



Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della
Provincia di Bergamo

28 marzo 2025

Iperferritinemia: cause metaboliche, infiammatorie e altre forme secondarie

Dott.ssa Varusca Brusegan

SC SIMT – Struttura Complessa Servizio Immunotrasfusionale - ASST Papa Giovanni XXIII

DMTE - Dipartimento di Medicina Trasfusionale della provincia di Bergamo



Ospedale
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hematological
Diseases (ERN EuroBloodNet)

La sottoscritta in qualità di Relatore

dichiara che

nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto NON è in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni a fine di trarne vantaggio.

Varusca Brusegan

Programma

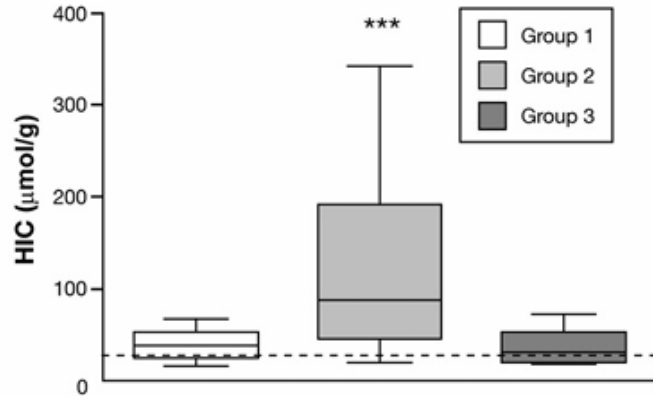
- Iperferritinemia: cause metaboliche, infiammatorie e altre forme secondarie
- Iperferritinemia: indicazioni terapeutiche

Iperferritinemia: cause metaboliche, infiammatorie
e altre forme secondarie

Iperferritinemia: una condizione comune

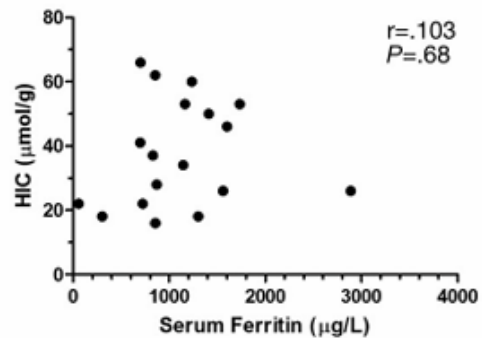
- * 5,9% caucasici
- * 19% asiatici
- * 19,6% nei maschi
- * 17% nelle femmine con più di 70 anni
- * 3% nelle femmine in premenopausa

La sola iperferritinemia non è un indice affidabile di Iron Overload

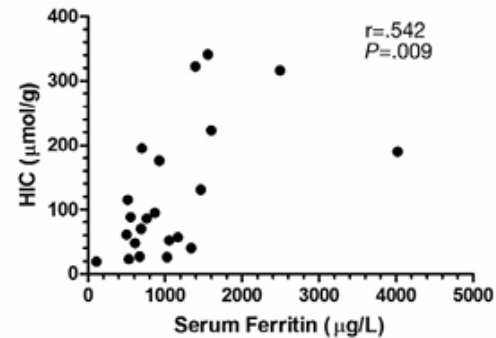


Serum ferritin as an index of iron overload shows marked variability according to different clinical situations

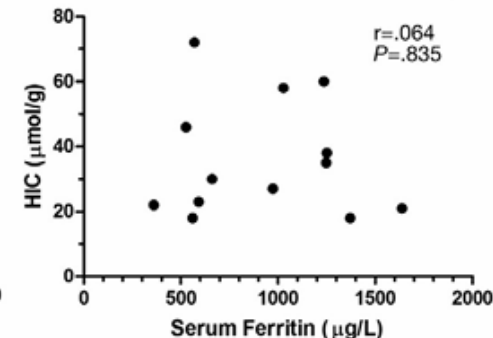
Ferritin versus HIC in hyperferritinemic subjects without HFE HH (Group 1)



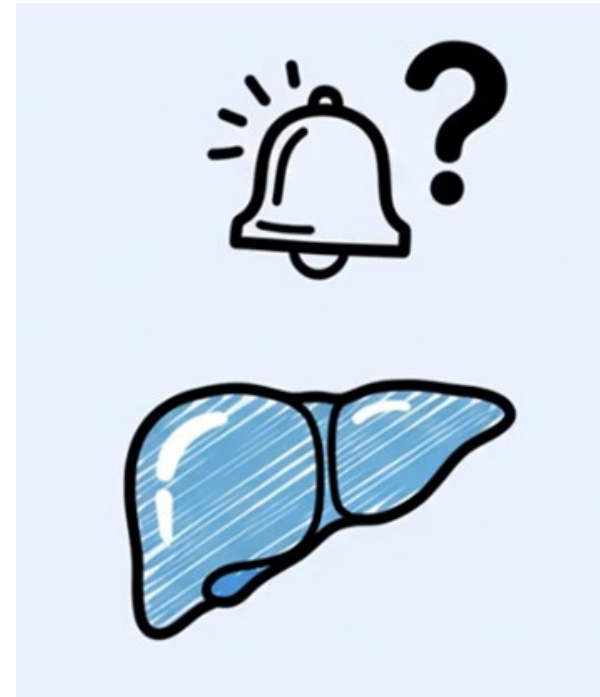
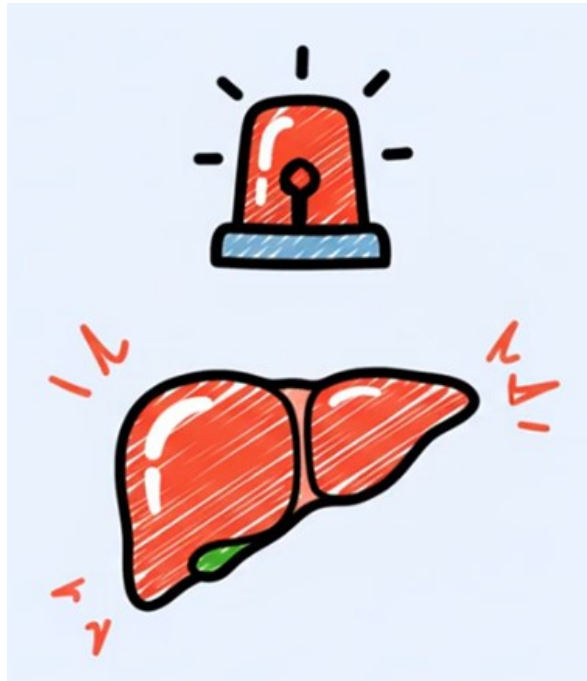
Ferritin versus HIC in hyperferritinemic subjects with HFE HH (Group 2)



Ferritin versus HIC in subjects with isolated hyperferritinemia (Group 3)



Iperferritinemia un vero rompicapo diagnostico



IPERFERRITINEMIA

Saturazione transferrina
stabilmente $\geq 45\%$

Saturazione transferrina
stabilmente $< 45\%$ (*iperferritinemia isolata*)

10%

90%

IPERFERRITINEMIA



Saturazione transferrina
stabilmente $\geq 45\%$

- emocromatosi genetica
- emosiderosi eritropoietica
- epatopatia in stadio avanzato
- emosiderosi iatrogena
 - terapie trasfusionali
 - terapie ematiniche

Saturazione transferrina
stabilmente $< 45\%$ (*iperferritinemia isolata*)

- stati dismetabolici
- Infezione o infiammazione
- abuso alcolico
- epatopatia stadio iniziale
- neoplasie
- aceruloplasminemia
- sindrome iperferritinemia-cataratta
- Ferroportin disease



