno in Italia. Ci auguriamo che questo possa essere un primo passo per giungere ad un documento riconosciuto a livello nazionale con il coinvolgimento delle Società Italiane di Medicina (in particolare di ematologia, epatologia e medicina interna).

NOTE SULLA DISTRIBUZIONE

E' consentito distribuire copie di questo documento, purché non venga modificato.

E' vietata la pubblicazione su Internet.

+Fe è un marchio registrato.

Versione 1 del 04-05-2004

INTRODUZIONE

Definizione. L'emocromatosi è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo accumulo di ferro nell'organismo. Si riconoscono oggi cinque forme geneticamente distinte di emocromatosi, quattro di esse sono a trasmissione autosomica recessiva e una dominante. La forma più comune (emocromatosi tipo 1), è dovuta a mutazioni del gene *HFE*, situato sul cromosoma 6p. Le altre quattro forme sono rare: l'emocromatosi giovanile dovuta a mutazioni del gene dell'emojuvelina (emocromatosi tipo 2a) sito sul cromosoma 1q, o a mutazioni del gene dell'epcidina (*HAMP*) (emocromatosi tipo 2b) sito sul cromosoma 19q, una forma di emocromatosi dell'adulto (emocromatosi tipo 3), determinata da mutazioni del gene del recettore 2 della transferrina (*TfR2*), sito sul cromosoma 7q e, infine, una forma dominante (emocromatosi tipo 4) dovuta a mutazioni del gene denominato *IREG1* o ferroportina1, sito sul cromosoma 2q. E' possibile che esistano altre forme ereditarie di emocromatosi distinte da queste ancora da identificare o dovute a possibili interazioni tra le forme note.

Esistono poi altre rare forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinate che vengono distinte dall'emocromatosi in termini di eziopatogenesi, quali l'ipotransferrinemia e l'aceruloplasminemia ereditaria. L'ipotransferrinemia ereditaria si manifesta nella prima infanzia con una grave anemia microcitica potenzialmente fatale, dovuta al mancato apporto di ferro al midollo eritropoietico, in associazione con un sovraccarico di ferro a distribuzione simile a quello osservato nell'emocromatosi. L'aceruloplasminemia è caratterizzata, in particolare, dall'accumulo di ferro a livello encefalico e retinico, oltre che nel fegato e nel pancreas e si manifesta in età adulta con un quadro clinico dominato da alterazioni di tipo neurologico (demenza e atassia). Esistono poi malattie ereditarie quali le sindromi talassemiche, l'anemia sideroblastica congenita e le anemie diseritropoietiche ereditarie in cui il sovraccarico di ferro, che si sviluppa in conseguenza dell'eritropoiesi inefficace caratteristica di tali malattie, conduce a complicanze cliniche simili a quelle dell'emocromatosi. Infine esistono forme di sovraccarico di ferro acquisite o che richiedono la coesistenza di fattori genetici e acquisiti per rendersi manifeste. La *tabella 1* riporta le condizioni oggi note che determinano o si associano allo sviluppo di un sovraccarico di ferro.

Sebbene la maggior parte dei dati relativi alla clinica, alla diagnosi e alla terapia dell'emocromatosi siano desunti dagli studi sull'emocromatosi classica (tipo 1), in considerazione della sua maggior conoscenza e frequenza, buona parte di questi dati può essere applicata anche alle altre forme di emocromatosi.

Clinica. L'emocromatosi classica (tipo 1) è una malattia **a) relativamente comune** la cui frequenza nelle popolazioni di origine nord Europea varia da 1 a 3 casi su 1000 individui; **b) con elevata variabilità di espressione fenotipica**, da lieve a molto severa, che viene attribuita ad una diversa penetranza del difetto genetico e all'interazione con altri geni modulatori e con fattori ambientali; **c) potenziale causa di morbilità** (se non diagnosticata e trattata in tempo conduce allo sviluppo di gravi danni a carico di vari organi: cirrosi epatica, diabete mellito, cardiopatia, ipogonadismo, artropatia); **d) potenzialmente mortale** (in genere per epatocarcinoma e insufficienza cardiaca); **e) prevenibile** (la diagnosi e la terapia precoce impedisce lo sviluppo delle complicanze e conferisce una normale aspettativa ai pazienti). Le altre forme di emocromatosi sono come già detto più rare. L'emocromatosi giovanile, nelle sue due forme geneticamente distinte, presenta un fenotipo più grave con elevata morbilità e mortalità. Si manifesta prima dei trent'anni e con complicanze severe, soprattutto a carico dell'asse ipofisi-gonadi (ipopituitarismo ipofisario) e del cuore (cardiopatia dilatativa e scompenso cardiaco). L'emocromatosi di tipo 3, presenta quadri clinici sovrapponibili a quelle dell'emocromatosi *HFE* o con fenotipo intermedio tra questa e la forma giovanile. L'emocromatosi di tipo 4 ha alcune caratteristiche cliniche e istologiche epatiche peculiari (nelle fasi iniziali la saturazione della transferrina è spesso normale e il sovraccarico di ferro è prevalente nelle cellule di Kupffer).

