

ESTUDIO DEL PACIENTE CON HIPERFERITINEMIA

Maria Fernandez Moreno
R1 Aparato Digestivo

Servicio de Medicina Interna
15 de Julio de 2024



Contenido

01

INTRODUCCIÓN

02

METABOLISMO
DEL FE

03

CAUSAS DE
↑ FERRITINA

04

ESTUDIO DEL
PACIENTE CON
HIPERFERRITINEMIA

05

ALGORITMO
DIAGNOSTICO

06

MANEJO



1. INTRODUCCIÓN

FERRITINA: almacén de Fe.
Importante en el estudio de anemias y
marcador de salud (RFA)

HIPERFERRITINEMIA

Ferritina serica:
>200 en mujeres
>300 en hombres

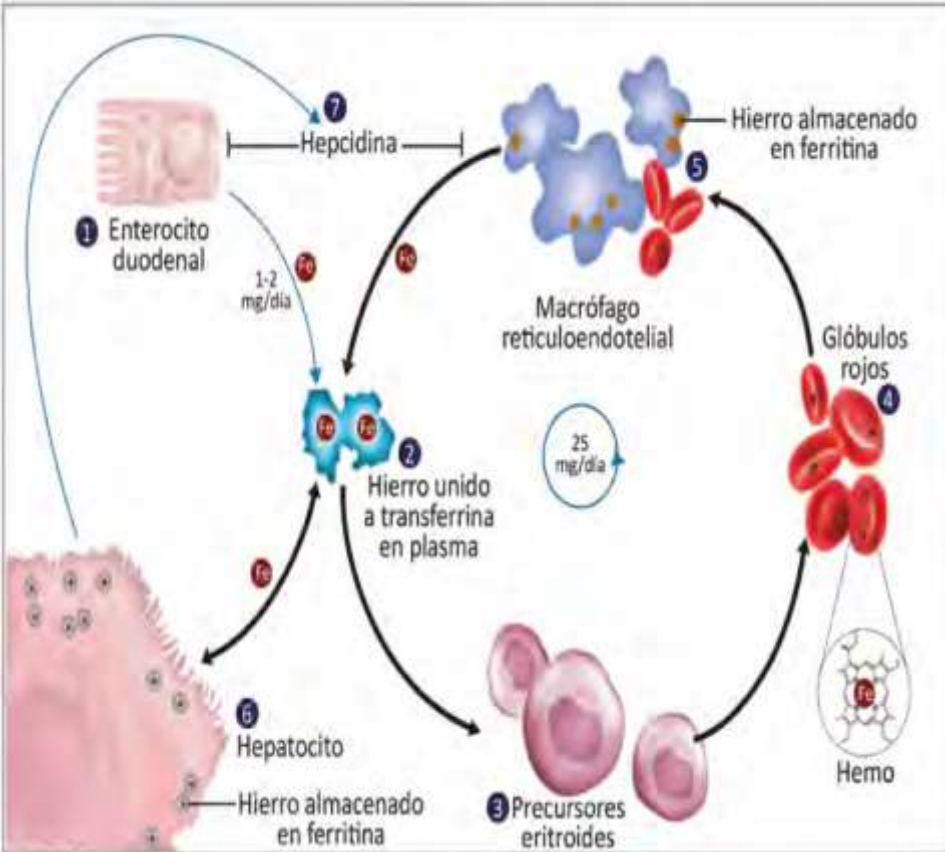


¡NO SIEMPRE ES HEMOCROMATOSIS!

LA MAYORÍA DE CAUSAS SON
MUCHO MAS COMUNES



2. METABOLISMO DEL FE



- FERRITINA:

almacenamiento de Fe en hepatocitos y macrófagos

- TRANSFERRINA:

transporte de Fe en sangre

- HEPCIDINA:

cuando los niveles de Fe son elevados en sangre -> aumenta la síntesis de la proteína HFE -> aumenta la síntesis hepática de hepcidina -> inhibe absorción de Fe en el enterocito y liberación desde macrófagos

- MACROFAGOS:

liberan el Fe tras la destrucción de hematíes.

- HEPATOCITOS:

producen hepcidina cuando aumentan los niveles de Fe en sangre.

CUANDO NOS ENFRENTAMOS A UNA HIPERFERRITINEMIA
DEBEMOS HACERNOS DOS PREGUNTAS

¿CUAL ES LA CAUSA?

¿HAY SOBRECARGA DE FE?



3. CAUSAS DE ↑ FERRITINA

PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS

- Síndrome metabólico, DM



ELEVACION DE RFA

- Infecciones, shock
- Enf. Autoinmunes



HEMOFAGOCITOSIS

Anemias significativas (eritroblastopenia/aplasias)



HEPATOPATIAS

- Alcohol: elevación proporcional
- Hepatitis víricas
- Esteatosis hepática
- Farmacos (ej: paracetamol)



LISIS CELULAR

- Procesos tumorales: mama, pulmón, hígado, neuroblastoma, hematológicos...