*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

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

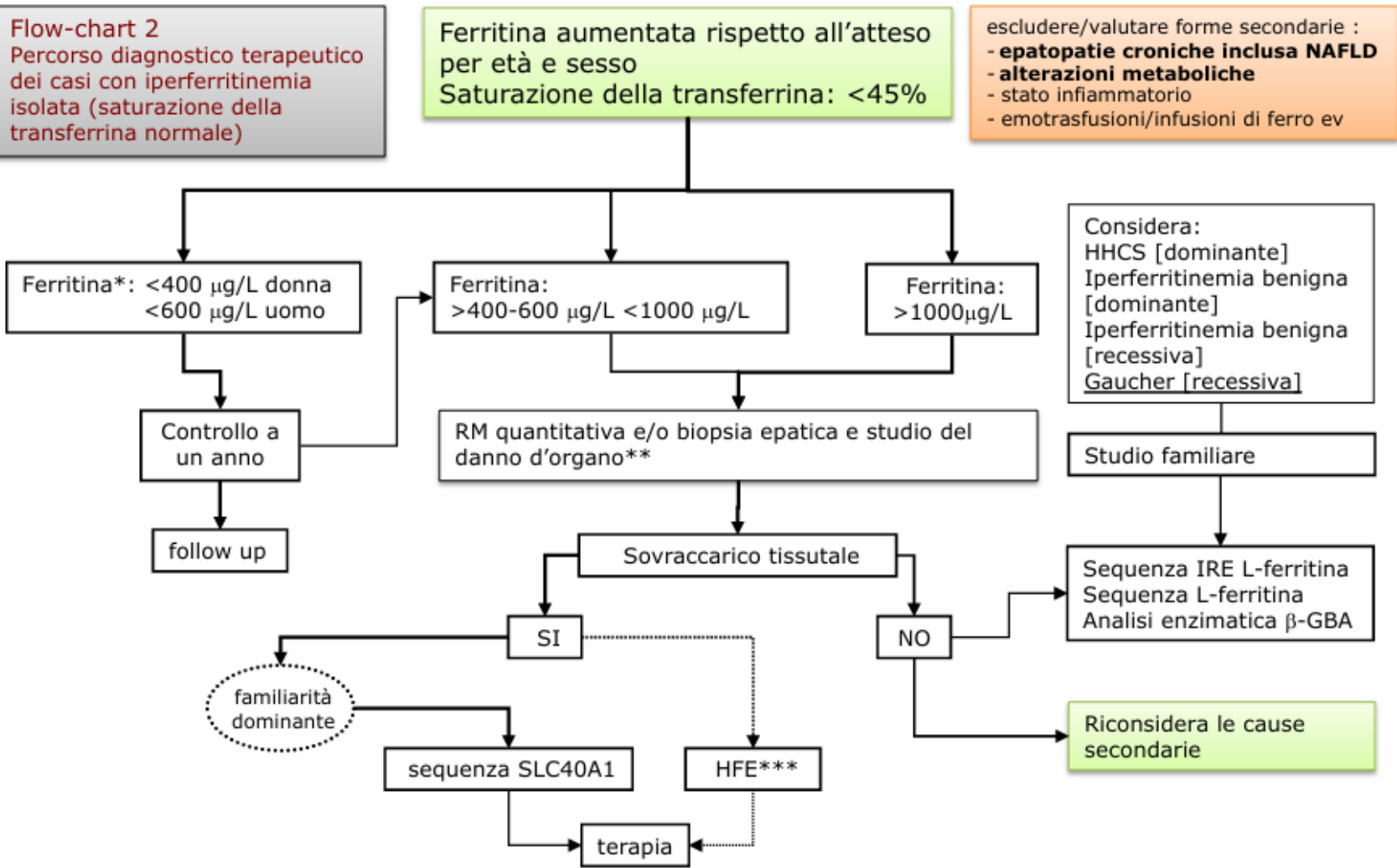
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

03-2018

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



PDTA regione Lombardia

Modified from *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:25

- * questi valori sono arbitrari perché non esistono dati sufficienti per stabilire un valore soglia della ferritina sopra il quale sia opportuno procedere verso indagini ulteriori. I valori proposti si basano sull'esperienza clinica e riguardano soggetti adulti.
- ** la biopsia epatica è spesso necessaria a scopo prognostico per valori di ferritina >1000 µg/L e talvolta a scopo diagnostico (per es.: nelle forme di emocromatosi non-HFE).
- *** lo stato di eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D e stati di eterozigosi composta tra mutazioni comuni e mutazioni rare lievi (per es.:S65C) possono determinare un fenotipo biochimico caratterizzato da iperferritinemia e saturazione della transferrina al di sotto del valore soglia di 45%.

EMOSIDEROSI IATROGENA

Trasfusioni ripetute

Ogni unità di globuli rossi contiene circa 250–300 mg di ferro

il corpo non ha un meccanismo efficace per eliminare il ferro in eccesso

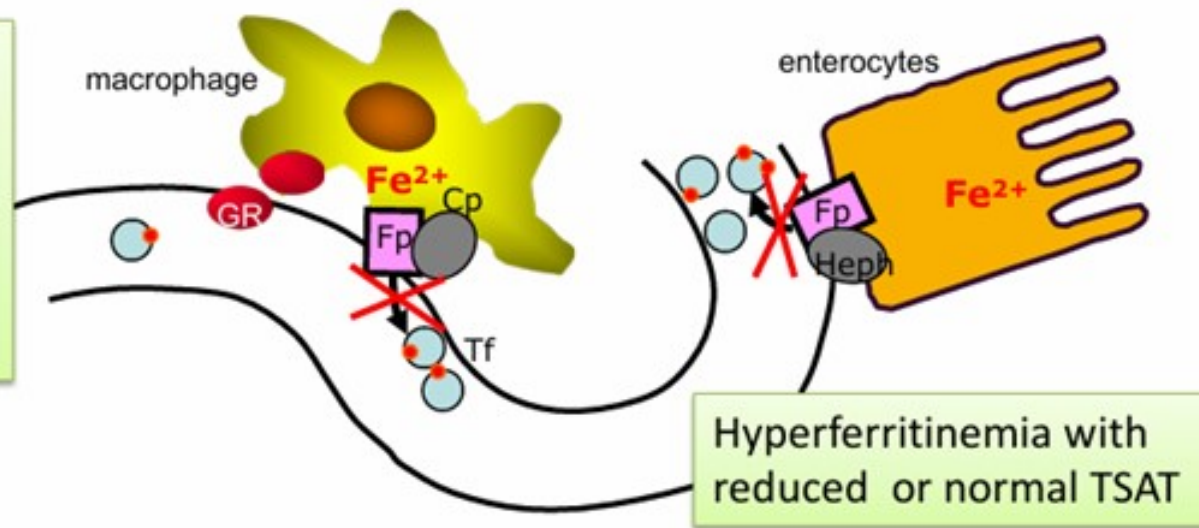
L'accumulo rapido di ferro è tipico nei pazienti con anemia cronica trasfusione-dipendente

Somministrazione eccessiva di ferro (terapia marziale)

