

Il nostro Centro risulta attualmente punto di riferimento per la diagnosi e la cura delle seguenti patologie correlate ad alterazioni del metabolismo del ferro:

- Emocromatosi Genetica (EG) in tutte le sue varianti, inclusa la forma classica (HFE-correlata; OMIM #235200), e quelle più rare, correlate principalmente ai geni HAMP (OMIM #613313), HJV (OMIM #602390), TfR2 (OMIM #604250), FPN1 per mutazioni *gain of function* (OMIM #606069) o ad altri geni implicati nella regolazione dell'omeostasi marziale (es. FTH1 OMIM #615517, BMP6, etc.)
- Malattia della Ferroportina (OMIM #606069)
- Sovraccarichi di ferro secondari (dismetabolico, esotossico, da malattie epatiche/ematologiche e/o a genesi multi-fattoriale)
- Altre patologie rare del metabolismo del ferro: sindrome iperferritinemia-cataratta (OMIM #600886), aceruloplasminemia (OMIM #604290), atransferrinemia (OMIM #209300), neuroferritinopatie e altre malattie neurologiche "NBIA-like" (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)
- Iperferritinemie di difficile inquadramento diagnostico, anche non associate a sovraccarico di ferro (es. malattia di Gaucher, OMIM #230800, #230900, #231000)
- Anemie sideropeniche semplici e complesse, es. forme refrattarie alla somministrazione di ferro per via orale, acquisite e congenite (es. Iron Refractory Iron Deficiency Anemia, IRIDA, OMIM #206200)
- Anemie sideroblastiche congenite o acquisite
- Altre anemie microcitiche atipiche (es. mutazioni su DMT1, OMIM # 206100)

Tali patologie rappresentano, nell'insieme, un **problema clinico comune**.

L'Emocromatosi, infatti, è una delle malattie genetiche più diffuse. La principale mutazione causale, vale a dire la variante C282Y sul gene HFE, ha una prevalenza nella popolazione generale Nord Europea pari al 10% in eterozigosi e al 3-5% in omozigosi; nelle popolazioni mediterranee la prevalenza dei portatori della mutazione C282Y è un po' inferiore (3-5%), ma la presenza di mutazioni su altri geni fa sì che la prevalenza complessiva dell'EG sia sovrapponibile a quella dei paesi Nord Europei. Un'alterazione dell'omeostasi marziale si riscontra inoltre in molte condizioni patologiche relativamente comuni, quali le epatopatie croniche a genesi alcolica o virale (soprattutto da virus C), e la steatoepatite non alcolica, la cui frequenza sta assumendo proporzioni epidemiche in relazione a stili di vita scorretti sempre più diffusi nella popolazione. Sovraccarichi marziali di entità variabile, ma talora imponente, si possono osservare infine anche in condizioni quali le sindromi mielodisplastiche e, più in generale nei pazienti politrasfusi, e nell'insufficienza renale cronica in stadio avanzato. I pazienti con sovraccarico marziale possono presentarsi con multipli danni d'organo (es. cirrosi epatica, diabete mellito, ipogonadismo, cardiopatie, artropatie, alterazioni neurologiche, etc.) di **non facile inquadramento eziologico e gestione terapeutica**.

Sul versante opposto, le anemie sideropeniche, seppur generalmente più facili da diagnosticare, presentano, in un numero non trascurabile di casi, **problematiche relative all'identificazione della causa** (soprattutto in alcune categorie di pazienti fragili e con plurime comorbilità, quali gli anziani, nei quali l'esecuzione di accertamenti invasivi può risultare difficoltosa) **e/o alla resistenza alle terapie** convenzionali. Carenza di ferro e anemia sideropenica rappresentano, infine, una problematica ricorrente e spesso **trascurata** nei pazienti candidati ad intervento chirurgico, la cui corretta e tempestiva gestione è divenuta, negli ultimi anni, uno dei pilastri dei cosiddetti programmi di *Patient Blood Management* (PBM), attività volte un utilizzo sempre più limitato ed *evidence-based* delle trasfusioni di sangue nel periodo peri-operatorio.