CITOLISIS HEPATICA



↑ FERRITINA

FERRITINA > 3000

HELP

3. CAUSAS DE ↑ FERRITINA

PROCESOS INFLAMATORIOS

CRON

- Síndrome metabólico

ELEVACION DE

- Infecciones, shock
- Enf. Autoinmunes

HEMOFAGOCITOSIS

Anemias significativas
(eritroblastopenia/aplasias)



	6-<10 años	10-16 años	>16 años
Perímetro de cintura	≥P90	≥P90	≥90cm en varones ≥80cm en mujeres
Tensión arterial	SD para SM	TAS ≥130 mmHg TAD ≥85 mmHg	TAS ≥130 mmHg TAD ≥85 mmHg
Triglicéridos	SD para SM	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
C-HDL	SD para SM	≤40 mg/dl	≤40 mg/dl
ATG	SD para SM	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl

SD: Sin definición; TA= tensión arterial; C-HDL= lipoproteínas de alta densidad; ATG: alteración de la glucemia en ayunas.

OPATIAS

ación proporcional
as
pática
(paracetamol)

ELULAR

orales: mama,
hematológicos...

↑ FERRITINA

FERRITINA
> 3000

3. CAUSAS DE ↑ FERRITINA

PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS

- Síndrome metabólico, DM



ELEVACION DE RFA

- Infecciones, shock
- Enf. Autoinmunes



HEMOFAGOCITOSIS

Anemias significativas (eritroblastopenia/aplasias)



HEPATOPATIAS

- Alcohol: elevación proporcional
- Hepatitis víricas
- Esteatosis hepática
- Farmacos (ej: paracetamol)



LISIS CELULAR

- Procesos tumorales: mama, pulmón, hígado, neuroblastoma, hematológicos...



CITOLISIS HEPATICA



↑ FERRITINA

FERRITINA > 3000



Tabla III. Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico (HLH-2004)

Criterios genéticos

Presencia de alteración genética conocida

Criterios clínico-analíticos

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (al menos, 2 líneas):
 - Hemoglobina < 9 g/dL (< 12 g/dL primeras 4 semanas de vida)
 - Trombopenia < 100.000/mm³
 - Neutropenia < 1.000/mm³
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
 - Triglicéridos > 300 mg/dL
 - Fibrinógeno < 150 mg/dL
- Hiperferritinemia > 500 ng/mL (valores > 10.000 ng/mL son muy sugerentes de HLH)
- Valores CD25 soluble ≥ 2.400 U/mL
- Disminución/ausencia actividad citotóxica NK
- Evidencia de hemofagocitosis en tejido

Sostienen el diagnóstico: pleocitosis e hiperproteinorraquia en el LCR, disfunción hepatobiliar (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, coagulopatía con elevación de D-dímero), hipoalbuminemia, elevación de LDH sérica o hiponatremia

El diagnóstico se establece a partir de un criterio genético o con la presencia, al menos, de 5 criterios clínico-analíticos

PROCESOS INFLAMATORIOS
CRONICOS

- Síndrome metabólico

ELEVACIONES DE

- Infecciones, shock séptico
- Enf. Autoinmunes

HEMOFAGOCITOSIS

Anemias significativas
(eritroblastopenia)

ATOPATIAS

elevación proporcional
de transaminasas
hepáticas
(ej: paracetamol)

NEOPLASIAS CELULARES

tumores: mama, colon, hígado, neuroblastoma, leucemias, linfomas, etc...

3. CAUSAS DE ↑ FERRITINA

PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS

- Síndrome metabólico, DM



ELEVACION DE RFA

- Infecciones, shock
- Enf. Autoinmunes



HEMOFAGOCITOSIS

Anemias significativas (eritroblastopenia/aplasias)



HEPATOPATIAS

- Alcohol: elevación proporcional
- Hepatitis víricas
- Esteatosis hepática
- Farmacos (ej: paracetamol)



LISIS CELULAR

- Procesos tumorales: mama, pulmón, hígado, neuroblastoma, hematológicos...