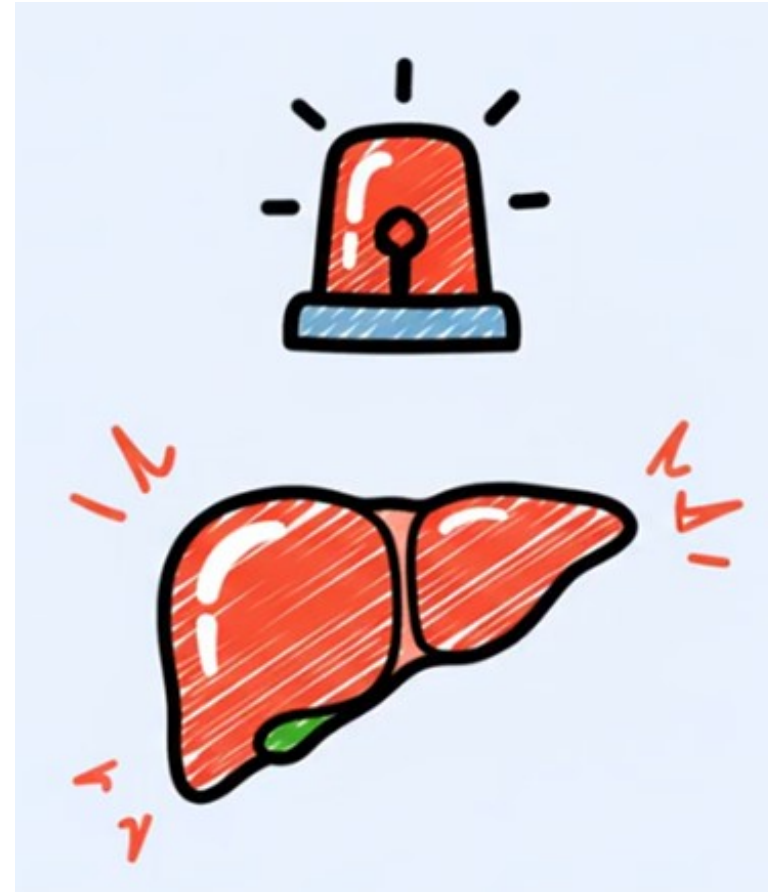
Soprattutto se per via endovenosa

Iperferritinemia e infiammazione

RES Iron retention:
Inflammation (cytokine mediated: hepcidin and ferritin up-regulation)
Ferroportin disease (Loss-of-function mutations)



Iperferritinemia e alcool




Iperferritinemia dismetabolica e accumulo di ferro dismetabolico DIOS

nature reviews endocrinology

<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00807-6>

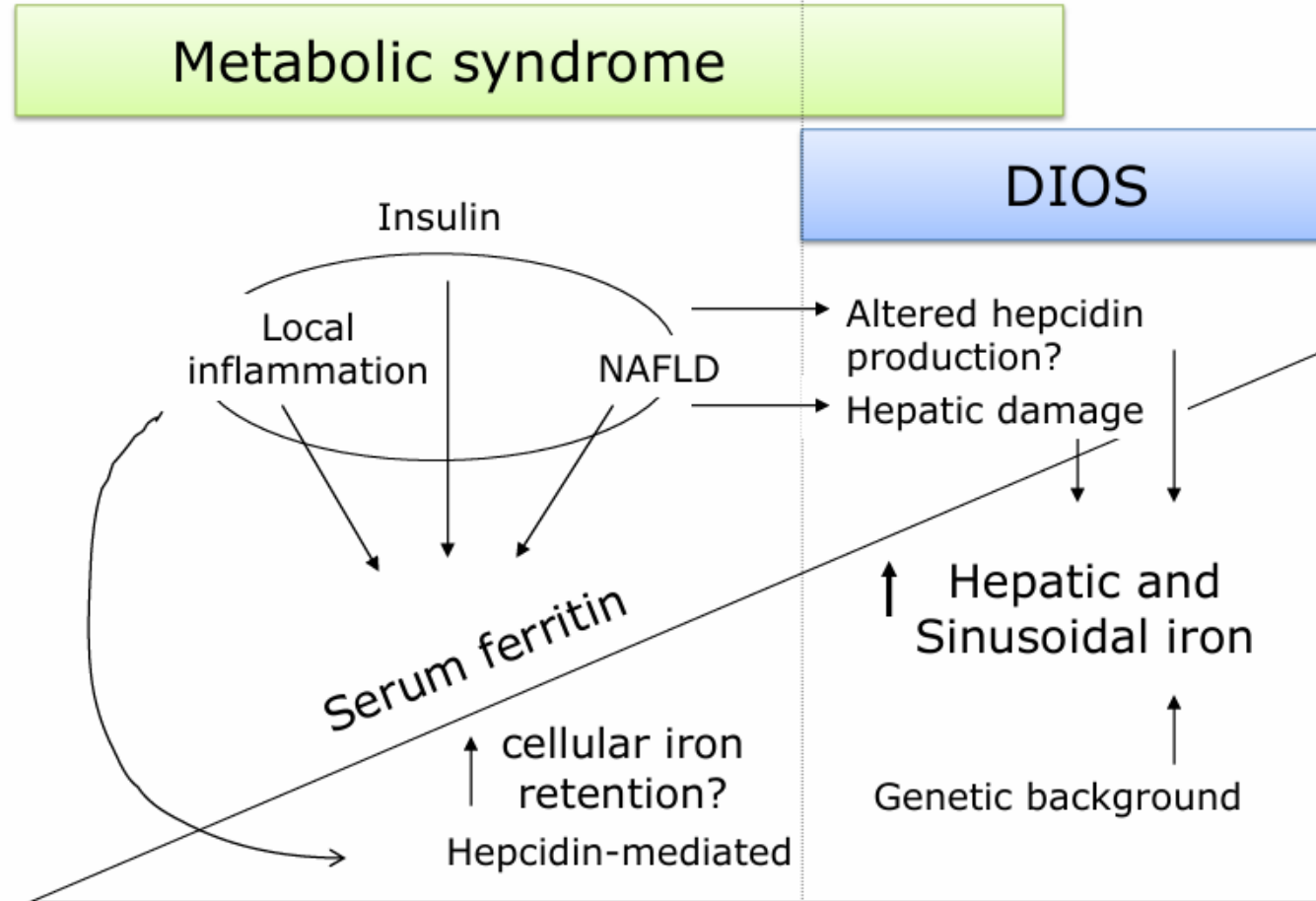
Consensus statement

 Check for updates

Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia

Luca Valenti^{1,2,3}✉, Elena Corradini^{4,5}✉, Leon A. Adams⁶, Elmar Aigner⁷, Saleh Alqahtani^{8,9}, Marco Arrese¹⁰,
Edouard Bardou-Jacquet¹¹, Elisabetta Bugianesi¹², Jose-Manuel Fernandez-Real^{13,14,15,16}, Domenico Girelli¹⁷,
Hannes Hagström¹⁸, Benjamin Henninger¹⁹, Kris Kowdley^{20,21}, Guido Ligabue^{4,22}, Donald McClain^{23,24}, Fabrice Lainé²⁵,
Koji Miyanishi²⁶, Martina U. Muckenthaler^{27,28,29}, Alessia Pagani³⁰, Patrizia Pedrotti³¹, Antonello Pietrangelo^{4,5},
Daniele Prati³, John D. Ryan³², Laura Silvestri³⁰, C. Wendy Spearman³³, Per Stål¹⁸, Emmanuel A. Tsochatzis³⁴,
Francesca Vinchi^{35,36}, Ming-Hua Zheng^{37,38} & Heinz Zoller^{39,40}

Iperferritinemia associata a Sdr dismetabolica e Iron Overload



Iperferritinemia dismetabolica

- Serum concentrations of ferritin: circulating levels of ferritin >300 ng/ml in men and >200 ng/ml in women^a
- Plus evidence of fatty liver: by liver biopsy, imaging (including MRI, ultrasonography, CT), continuous attenuation parameter by transient elastography or non-invasive biomarkers or scores (such as fatty liver index, limited to epidemiological studies^{108,109})
- Or type 2 diabetes mellitus and/or obesity (adjusted for ethnicity, BMI >30 kg/m² in people of European origin)
- Or two or more features of altered metabolism associated with insulin resistance¹⁶
 - Overweight (adjusted for ethnicity, BMI >25 kg/m² in people of European origin) or increased abdominal circumference (sex and ethnicity adjusted, >102 cm in men and >88 cm in women of European origin)
 - Increased circulating levels of triglycerides (>150 mg/dl)
 - Low HDL cholesterol (<45 mg/dl in men and <55 mg/dl in women)
 - Increased fasting levels of glucose (>100 mg/dl)
 - Arterial hypertension (>130/85 mmHg or use of anti-hypertensive agents)
 - Evidence of fasting hyperinsulinaemia or insulin resistance (locally validated, such as with a HOMA-IR index >2.7)

Iperferritinemia dismetabolica

Contributing factors

These factors contribute to or are associated with increased levels of ferritin or the development of metabolic hyperferritinaemia (MHF) and subsequent progression to iron accumulation (dysmetabolic iron overload syndrome; DIOS) in individuals with metabolic dysfunction or fatty liver disease.