Nel corso degli anni, presso l'AOUI-VR, si è creata un'ampia rete di **specialisti** e di **tecnologie diagnostiche** volte a un *management* sempre più accurato e tempestivo dei pazienti affetti da malattie del ferro, che include:

- La Medicina Generale in cui operano specialisti internisti con comprovata esperienza clinica e di ricerca per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento dei disordini dell'omeostasi marziale e dell'anemia;
- Il Laboratorio di Analisi Chimiche e Molecolari, per la ricerca delle mutazioni sul gene HFE (test genetico di 1° livello mediante tecnologie classiche);
- La Radiologia, dove si eseguono le biopsie epatiche eco-guidate e la determinazione quantitativa non invasiva del ferro epatico, splenico, pancreatico e cardiaco tramite Risonanza Magnetica Nucleare (T2* e/o mediante protocollo di Gandon), particolarmente utili per le forme "atipiche" di EG o nella Malattia della Ferroportina;

- L'Anatomia Patologica, per l'interpretazione critica dell'istologia epatica (nelle forme di sovraccarico) e gastro-intestinale (nelle forme atipiche/complesse di anemia sideropenica);
- L'Endoscopia Digestiva, che oltre agli esami endoscopici "classici" (EGDS/colonscopia), offre la possibilità di eseguire indagini più approfondite, quali l'enteroscopia con videocapsula, nonché interventi per il trattamento di angiodisplasie in sedi di difficile accesso mediante "double balloon push enteroscopy";
- Il Servizio Trasfusionale per l'esecuzione della salasso-terapia o, in casi selezionati e rari di sovraccarico di ferro, l'eritrocitaferesi;
- Il Day Service poli-specialistico per le terapie marziali endovenose con i moderni preparati in singola somministrazione, il monitoraggio dei pazienti sottoposti a biopsia epatica e il follow-up dei pazienti più complessi.

A queste attività si sono aggiunte negli ultimi anni anche:

- la Piattaforma Proteomica del Centro Piattaforme Tecnologiche Universitario (CPT, <http://cpt.univr.it>), presso la quale è possibile effettuare il dosaggio delle concentrazioni sieriche dell'ormone epcidina mediante spettrometria di massa; tale indagine (effettuata a scopo di ricerca c/o il nostro Centro da oltre 10 anni), è stata recentemente inserita come prestazione diagnostica anche nel Prontuario Aziendale e risulta quindi disponibile per utenti interni ed esterni all'AOUI. Al momento solo pochi centri al mondo sono in grado di offrire questo servizio e la nostra struttura è in questo senso l'*unica* in Italia. Il dosaggio dell'epcidina si è dimostrato utile soprattutto nei casi di anemia multifattoriale/di difficile inquadramento o come supporto alla diagnosi di *Iron Refractory Iron Deficiency Anemia* (IRIDA), una rara forma di anemia sideropenica geneticamente determinata refrattaria al ferro orale, e caratterizzata da un eccesso di epcidina (Girelli D et al, *Blood* 2016);
- la Piattaforma Genomica del Centro Piattaforme Tecnologiche Universitario, dove è possibile eseguire l'analisi genetica di 2° livello mediante Next Generation Sequencing (NGS) su un pannello creato *ad hoc* di 56 geni implicati nella regolazione del metabolismo marziale; l'analisi molecolare tramite NGS ha permesso di effettuare c/o il nostro Centro la definizione molecolare, nonché una più corretta ri-classificazione diagnostica di molteplici casi di disordini marziali precedentemente non chiariti. Alcune di queste esperienze sono state descritte in riviste scientifiche internazionali (si vedano: Badar S et al, *American Journal of Hematology* 2016 e Piubelli C et al, *American Journal of Hematology* 2017). E' noto infatti, ad esempio, che in alcune regioni geografiche (inclusa l'Italia e tutto il bacino mediterraneo) fino al 30% dei pazienti con fenotipo compatibile con EG ha una mutazione rara e/o privata su geni "non-HFE" e presenta un test genetico di 1° livello negativo o non diagnostico.

Il nostro Centro, oltre a consolidate *expertise*, è in grado di fornire ai pazienti un **approccio diagnostico-terapeutico integrato e globale**.

I pazienti affetti da sovraccarico marziale, infatti, richiedono valutazioni cliniche, analisi laboratoristiche e genetiche, esami radiologici e, talora, una biopsia epatica con accurata interpretazione del preparato istologico. Una volta diagnosticati, necessitano di opportuni protocolli di salasso-terapia o, qualora questi non siano praticabili, di trattamenti talora complessi a base di farmaci ferrochelanti per via sottocutanea o orale. Anche l'approccio ai pazienti con anemie sideropeniche complesse e/o multifattoriali può richiedere l'intervento combinato di più specialisti, quali internisti, gastroenterologi/endoscopisti, etc.

Per tali motivi, nel 2011, i molteplici specialisti che collaboravano nella gestione dei pazienti con malattie del ferro, operanti c/o diverse Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona (AOUI-VR), su iniziativa del coordinatore del gruppo, il prof. Domenico Girelli, si sono formalmente riuniti in un team denominato "**Gruppo Interdisciplinare delle Malattie del Ferro**". Il gruppo si riunisce periodicamente per discutere i casi clinici più difficili e per adottare percorsi comuni di diagnosi e cura.