Diagnosi. L'obiettivo è quello di identificare i soggetti affetti prima che si sviluppino i danni conseguenti all'accumulo di ferro. La diagnosi di emocromatosi è semplice e si basa su **test biochimici**: saturazione della transferrina e ferritina e su **test genetici**: analisi molecolare del gene *HFE* o di altri geni. E' importante ricordare che l'emocromatosi non dovrebbe essere diagnosticata od esclusa solo sulla base del risultato del test genetico. Questa considerazione si basa sulla dimostrata esistenza di individui con genotipo a rischio senza espressione di sovraccarico di ferro e di forme di emocromatosi non correlate al gene *HFE* alcune delle quali ancora non definibili dal punto di vista genetico. Nell'iter diagnostico dell'emocromatosi è spesso necessaria la conoscenza delle altre cause di sovraccarico di ferro (*tabella 1*) per condurre un'adeguata anamnesi e gli esami opportuni per la diagnosi specifica (*tabella 2*).

Terapia. La terapia consiste nel rimuovere il ferro in eccesso fino a raggiungere la ferropenia (assenza di depositi di ferro) o la normalizzazione dei depositi di ferro. Essa consiste nel **salasso terapeutico**, che è il modo più semplice e più efficace per eliminare il ferro accumulato, oppure in casi particolari nella **terapia ferrochelante** che prevede l'uso della desferrioxamina (Desferal®). La maggior complessità di questo tipo di terapia e la sua minor efficacia limita il suo utilizzo a situazioni specifiche in cui esiste una controindicazione assoluta alla salassoterapia (anemia associata all'emocromatosi, cardiopatia, cirrosi di grado avanzato). L'uso di chelanti per os come il deferiprone (Ferriprox®) è ancora da considerarsi sperimentale nell'emocromatosi.

Prevalenza e penetranza

La *prevalenza* della malattia varia, nelle diverse popolazioni di origine caucasica, da 1 caso su 100 abitanti in Irlanda ad 1 su 400 in Francia. In Italia, la prevalenza della malattia è soggetta ad ampie differenze tra le popolazioni di origine nordica, in cui la prevalenza è più alta (1 caso su 500 abitanti), e centro-meridionale (probabilmente meno di un caso su 2000). La *penetranza* della malattia per il genotipo C282Y omozigote (emocromatosi di tipo 1) viene calcolata attorno al 50%, anche se alcuni recenti studi hanno riportato valori assai più bassi.

Per tali ragioni, non si ritiene proponibile uno screening di massa per l'emocromatosi in Italia. Tuttavia le caratteristiche della malattia giustificano lo sviluppo di programmi di informazione e di educazione sia tra i medici di base che nella popolazione in generale per intensificare la diagnosi precoce della malattia.

MODELLI DI STRATEGIA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA DELL'EMOCROMATOSI

Diagnosi

Test biochimici. La saturazione della transferrina è l'esame di 1° livello per l'emocromatosi di tipo 1, 2 e 3. E' semplice, poco costoso e sensibile: il cut-off prescelto sulla base dei dati disponibili in letteratura è 45%. La scelta di un cut-off più basso comporta solo il rischio di aumentare l'aspecificità del campione, rischio non compensato dal vantaggio di includere altri casi di emocromatosi. La scelta di un cut-off più alto comporta il rischio di escludere casi iniziali di emocromatosi. La ferritina sierica misura l'entità del sovraccarico di ferro: viene considerato patologico (cioè espressione di un possibile sovraccarico di ferro) un valore > 200 µg/L nella donna e > 300 µg/L nell'uomo; tuttavia i valori limite della ferritina variano in funzione dell'età e del sesso dell'individuo in esame, in particolare nella donna in età fertile o nell'infanzia (*tabella 3*). Se il sovraccarico di ferro è in fase iniziale, la ferritina può essere normale. Nel caso di ferritina elevata (in presenza di una saturazione della transferrina normale), vanno escluse tutte le cause che possono determinare un incremento aspecifico della ferritina (non correlato all'entità dei depositi di ferro). Queste condizioni sono riportate nella *tabella 4*. In due forme di sovraccarico di ferro geneticamente determinato, la percentuale di saturazione è sempre (aceruloplasminemia) o spesso (emocromatosi di tipo 4) normale. In questi casi è la ferritina il primo indice dello stato del ferro ad aumentare.

La ferritina sierica inoltre ha valore predittivo sulla possibile esistenza di un danno epatico. Un valore > 1000 µg/L si accompagna ad un alto rischio di fibrosi o cirrosi nell'emocromatosi e nelle malattie da sovraccarico di ferro. Questo valore limite va comunque valutato criticamente e richiede un'attenta valutazione individuale. Infatti, una storia di elevato introito alcolico o la coesistenza di altre malattie epatiche croniche (virali, autoimmuni, deficit di α 1-antitripsina, ...) può facilitare lo sviluppo di un danno epatico grave anche con valori di ferritina inferiori al limite prescelto. Analogamente, la presenza di transaminasi elevate deve suggerire, indipendentemente dai valori di ferritina, un atteggiamento prudente e l'esecuzione di accertamenti (compresa eventualmente la biopsia epatica) prima di escludere l'esistenza di un danno epatico cronico (vedi *Biopsia epatica*). Questo comportamento è determinato dall'elevato rischio di sviluppo di epatocarcinoma nei pazienti con emocromatosi e fibrosi severa o cirrosi, anche se trattati. Sulla base di questi due test di laboratorio è possibile ipotizzare cinque possibili scenari diagnostici (vedi allegati A, B, C, D e E).