Genetic

- Male sex^{4,7,30}
- Heterozygous presence of the *HFE* p.C282Y pathogenic variant or homozygous presence of the p.H63D variant or, in particular, compound heterozygosity for p.C282Y/p.H63D variants^{7,30,301}
- *PCSK7* variants³⁰²
- Absence of *TMPRSS6* p.A736V variant^{32,303}
- Heterozygous presence of *SERPINA1* PiZ and PiS pathogenic variants¹⁰⁴
- Heterozygous pathogenic variants of β -globin gene (*HBB*), that is, β -thalassaemia trait¹⁸

- Rare *NMBR* variants¹⁰⁵
- Heterozygous pathogenic variants of the gene that encodes ceruloplasmin³¹

Acquired

- Severity of insulin resistance^{3-11,106}
- Severity of fatty liver disease^{6,7,18-21}
- Ageing^{4,7,30}
- Altered regulation of iron metabolism (increased absorption and cellular retention) associated with lipid accumulation^{14,40-42,107}
- Iron accumulation in the liver^{7,9,20,21}
- Moderate alcohol intake; 30 g per day in men and 20 g per day in women⁷
- Hepatic copper deficiency and reduced ceruloplasmin activity^{51,52}

MHF e DIOS

DALL'IPERFERRITINEMIA DISMETABOLICA ALLA SINDROME DA ACCUMULO DI FERRO DISMETABOLICO

Table 1 | The spectrum of iron metabolism in individuals with metabolic dysfunction

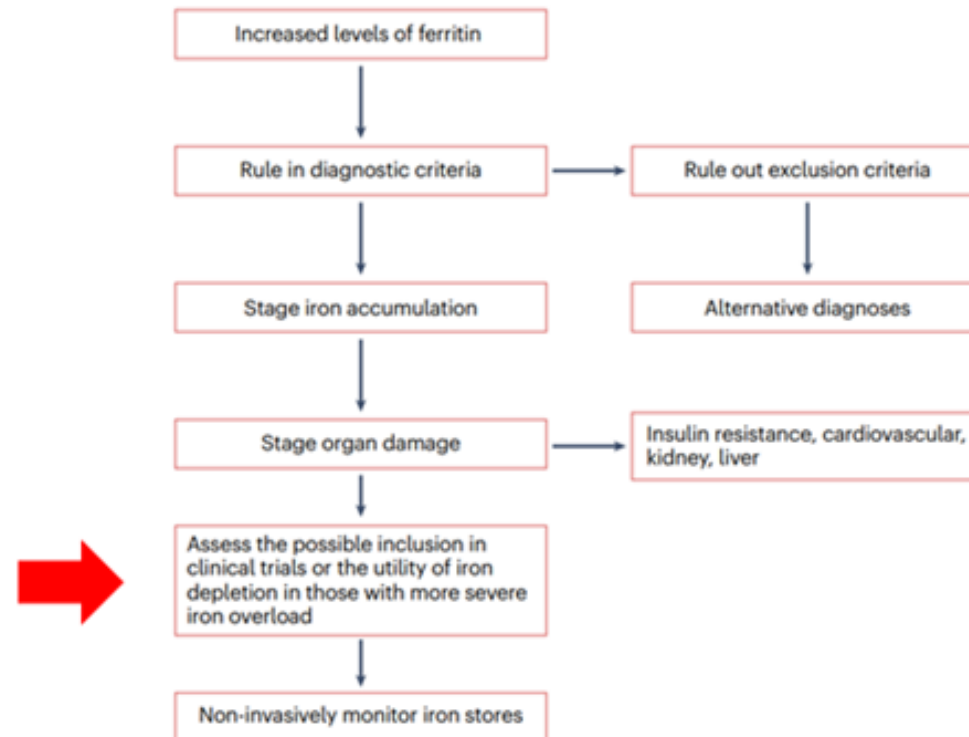
Factor	Normal iron metabolism	MHF		
		Stage 1 (MHF)	Stage 2 (dysmetabolic iron accumulation)	Stage 3 (dysmetabolic iron overload syndrome)
Ferritin (ng/ml)	50 to upper limit of normal	Upper limit of normal to 550	550–1,000	>1,000
Hepatic iron stores (R_2^* s ⁻¹)	<70	<70	70–140	>140
Iron stores (versus normal)	Normal	Normal	Increased	Very increased
Organ damage related to iron	Absent	Usually, absent	Rare	Present

Metabolic hyperferritinaemia (MHF) is defined in the presence of metabolic dysfunction when ferritin levels are above the upper limit of normal (>300 ng/ml in men and >200 ng/ml in women). MHF can next be staged to estimate iron accumulation and tissue damage, according to ferritin levels. Grading should preferably be determined after at least 3 months of lifestyle change counselling, when feasible (it is not mandatory for cross-sectional epidemiological studies or in clinical centres when this is not logistically feasible). When available, quantification of hepatic iron accumulation by MRI should take priority over the evaluation of serum levels of ferritin to grade MHF.



Iperferritinemia dismetabolica

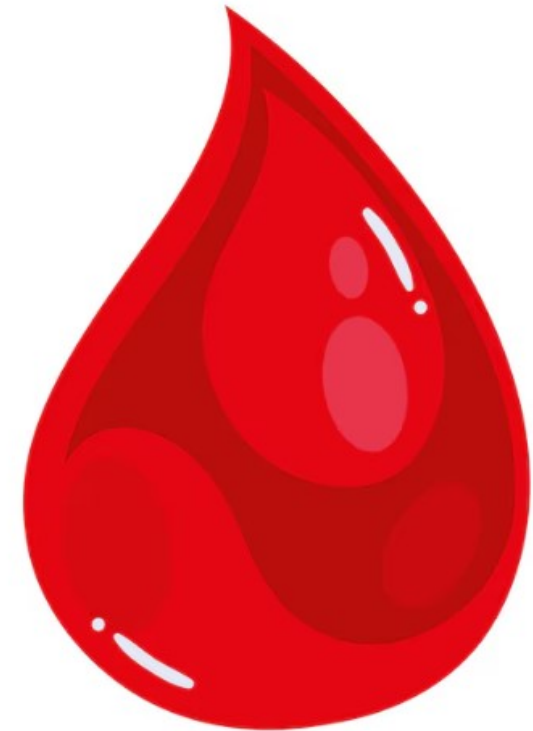
GESTIONE CLINICA



Iperferritinemia dismetabolica e donazioni di sangue

The role of blood donation

R11. Blood donation is not contraindicated in individuals with Δ with controlled cardiovascular risk factors, in the absence of or damage and of other contraindications to phlebotomy (U) (CR).