Test genetici. Il 2° livello d'indagine prevede l'analisi molecolare del gene *HFE* ed in particolare della mutazione C282Y e l'esecuzione di alcuni esami necessari per orientarsi nel mondo delle malattie da sovraccarico di ferro (vedi *tabella 1 e 2*). La mutazione C282Y è la mutazione più frequente nell'emocromatosi, presente in omozigosi nel 80-100% dei casi nelle popolazioni nord europee, ma solo nel 65% in Italia. Nei soggetti eterozigoti e negativi per la mutazione C282Y dovranno essere analizzate le altre mutazioni: H63D, S65C, e altre più rare, alcune delle quali (E168X, W169X) hanno in Italia delle specifiche distribuzioni geografiche. Attualmente esistono in commercio test per identificare alcune o tutte le mutazioni *HFE* descritte in letteratura. E' necessaria un'analisi dei costi e delle frequenze delle varie mutazioni per stabilire l'utilità di eseguire un unico test onnicomprensivo rispetto all'esecuzione di un'analisi in sequenza (partendo dalla mutazione C282Y e aggiungendo via via le altre mutazioni nei casi con genotipo incompleto). L'analisi di tutte le mutazioni del gene *HFE* conferma la diagnosi nell'80 % circa dei casi in Italia. La possibilità di identificare mutazioni del gene dell'emojuvelina, epcidina, TfR2 o della ferroportina1 dipenderà dallo sviluppo di test diagnostici adeguati. Un possibile problema è rappresentato dal fatto che le mutazioni oggi identificate sono rare e private (una per ciascun nucleo familiare) e richiedono quindi lo screening mutazionale di tutto il gene. Poiché queste indagini sono complesse e costose è proponibile l'istituzione di Centri di riferimento per la diagnostica molecolare di forme rare di emocromatosi.

L'introduzione dei test genetici può condurre, soprattutto durante gli screening familiari, all'identificazione di soggetti geneticamente a rischio, ma con valori di ferritina nella norma per età e sesso. E' stato valutato, per esempio, che circa il 30% delle donne con genotipo omozigote C282Y

non presenta segni significativi di sovraccarico di ferro. In questi casi le scelte, anche terapeutiche, sono determinate dai livelli degli indici dello stato del ferro e non dallo status genetico.

Biopsia epatica. Nei casi non definiti dal punto di vista genetico o con valori di ferritina elevati ($> 1000 \mu\text{g/L}$) o con alterazione degli indici di integrità epatica (transaminasi) è necessario ricorrere alla *biopsia epatica*. Nei casi non definiti dal punto di vista genetico (emocromatosi non-*HFE*), la biopsia epatica diventa elemento diagnostico determinante perché permette di definire la reale entità del sovraccarico di ferro con due modalità: 1) indice di Deugnier e 2) dosaggio della concentrazione del ferro intraepatico (HIC). L'indice di Deugnier è uno score semiquantitativo specifico che oltre a definire l'entità del sovraccarico, dà informazioni insostituibili sulla distribuzione cellulare e lobulare del ferro nel fegato, essenziale per stabilire un'ipotesi diagnostica della forma di emocromatosi in esame (accumulo prevalentemente reticoloendoteliale o parenchimale, per esempio). Il dosaggio della concentrazione del ferro intraepatico dà una misura puramente quantitativa e permette la determinazione dell'indice epatico del ferro (HII: $\text{HIC} (\mu\text{mol/g}) / \text{età (anni)}$). Questo indice è stato di grande utilità prima della scoperta del gene *HFE*, per distinguere le forme di emocromatosi vera dalle forme spurie di sovraccarico di ferro (per esempio quelle associate ad epatopatia alcolica o virale). Un HII maggiore od uguale a 2 veniva considerato indicativo di emocromatosi. Il valore di questo limite nelle forme di emocromatosi non-*HFE* è attualmente tutto da stabilire, esso tuttavia indica l'esistenza di un sovraccarico di ferro significativo e tende ad escludere una serie di condizioni acquisite di modesto accumulo.

Nei casi geneticamente definiti la biopsia epatica ha solo valore prognostico poiché permette di definire l'esistenza di una fibrosi o cirrosi epatica e quindi stabilire le modalità del follow-up.

SQUID e Risonanza Magnetica. Lo SQUID è un esame non invasivo che permette di stabilire in modo preciso, paragonabile alla biopsia epatica, l'entità del sovraccarico di ferro. Con la scoperta del gene *HFE*, l'utilità dell'esame è particolarmente rilevante nella diagnosi dei casi di sospetta emocromatosi non-*HFE* in cui non sia possibile o non giustificato eseguire la biopsia epatica che rimane in questi casi il gold standard diagnostico, poiché permette di definire non solo l'entità, ma anche la distribuzione cellulare e lobulare del ferro epatico e la presenza del danno d'organo (fibrosi o cirrosi). La Risonanza magnetica ha le stesse indicazioni dello SQUID ma è meno precisa nella definizione dell'entità dell'accumulo di ferro. Tuttavia, una Risonanza magnetica specificatamente tarata alla misurazione del sovraccarico di ferro può costituire un valido supporto diagnostico per stabilire l'entità dell'accumulo non solo nel fegato, ma anche in altri organi come pancreas e cuore.

Studio familiare e definizione del danno d'organo correlato alla malattia. Una volta stabilita la diagnosi di emocromatosi è essenziale lo studio familiare e, in casi selezionati, lo studio dei danni d'organo correlati alla malattia (vedi *tabella 5*).

a) *Studio familiare.* Nell'emocromatosi di tipo 1, poiché la malattia è autosomica recessiva, il rischio è maggiore nei fratelli che nei figli, tuttavia l'analisi nei figli è giustificata dalla possibilità di matrimoni omo-eterozigoti per la mutazione C282Y e dalla possibile espressione fenotipica di stati di eterozigosi composta (C282Y con H63D o con S65C o altre mutazioni più rare). Lo studio familiare prevede in prima istanza l'esecuzione del test molecolare per il gene *HFE* e degli indici del ferro (saturazione della transferrina e ferritina sierica) e d'integrità epatica (transaminasi). Nel caso d'identificazione di nuovi soggetti affetti, si riproduce l'iter diagnostico previsto nei probandi.

Nelle altre forme di emocromatosi, lo studio familiare (che dovrebbe comprendere tutti i familiari di 1° grado) si basa prevalentemente sugli esami biochimici e, qualora sia stato identificato il difetto genetico, sull'analisi molecolare, che spesso richiede l'analisi di sequenza della regione d'interesse o la messa a punto di un test specifico.

b) *Studio dei danni d'organo.* Studi recenti hanno messo in evidenza che per valori di ferritina sierica inferiori a $1000 \mu\text{g/L}$, in presenza di transaminasi normali, non c'è rischio di cirrosi epatica (a meno che non coesista un introito elevato di alcool o una coinfezione dei virus epatitici), rendendo praticamente inutile, in questi casi, la biopsia epatica. Poiché nell'emocromatosi dell'adulto le altre complicanze, esclusa l'artropatia, sono in genere presenti solo nelle fasi più avanzate di malattia, non è necessario ricorrere con sistematicità alla

valutazione approfondita delle complicanze nei soggetti in fase precoce, a meno che non esistano dei sintomi o dei segni che possano suggerirle. La *tabella 5* riassume le indicazioni da seguire nei pazienti in relazione al loro status clinico, indicazioni che possono comunque essere modificate in presenza di situazioni particolari. Nell'emocromatosi giovanile il danno cardiaco e gonadico può precedere la fibrosi epatica, per cui, in tal caso il protocollo diagnostico deve comprendere la valutazione di tutte le possibili complicanze.

Terapia

Fase iniziale. Il regime terapeutico iniziale prevede la rimozione di un'unità di sangue (circa 400 ml nell'uomo e 350 ml nella donna) alla settimana; ogni ml di sangue intero rimosso corrisponde a circa 0.5 mg di ferro rimosso. Questo regime terapeutico standard può essere comunque ridotto per frequenza o entità dei salassi nei casi diagnosticati in fase iniziale in cui il regime può essere adattato al singolo individuo. Si suggerisce di iniziare la terapia per valori di ferritina > 200 µg/L nella donna e > 300 µg/L nell'uomo. Per valori di ferritina inferiori il soggetto potrebbe essere proposto come donatore di sangue, una volta che le disposizioni nazionali per i centri trasfusionali permettano le donazioni ai soggetti affetti da emocromatosi, come avviene in altri paesi nel mondo. Durante la terapia vanno controllati regolarmente i valori di ferritina, di percentuale di saturazione della transferrina e dell'emocromo con una frequenza variabile ogni 4 o 8 salassi a seconda dell'entità del sovraccarico, per evitare lo sviluppo di un'anemizzazione, possibile soprattutto nei casi con minor sovraccarico di ferro. La ferrodiplozione viene definita quando i valori di ferritina sono inferiori a 50 µg/L e la percentuale di saturazione della transferrina inferiore al 45-50%; alcuni autori tuttavia suggeriscono valori più bassi fino ad indurre una lieve anemizzazione.

Nell'emocromatosi di tipo 4 va applicato un protocollo a minore frequenza e entità di prelievo. Questi pazienti infatti possono tollerare male la terapia e sviluppare un'anemizzazione anche nelle fasi precoci del trattamento che va quindi adattato alla singola persona in funzione dei valori di emoglobina.

In alcuni casi specifici (cirrosi epatica con deficit di sintesi epatica) si può ricorrere alla salassoterapia con reinfusione del plasma e all'eritrocitoaferesi. La reinfusione con plasma o derivati o con semplice glucosata al 5%, può essere proposta con cautela (previa valutazione della riserva cardiaca) anche nei soggetti con iniziale cardiopatia. L'uso di eritropoietina in supporto alla salassoterapia è proponibile nei casi di associazione con forme di anemia quali per esempio la β-talassemia, assai comune in Italia. Tale procedura non è però prevista nelle condizioni di prescrivibilità del farmaco. Si tratta comunque di situazioni rare da valutare caso per caso.