Caso clinico

PRIMA VISITA (2017) Antonio, 45 aa

ANAMNESI

- Intolleranza glucidica, dislipidemia
- No fumo
- No sport
- Farmaci: beta bloccante, 2 antiipertensivi, allopurinolo
- Autista

ESAME OBIETTIVO

- Peso 97 Kg H 167 Kg BMI = 32,3% (obesità)

ESAMI

- Ferritina 992
- Saturazione Transferrina (TSAT) = 46-44%
- Hb 15,7 MCV 91 AST 56 ALT 104 glicemia 106 colesterolo totale 240

Caso clinico

RIVALUTAZIONE CON ESITO ESAMI DI APPROFONDIMENTO (2017)

ESAMI DI APPROFONDIMENTO

- Ecografia addome: steatosi epatica
- Test genetico emocromatosi (HFE) wild type
- RM fegato secondo Rennes HIC 75 $\mu\text{mol/g}$

DIAGNOSI

IPERFERRITINEMIA DISMETABOLICA

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Consigli dietetici e su stile di vita
- Follow-up ambulatoriale e di laboratorio annuale

Caso clinico

FUP DI 2 ANNI (2019)

ANAMNESI

- Benessere soggettivo
- Farmaci: beta bloccante, 1 farmaco antiipertensivo, stop allopurinolo

ESAME OBIETTIVO

- Peso 65 Kg (-30 Kg) H 167 BMI 23,3 (normale)

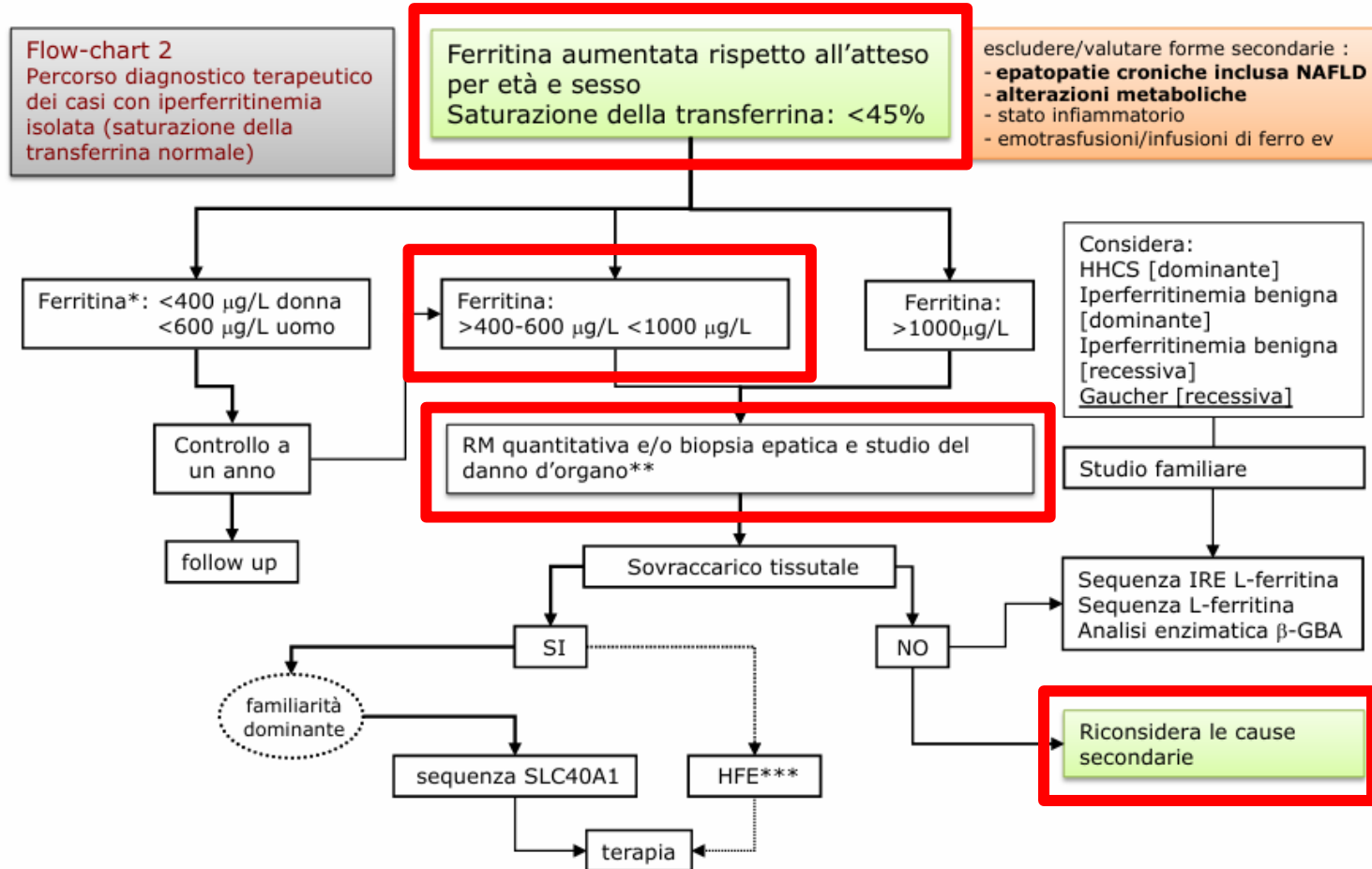
ESAMI

- Ferritina 435 TSAT = 42% AST 40 ALT 35

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- proseguire con lo stile di vita adottato
- monitoraggio annuale di emocromo e indici del ferro
- da rivedere se ferritina > 600 ng/mL