Fase di mantenimento. Una volta raggiunta la ferrodiplozione il paziente viene inserito in un regime terapeutico che prevede la rimozione di un'unità di sangue con una frequenza variabile a seconda delle caratteristiche di ciascun individuo (in genere ogni 2-3 mesi). In questa fase il soggetto potrebbe essere nuovamente proposto come donatore di sangue (vedi sopra).

Terapie alternative ai salassi. Nei rari casi di emocromatosi in cui non è possibile ricorrere alla salassoterapia (cardiopatia, cirrosi di grado avanzato, anemia associata) ci si può avvalere dei chelanti del ferro. La desferrioxamina (Desferal®) è il farmaco più consolidato nell'uso che peraltro non è efficace per via orale. Esso viene somministrato mediante pompa infusione per via sottocutanea alle dosi di 20-40 mg/kg/die per infusione continua (8-10 ore) come avviene per i pazienti affetti da talassemia major e intermedia. Un'altra modalità prevede l'infusione sottocutanea di 1000 mg di Desferal® diluiti in 10 ml di soluzione, somministrati sottocute in 10 minuti due volte al giorno. Questa modalità di somministrazione, già sperimentata nei pazienti con sovraccarico di ferro trasfusionale (talassemia major), ma non in quelli con emocromatosi, è risultata altrettanto efficace della via di somministrazione più tradizionale ed ha il vantaggio di evitare l'uso dell'infusore spesso non accettato psicologicamente, in particolare dagli adulti. Un altro chelante, il

deferiprone (Ferriprox®) è invece somministrabile per via orale (75 mg/kg/die), ma attualmente non autorizzato per i pazienti con emocromatosi.

Bibliografia

1. Ajioka RS, Kushner JP. Hereditary Hemochromatosis. *Sem Hematol* 2002; 39: 235-241.
2. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-1995.
3. Andrews NC. A genetic view of iron homeostasis. *Sem Hematol* 2002;39:227-234.
4. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998 ;129 :932-939.
5. Beutler E. The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. *Am J Hum Genet* 1997;61:762-764.
6. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;40-61
7. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982;307:1671-1675.
8. Camaschella C, Roetto A, Calì A, et al. The gene *TfR2* is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-15.
9. Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G, et al. Iron loading in congenital dyserythropoietic anemias and congenital sideroblastic anemias. *Br J Haematol* 1983;54:649-654.
10. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ et al. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998;129:971-979.
11. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, et al. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol* 2002;117:973-979.
12. Deugnier YM, Loréal O, Turlin B, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology* 1992; 102: 2050-2059.
13. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis – Part II. Expert document. *J Hepatol* 2000;33:48-496.
14. Elder GH, Worwood M. Mutations in the hemochromatosis gene, porphyria cutanea tarda, and iron overload. *Hepatology* 1998;27:289-291.
15. Feder JN, Gnirke A, Thomas, et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
16. Ferranini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet* 2000;355:2181-2182.
17. Fleming RE, Sly WS. Ferroportin mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J Clin Invest* 2001;108:521-522.
18. Fletcher LM, Powell LW. Hemochromatosis and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2003;30:131-136.
19. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-362.
20. Girelli D, Bozzini C, Zecchina G, Tinazzi E, Bosio S, Piperno A, et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a series of families with hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome. *British Journal of Haematology* 2001, 115:334-340
21. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-936.
22. Hetet G, Devaux I, Soufir N, Grandchamp B, Beaumont C. Molecular analyses of patients with hyperferritinemia and normal serum iron values reveal both L ferritin IRE and 3 new ferroportin (*slc11A3*) mutations. *Blood* 2003;102:1904-1910.
23. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003;102:17-24.
24. Leah Harris Z, Durley AP, Man TZ, Gitlin JD. Target gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:10812-10817.

25. McDonnell SM, Witte DL, Cogswell ME et al. Strategies to increase detection of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:987-992.
26. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-1163.
27. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJH. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997;34:275-278.
28. Mura C, Ragueneas O, Ferec C. HFE mutation analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-2505.
29. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-1262.
30. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-1119.
31. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in *HFE2* cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
32. Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2003;124:1509-1523.
33. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis. *Sem Liver Dis* 1996;16:13-30.
34. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998;83:447-455.
35. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology*. 1998;114:996-1002
36. Piperno A, Arosio C, Fossati L, et al. Two novel missense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology* 2000;119:441-445.
37. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-252.
38. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2002; 33: 21-22.
39. Roetto A, Totaro A, Piperno A, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood*. 2001; 97:2555-2560.
40. Sanchez AM, Schreiber GB, Betel J, et al. Prevalence, donation practices and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286:1475-1481.
41. 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.
42. Sheth S. SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol* 2003;33:373-377.
43. Telfer PT, Prescott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassemia major. *Br J Haematol* 2000;110:971-977.
44. Wetterhall SF, Cogswell ME and Kowdley KV. Public health surveillance for hereditary hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:980-986.

Tabella 1. Cause di sovraccarico di ferro e criteri diagnostici

Definizioni	Cause	Commenti
<i>Emocromatosi HFE-correlata</i>	Omozigosi C282Y Eterozigosi composta: C282Y/H63D C282Y/altre mutazioni Omozigosi H63D	L'omozigosi C282Y ha espressione variabile, il genotipo C282Y/H63D e H63D omozigote hanno espressione lieve e bassa penetranza
<i>Emocromatosi Non-HFE correlata</i> Forma giovanile Forma adulta	Mut. emojuvelina, epcidina Mut. gene Tfr2, ferroportina	Mutazioni private Mutazioni private
<i>Altre forme ereditarie</i> Aceruloplasminemia Ipotransferrinemia congenita	Mut. gene ceruloplasmina Mut. gene transferrina ?	Ceruloplasmina o transferrina indosabili o quasi nel plasma
<i>Altre forme a genesi mista</i> Sub-Saharan iron overload Emocromatosi perinatale	Fattori genetici e acquisiti ?	
<i>Sovraccarico di ferro secondario</i>		
Anemie con eritropoiesi inefficace	Talassemia, a.sideroblastica, a.diseritropoietiche cong.	
Altre anemie emolitiche	Deficit di PK, sferocitosi...	
Trasfusioni	Talassemia, a.iporigenerative	
Somministrazione di ferro parenterale	Terapie inadeguate	
Epatopatie croniche	HCV, HBV, alcohol, cirrosi, PCT.....	
Sindrome dismetabolica	Insulino resistenza?	

Legenda: *HFE*: gene responsabile dell'emocromatosi (HFE1); *Tfr2* (recettore 2 della transferrina): gene responsabile dell'emocromatosi (HFE3); Hb: emoglobina, PK: piruvato kinasi; HCV e HBV: virus dell'epatite C e B rispettivamente; PCT: porfiria cutanea tarda

Tabella 2. Test diagnostici per la diagnosi delle varie forme di sovraccarico di ferro

Forme di Sovraccarico di Ferro	Diagnosi
<i>Emocromatosi HFE-correlata</i>	Saturazione transferrina e ferritina elevate. Analisi mutazioni gene <i>HFE</i> . Eventuale biopsia epatica.
<i>Emocromatosi Non-HFE correlata</i> Forma giovanile Forma adulta	Saturazione transferrina e ferritina elevate (giovanile, <i>TfR2</i>); ferritina elevata (Ferroportina1). Biopsia epatica. Sequenziamento gene Emojuelina ed Epcidina. Sequenziamento gene <i>TfR2</i> o Ferroportina1.
<i>Altre forme ereditarie</i> Aceruloplasminemia Ipotransferrinemia congenita	 Lieve anemia microcitica, sideremia e sat. Transferrina bassa, ferritina elevata, ceruloplasmina indosabile. Anemia microcitica severa, sideremia bassa, transferrina ai limiti della dosabilità, ferritina elevata.
<i>Altre forme a genesi mista</i> Sub-Saharan iron overload Emocromatosi perinatale	 Saturazione transferrina variabile, ferritina elevata. Biopsia epatica. Grave insufficienza epatica con sovraccarico di ferro massivo nel fegato.
<i>Sovraccarico di ferro secondario</i>	
Anemie con eritropoiesi inefficace	Emocromo, analisi Hb, midollo osseo con colorazione per il ferro (sideroblasti, depositi di ferro nei macrofagi), ricerche specifiche per CDA.
Altre anemie emolitiche	Emocromo, bilirubina fraz., reticolociti, LDH, HBDH, test enzimatici, test membrana eritrocitaria.
Trasfusioni Somministrazione di ferro parenterale	Dato anamnestico. Saturazione transferrina e ferritina elevate. Dato anamnestico. Saturazione transferrina variabile, ferritina elevata.
Epatopatie croniche	Saturazione transferrina e ferritina elevate. Transaminasi, γ gt, VGM, markers virali, porfirine urinarie, biopsia epatica.
Sindrome dismetabolica	Ferritina elevata, saturazione transferrina spesso normale. Lipidi, glicemia, uricemia, BMI, PA elevata, steatosi (ecografia) o steatoepatite non-alcolica (biopsia epatica).

Analisi Hb: dosaggio quantitativo HbA2, HbF, elettroforesi Hb ; CDA: Anemia diseritropoietica congenita; γ gt: γ -glutamilttransferasi; VGM: volume globulare medio; BMI: body mass index; PA: pressione arteriosa.

Tabella 3. Valori limite di normalità della ferritina sierica (in relazione all'età e al sesso dell'individuo). Un valore < 12 µg/L è espressione di una carenza dei depositi

	Maschi	Femmine
Neonati fino a 6 mesi	fino a 40 µg/L	fino a 40 µg/L
Lattante fino ad 1 anno	fino a 80 µg/L	fino a 80 µg/L
Bambini età fino a 10 anni	fino a 55 µg/L	fino a 55 µg/L
Ragazzi età 10-19 anni	fino a 100 µg/L	fino a 40 µg/L
Adulti fino a 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 100 µg/L
Adulti oltre i 50 anni	fino a 350 µg/L	fino a 200 µg/L

Tabella 4. Cause di aumento di ferritina sierica sproporzionato al reale deposito di ferro

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 ereditaria	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. La diagnosi viene stabilita con l'analisi di sequenza della regione IRE (iron regulatory element) del gene della L-ferritina.
Abuso alcolico	L'alcool stimola la sintesi di ferritina e danneggia le cellule epatiche. Ricontrollare i valori dopo periodo di astensione.
Necrosi tissutale soprattutto epatocellulare (epatiti acute e croniche virali, tossiche o metaboliche) ¹	La necrosi libera la ferritina contenuta nelle cellule. Sono presenti altri indici di necrosi cellulare alterati.