Caso clinico: flow-chart diagnosi

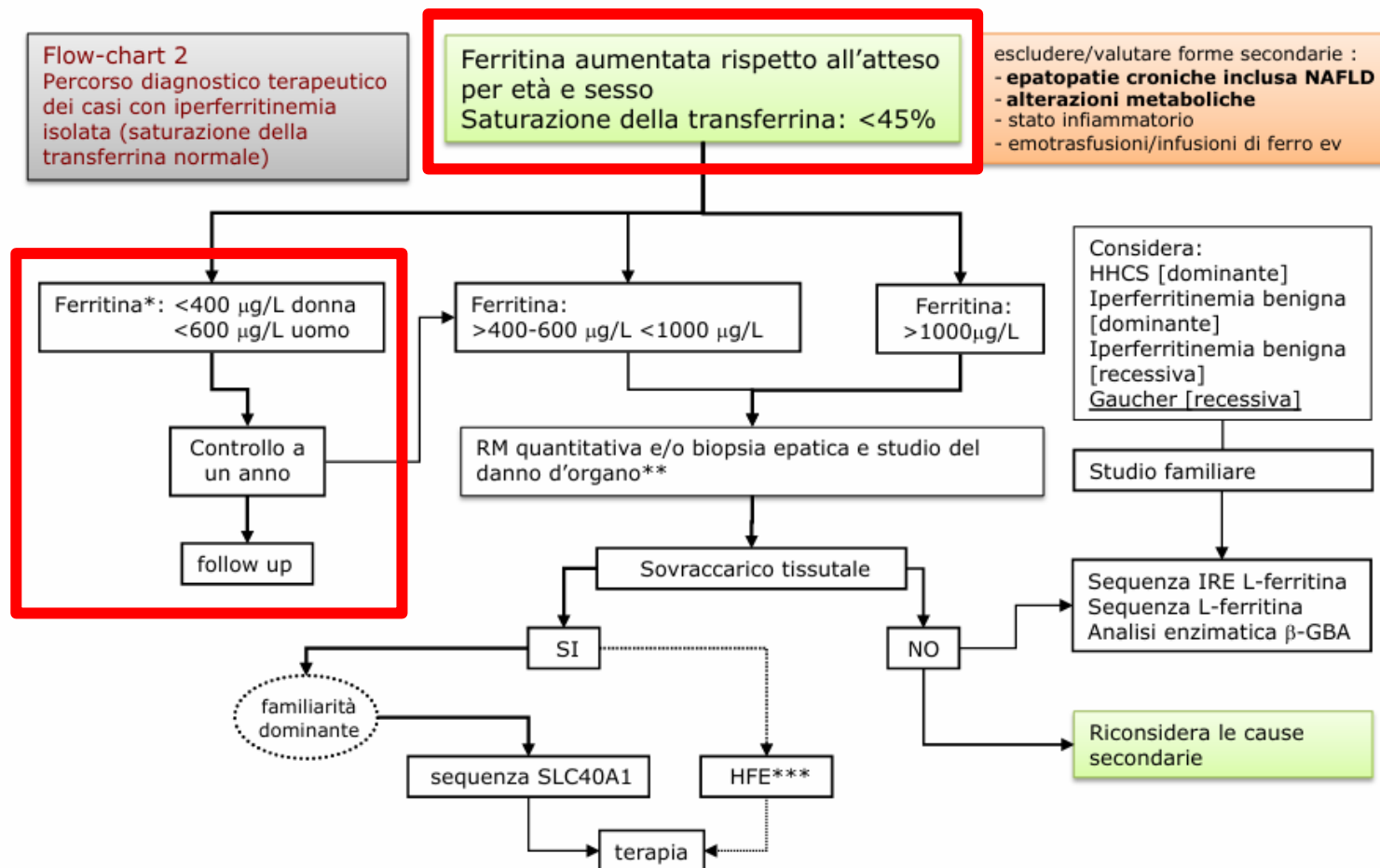


PDTA regione Lombardia

Modified from *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:25

- * questi valori sono arbitrari perché non esistono dati sufficienti per stabilire un valore soglia della ferritina sopra il quale sia opportuno procedere verso indagini ulteriori. I valori proposti si basano sull'esperienza clinica e riguardano soggetti adulti.
- ** la biopsia epatica è spesso necessaria a scopo prognostico per valori di ferritina >1000 µg/L e talvolta a scopo diagnostico (per es.: nelle forme di emocromatosi non-HFE).
- *** lo stato di eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D e stati di eterozigosi composta tra mutazioni comuni e mutazioni rare lievi (per es.:S65C) possono determinare un fenotipo biochimico caratterizzato da iperferritinemia e saturazione della transferrina al di sotto del valore soglia di 45%.

Caso clinico: flow-chart FUP



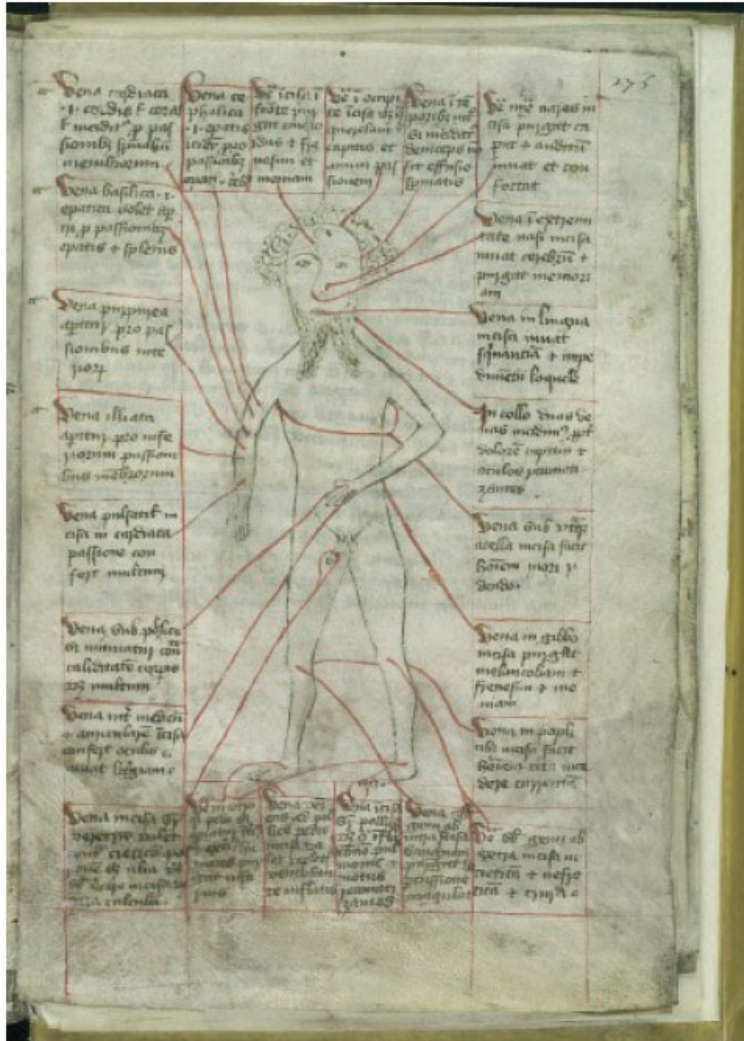
PDTA regione Lombardia

Modified from *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:25

- * questi valori sono arbitrari perché non esistono dati sufficienti per stabilire un valore soglia della ferritina sopra il quale sia opportuno procedere verso indagini ulteriori. I valori proposti si basano sull'esperienza clinica e riguardano soggetti adulti.
- ** la biopsia epatica è spesso necessaria a scopo prognostico per valori di ferritina >1000 µg/L e talvolta a scopo diagnostico (per es.: nelle forme di emocromatosi non-HFE).
- *** lo stato di eterozigosi composta C282Y/H63D, omozigosi H63D e stati di eterozigosi composta tra mutazioni comuni e mutazioni rare lievi (per es.:S65C) possono determinare un fenotipo biochimico caratterizzato da iperferritinemia e saturazione della transferrina al di sotto del valore soglia di 45%.

Iperferritinemia: indicazioni terapeutiche

UN PO' DI STORIA ...



Early 14th century pen drawing showing a nude figure of a man indicating parts of the body for bloodletting.