¹In queste condizioni è frequente l'esistenza di un reale sovraccarico di ferro di entità generalmente da lieve a moderata (vedi tabella 1 e 2), che per essere valutato con certezza richiede spesso l'esecuzione della biopsia epatica proprio perché gli indici biochimici dello stato del ferro tendono a sovrastimarli. E' 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, trigliceridemia, obesità), dopo il ripristino dell'equilibrio metabolico e dopo calo ponderale.

Tabella 5. Screening delle complicanze nei pazienti identificati affetti da emocromatosi

Organo	Ferritina sierica < 1000 µg/L	Ferritina sierica > 1000 µg/L
Fegato	Esame obiettivo. Transaminasi, ecografia.	Idem + Biopsia epatica, EGDS.
Pancreas	Glicemia basale.	Profilo glicemico, fruttosamina, HbA1c, peptide C ore 8-15.
Cuore	Dato anamnestico, esame obiettivo, ECG.	Ecocardiografia, ECG dinamico.
Asse Ipofisi-gonadi	Dato anamnestico, esame obiettivo.	Testosterone, LH, FSH, test di stimolazione gonadica.
Articolazioni	Dato anamnestico, esame obiettivo, Rx distrettuale in funzione sintomi.	Idem + Rx mani, ginocchia o altro distretto in funzione dei sintomi.

ALLEGATO – Schemi diagnostici dell'emocromatosi a partire dagli indici bioumorali di 1° livello (saturazione della transferrina e ferritina sierica).

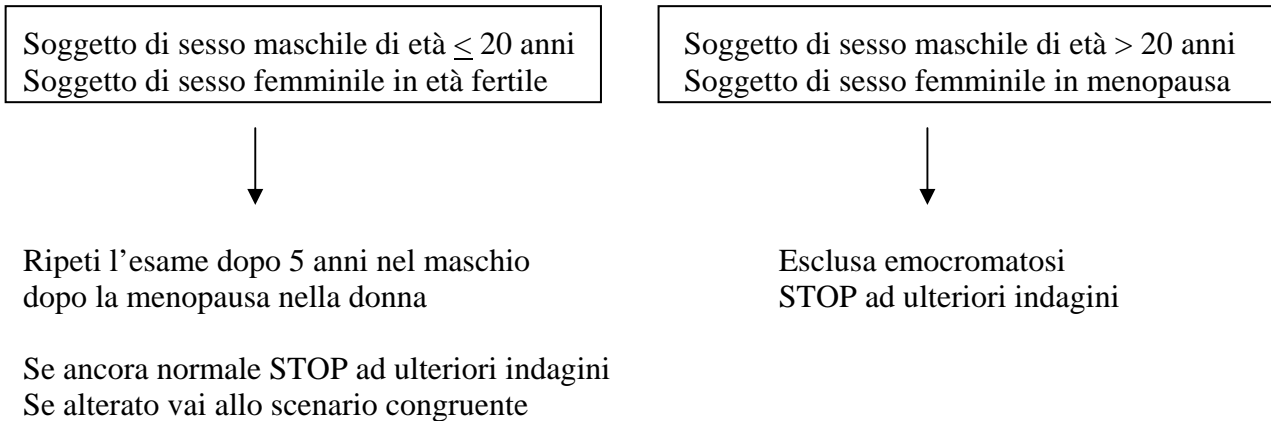
NB. I valori limite di normalità della ferritina sierica variano in funzione dell'età e del sesso dell'individuo in esame come riportato in *tabella 3*.

Scenario A

Saturazione della transferrina < 45 %
Ferritina sierica normale (vedi Tabella 3)

- **Quadro di Normalità**

Esistono due possibili situazioni:



Scenario B

Saturazione della transferrina < 45 %
Ferritina sierica elevata (vedi Tabella 3)