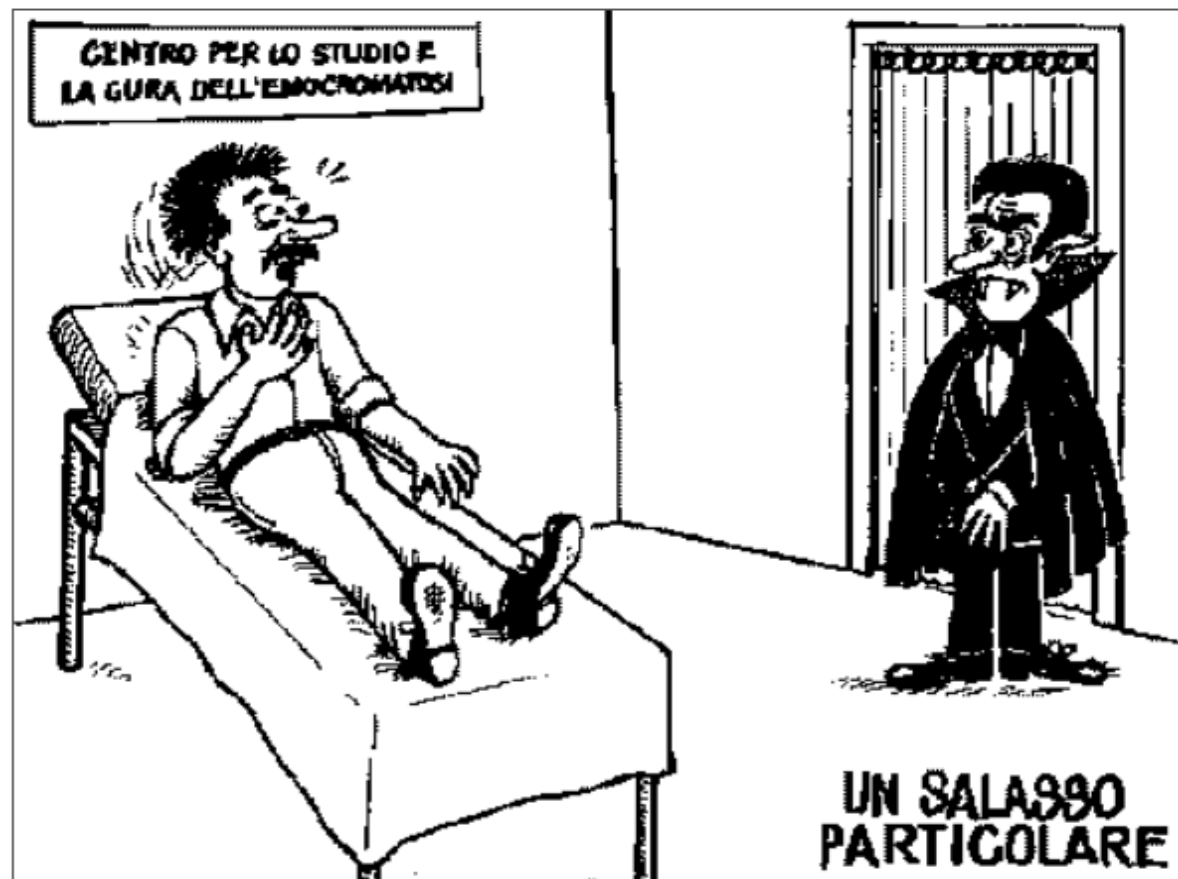
Courtesy of Wellcome Library, London.

UN PO' DI STORIA ...

- Nel 1799, George Washington morì per un'ostruzione delle vie aeree superiori, probabilmente dovuto l'epiglottide acuta o un ascesso.
- Il medico di Washington che aveva una scarsa conoscenza della procedura interpellò il luminare londinese Cullen.
- Ma alla fine preferì praticare un salasso e dopo qualche ora Washington morì



LA SALASSO TERAPIA 2.0



INDICAZIONI ALLA SALASSOTERAPIA

Journal of Blood Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

COMMENTARY

Clinical applications of therapeutic phlebotomy

This article was published in the following Dove Press journal:

Journal of Blood Medicine

18 July 2016

[Number of times this article has been viewed](#)

Kyung Hee Kim¹

Ki Young Oh²

¹Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, ²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital, Cheonan, South Korea

Abstract: Phlebotomy is the removal of blood from the body, and therapeutic phlebotomy is the preferred treatment for blood disorders in which the removal of red blood cells or serum iron is the most efficient method for managing the symptoms and complications. Therapeutic phlebotomy is currently indicated for the treatment of hemochromatosis, polycythemia vera, porphyria cutanea tarda, sickle cell disease, and nonalcoholic fatty liver disease with hyperferritinemia. This review discusses therapeutic phlebotomy and the related disorders and also offers guidelines for establishing a therapeutic phlebotomy program.

Keywords: therapeutic phlebotomy, hemochromatosis, polycythemia vera, porphyria cutanea tarda, sickle cell disease, nonalcoholic fatty liver disease

IL SALASSO TERAPEUTICO: MECCANISMO D'AZIONE

Rimozione di massa eritrocitaria

Rimozione di ferro dall'organismo

Riposizionamento del ferro dalle sedi di deposito al midollo osseo (come conseguenza dell'attivazione dell'eritropoiesi)

SALASSO E EMOCROMATOSI

	Initial therapy			Maintenance therapy
	Criteria for testing	Phlebotomy	Endpoint	Goal
France (2005)	SF >300 µg/L in men; SF >200 µg/L in women	5–7 mL/kg (<550 mL) once a week	SF <50 µg/L	SF <50 µg/L
Netherlands (2007)	Not precise	500 mL once a week	SF <300 µg/L	SF within the reference values
EASL (2010)	SF above the normal range	400–500 mL every 1 or 2 weeks	SF <300 µg/L	SF <50 µg/L
AASLD (2011)	Increased SF with or without clinical symptoms	500 mL once or twice a week	SF 50–100 µg/L	SF 50–100 µg/L

EASL=European Association for the Study of the Liver. AASLD=American Association for the Study of Liver Diseases. SF=serum ferritin.

Table: Main international recommendations on venesection therapy in HFE haemochromatosis^{17,78,98,99}

Dopo 10 anni di osservazione, la sopravvivenza era del 95% nei pazienti trattati contro il 10% dei pazienti non trattati.

Nei pazienti senza cirrosi trattati con regolare salassoterapia, la sopravvivenza a 20 anni era del tutto sovrapponibile a quella dei soggetti normali, a dimostrazione che una terapia adeguata è in grado di garantire ai malati di emocromatosi una normale aspettativa di vita.

FASI DELLA SALASSOTERAPIA

Induzione della ferropdeplezione

Trigger: ferritina > 300 ng/mL

Target: ferritina ≈ 50 ng/mL (saturazione transferrina < 50%)

Salasso 450-400 mL

Mantenimento della ferropdeplezione

Target: ferritina tra i 50 e i 100 ng/mL

3-6 salassi all'anno

Fino a età ... ??

Ferro rimosso con 400 mL di sangue

200 mg

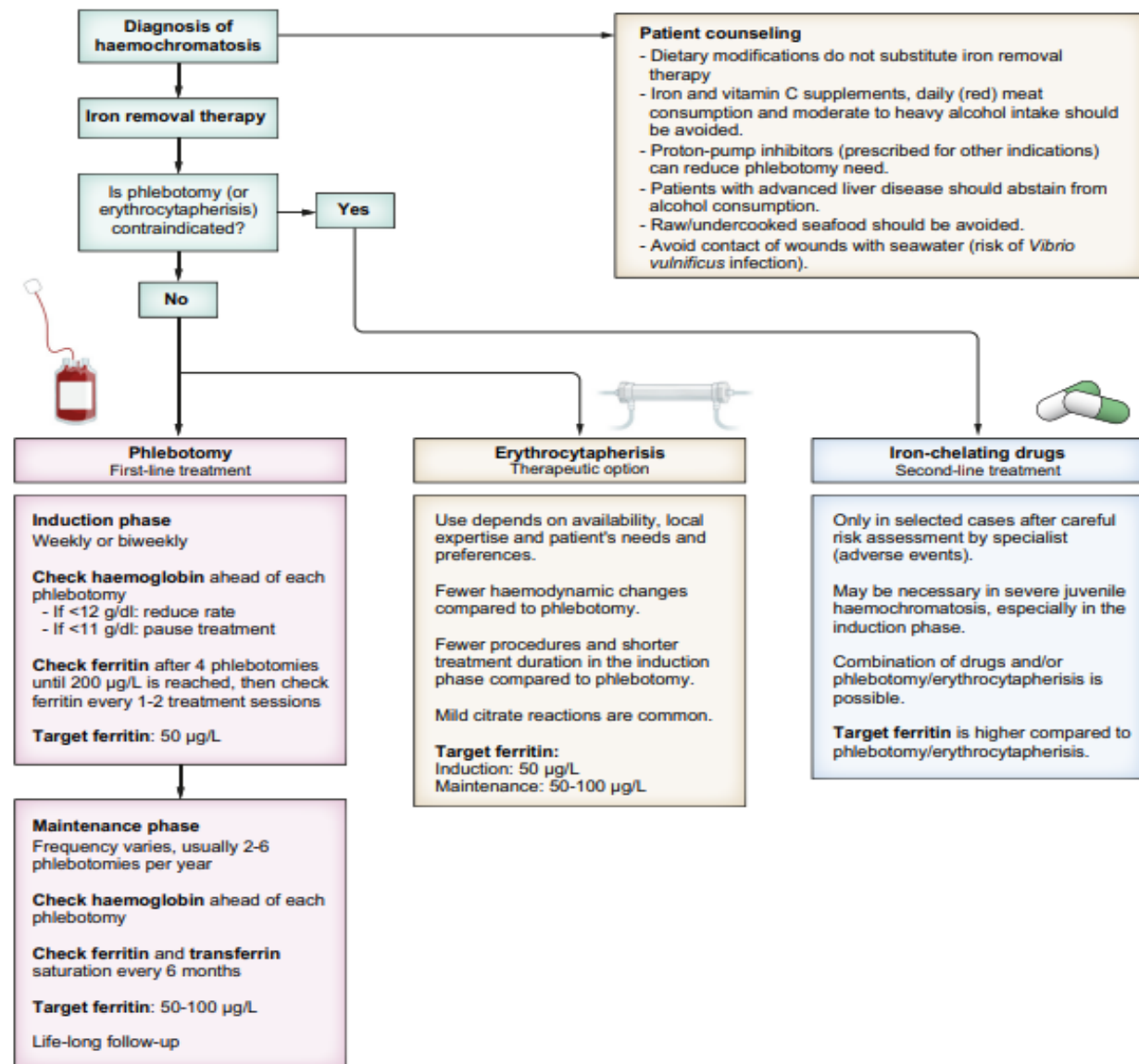
Ferro rimosso con 5 salassi

1000 mg

SALASSOTERAPIA: PRECAUZIONI

- Anemia
- Volume del salasso (considerare circa 10% TBV)

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE



TERAPIA FERROCHELANTE

La terapia ferrochelante è un'opzione considerabile in caso di impossibilità ad effettuare la salassoterapia (anemia, cardiopatia grave con labile compenso di circolo, impossibilità di reperire venoso o intolleranza all'ago).

EMOSIDEROSI E IPERFERRITINEMIA: QUALE TERAPIA ?

- infiammazione
- alcool
- stati dismetabolici
- necrosi tissutale (epatica)
- neoplasie

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE !

EMOSIDEROSI E IPERFERRITINEMIA: E I SALASSI?

HEPATOLOGY



HEPATOLOGY, VOL. 65, NO. 2, 2017

Metabolic and Hepatic Effects of Bloodletting in Dysmetabolic Iron Overload Syndrome: A Randomized Controlled Study in 274 Patients

Fabrice Lainé,^{1,3} Marc Ruivard,⁴ Véronique Loustaud-Ratti,⁵ Fabrice Bonnet,^{1,6,7} Paul Calès,⁸ Edouard Bardou-Jacquet,^{1,3,7} Sylvie Sacher-Huvelin,⁹ Xavier Cause,¹⁰ Christine Beusnd,¹¹ Alain Renault,^{1,7} Eric Bellissant,^{1,7} and Yves Deugnier,^{1,7} Study Group*

In DIOS patients, iron depletion by **bloodletting does not improve metabolic and hepatic features, is associated with weight gain, and is not as well tolerated as expected**; sustained modification of diet and lifestyle habits remains the first therapeutic intervention in DIOS.

EMOSIDEROSI E IPERFERRITINEMIA: E I SALASSI?

Hepatology Research 2018; 48: E30–E41

doi: 10.1111/hepr.12921

Original Article

Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

Arvind R. Murali,^{1,2}  Ashutosh Gupta³ and Kyle Brown^{1,2,4}


Conclusions: Phlebotomy does not bring about significant improvement in indices of insulin resistance, liver enzymes, or liver histology in patients with DIOS and/or NAFLD compared to lifestyle changes alone. Current evidence does not support the use of phlebotomy in patients with DIOS or NAFLD

EMOSIDEROSI E IPERFERRITINEMIA: E I SALASSI?














nature reviews endocrinology

<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00807-6>

Consensus statement

 Check for updates

Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia

Luca Valenti ^{1,2,3} , Elena Corradini ^{4,5} , Leon A. Adams⁶, Elmar Aigner⁷, Saleh Alqahtani^{8,9}, Marco Arrese¹⁰, Edouard Bardou-Jacquet¹¹, Elisabetta Bugianesi¹², Jose-Manuel Fernandez-Real ^{13,14,15,16}, Domenico Girelli ¹⁷, Hannes Hagström¹⁸, Benjamin Henninger¹⁹, Kris Kowdley^{20,21}, Guido Ligabue ^{4,22}, Donald McClain ^{23,24}, Fabrice Lainé²⁵, Koji Miyanishi ²⁶, Martina U. Muckenthaler^{27,28,29}, Alessia Pagani³⁰, Patrizia Pedrotti³¹, Antonello Pietrangelo^{4,5}, Daniele Prati³, John D. Ryan³², Laura Silvestri³⁰, C. Wendy Spearman ³³, Per Stål¹⁸, Emmanuel A. Tsochatzis ³⁴, Francesca Vinchi^{35,36}, Ming-Hua Zheng ^{37,38} & Heinz Zoller ^{39,40}

EMOSIDEROSI E IPERFERRITINEMIA: E I SALASSI?

Clinical management

R9. The clinical management should be focused on lifestyle factors associated with increased risk of cardiometabolic risk factors (such as caloric intake and dietary patterns, alcohol intake, fructose and salt intake and sedentary lifestyle) and the pharmacological control of cardiovascular risk factors (U) (CR).

R10. In patients with MHF and DIOS, iron depletion therapy should be considered as an experimental therapy to be tested in well-powered controlled trials (U) (CR).

[...] outside clinical studies, iron depletion can be considered only in patients with confirmed severe hepatic iron accumulation (grade 3) associated with steatohepatitis or clinically significant liver fibrosis unresponsive to therapy [...]

Conclusioni

- Iperferritinemia non è sempre sinonimo di sovraccarico di ferro
- Le cause di iperferritinemia sono numerose ed è necessaria una accurata valutazione (clinica, di laboratorio, strumentale)
- Importanza della saturazione della transferrina come primo elemento della diagnosi differenziale
- Nella maggiorparte dei casi l'iperferritinemia si associa a valori normali di saturazione della transferrina ed è secondaria a dismetabolismo, infiammazione ed epatopatia
- Attenzione alle malattie rare !
- Nel dubbio ... ambulatorio di Medicina Trasfusionale SIMT HPG23 ...

SC SIMT ASST PAPA GIOVANNI XXIII



AMBULATORIO DI MEDICINA TRASFUSIONALE SC SIMT ASST PG23

Centro di riferimento della Rete Regionale e Nazionale delle Malattie Rare

Centro di riferimento della rete europea delle malattie rare ematologiche



GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

DONA CON ORGOGLIO PERCHE' DONI VITA !



SAVE BLOOD, SAVE LIVES



**Ordine dei Medici Chirurghi e degli
Odontoiatri della Provincia di
Bergamo**

Ente sussidiario dello Stato



**Ospedale
Papa Giovanni XXIII**

Sistema Socio Sanitario



**Regione
Lombardia**

ASST Papa Giovanni XXIII



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network

Hematological
Diseases (ERN EuroBloodNet)