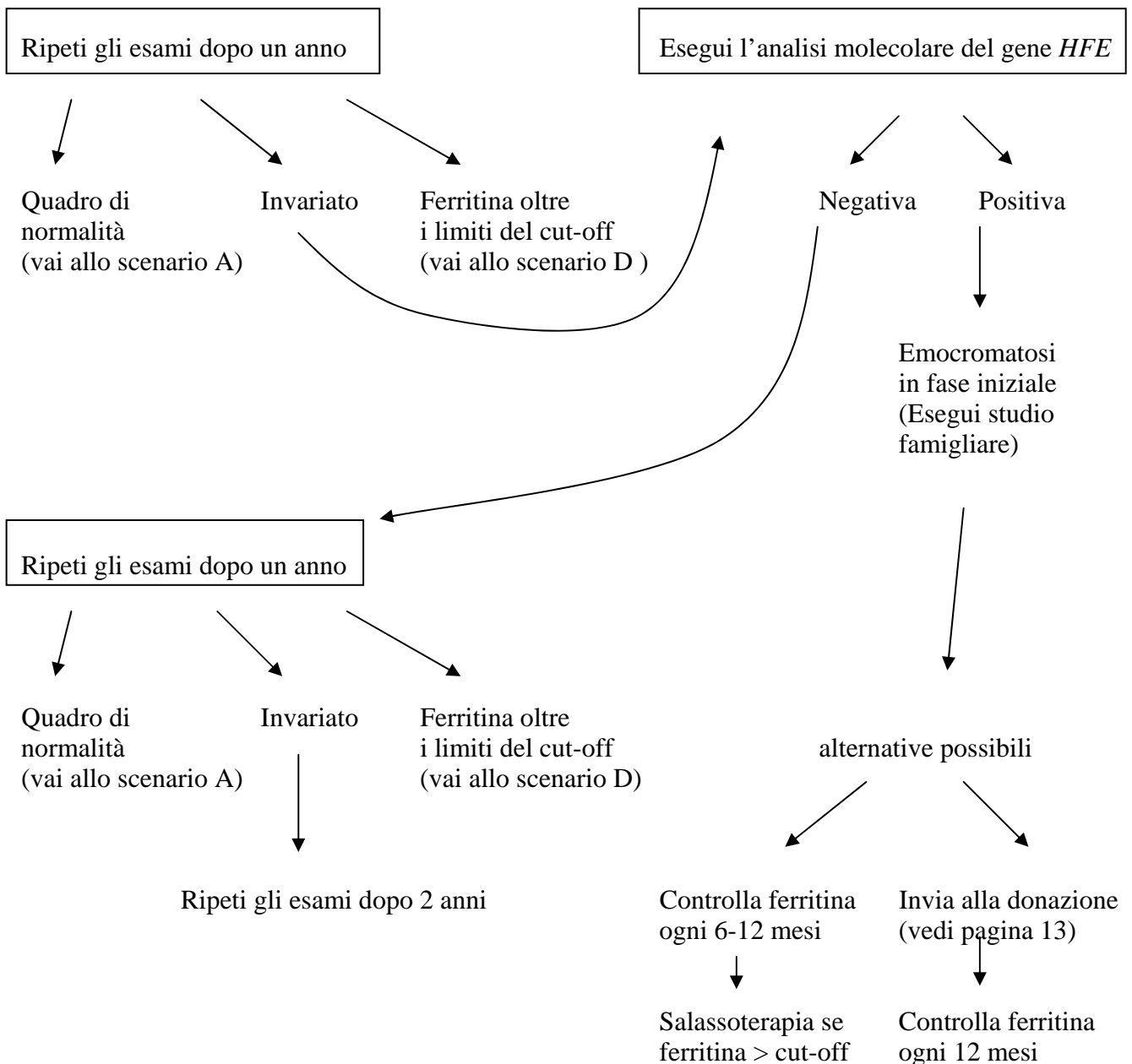
- **Emocromatosi poco probabile**
- **Possibile iperferritinemia aspecifica** (vedi Tabella 4)
(stati infiammatori acuti e cronici, neoplasie, infezioni)
- **Possibile sindrome dell'iperferritinemia-cataratta congenita** (vedi Tabella 4)
(anamnesi familiare positiva per cataratta precoce)
- **Possibile sindrome del sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici (frequente)**
(vedi Tabella 1 e 2)
- **Aceruloplasminemia (rarissima)** (vedi Tabella 1 e 2)

Scenario C

Saturazione della transferrina > 45 %
 Ferritina sierica normale (vedi Tabella 3)

- **Possibile sovraccarico di ferro in fase iniziale**

Una volta escluse cause secondarie (vedi Tabella 1 e 2), si possono considerare due possibili scelte comportamentali:



Scenario D

Saturazione della transferrina > 45 %
Ferritina sierica elevata (vedi tabella 3) ma < 1000µg/L

- **Sovraccarico di ferro di varia eziologia** (Tabella 1)

↓
Esegui l'analisi molecolare del gene *HFE*

↙
negativa

↘
positiva

Considera altre forme di emocromatosi non-*HFE* correlate o altre cause di sovraccarico di ferro (*tabella 1*) e procedi con le indagini relative (*tabella 2*)

Emocromatosi *HFE*

↓
Screening complicanze (Tabella 4)
Studio familiare

↓
Terapia fino a ferrodeplezione

↓
Terapia di mantenimento

Scenario E

Saturazione della transferrina > 45 %	
Ferritina sierica	≥ 1000 µg/L (donne)
	≥ 1000 µg/L (uomini)

- **Sovraccarico di ferro di varia eziologia (tabella 1).**

Esegui l'analisi molecolare del gene *HFE*

negativa

positiva

<p>Considera altre forme di emocromatosi non-<i>HFE</i> correlate o altre cause di sovraccarico di ferro (tabella 1) e procedi con le indagini relative (tabella 2)</p>

<p>Emocromatosi <i>HFE</i></p>

↓

Conferma diagnosi:
Biopsia epatica e Studio familiare

↓

Screening complicanze (Tabella 4)

↓

Terapia fino a ferrodiplozione

Terapia di mantenimento

Follow-up cirrosi e altre complicanze

↓

Studio familiare

↓

Screening complicanze (Tabella 4)

↓

Terapia fino a ferrodiplozione

Terapia di mantenimento

Follow-up cirrosi e altre complicanze