CITOLISIS HEPATICA



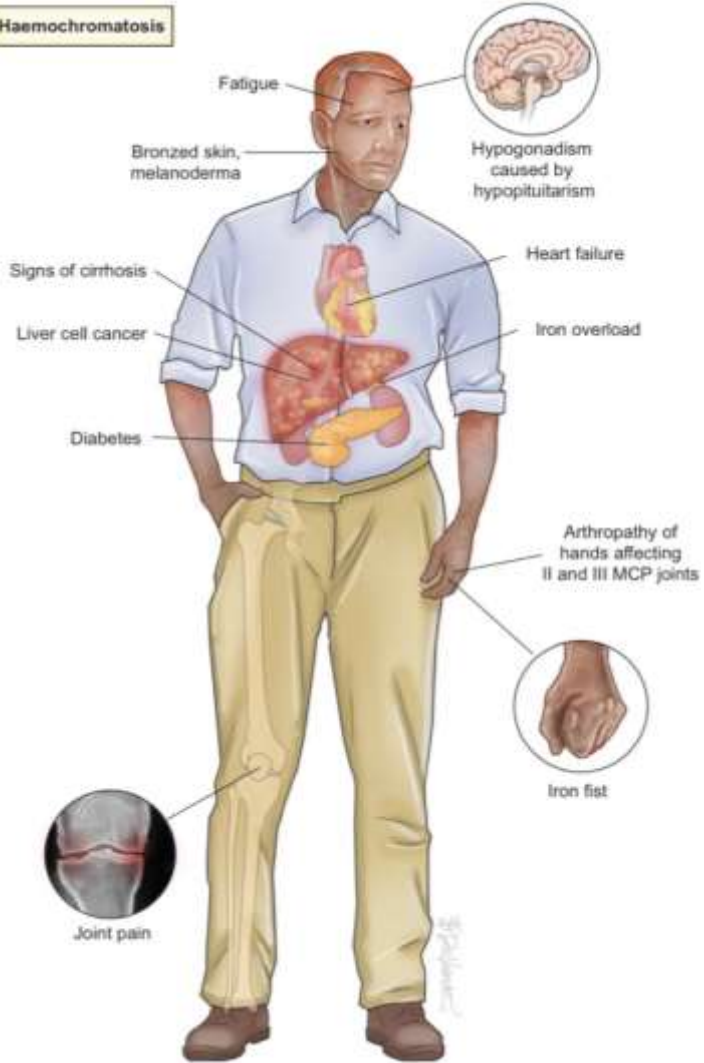
↑ FERRITINA

FERRITINA > 3000

HELP

3. OTRAS CAUSAS DE ↑FERRITINA

	Genetica	Causa	Clinica	Analitica
Transfusiones	No existe un mecanismo para la excreción activa de Fe. Dx: Historia clínica y seguimiento con niveles de ferritina serica.			
Sindrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas	AD, Cr. 19 Gen que regula la producción de L-ferritina		Cataratas precoces	Fe serico: N IST: N Hemograma: N
Aceruloplasmiemia	AR	Deposito de Fe en hígado, pancreas y GB	DM Enf neurológica Degeneracion retina	Fe serico: ↓ IST: ↓ HG: Hb ↓ , VCM ↓
Atransferrinemia o hipotranferrinemia	AR			IST: ↓ HG: Hb ↓ , VCM ↓
PCT	80% adq, 20% hereditaria	OH, VHB/C, LES... ↓ UPF-DC	Fototoxicidad, hipertricosis, ampollas	PFH alteradas Porfirias u: ↑
Hemocromatosis	AR, Cr. 6, HFE	↓HEPCIDINA	Fatiga, hipogonadismo....	Fe serico: ↑ IST: ↑



HEMOCROMATOSIS

AR, 80% homocigotos para C282Y

Mutación en el gen HFE (cromosoma 6)



↓HEPCIDINA

↑ ABSORCIÓN DE FE
EN ENTEROCITOS

↑ LIBERACIÓN DE FE
DESDE MACROFAGOS

EL FE LIBRE SE DEPOSITA EN LOS TEJIDOS

↑ FE EN SANGRE
↑ FERRITINA
↑ IST

4. ESTUDIO DEL PACIENTE CON HIPERFERRITINEMIA

1. ANAMNESIS



DM, obesidad...



Infecciones



Alcohol,
VHB/VHC, HAI



Síndrome constitucional: astenia,
anorexia, pérdida de peso...

2. ANALITICA



Bioquímica, perfil lipídico

PCR, serologías víricas

Metabolismo hepático (AST/ALT >2)
Serologías VHB/VHC
Ac (ANA, AML, LMK1)

Proteinograma
Hemograma con reticulocitos

Perfil férrico completo
(Fe sérico, Ferritina, IST)
Coagulación
Perfil hormonal (TSH, cortisol, Na, K)

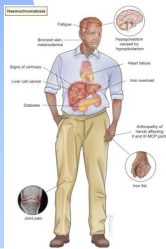
3. PRUEBAS DE IMAGEN



Rx torax / abdomen

Ecografía abdominal

TC toraco-abdomino-pélvico



CUANDO NOS ENFRENTAMOS A UNA HIPERFERRITINEMIA DEBEMOS HACERNOS DOS PREGUNTAS

¿CUAL ES LA CAUSA?

¿HAY SOBRECARGA DE FE?

Metodos invasivos

BIOPSIA HEPATICA

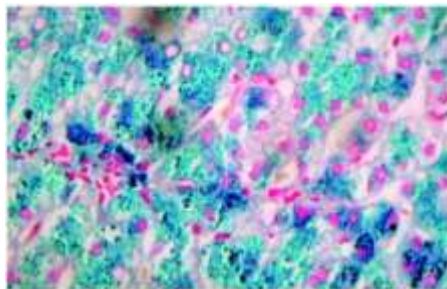
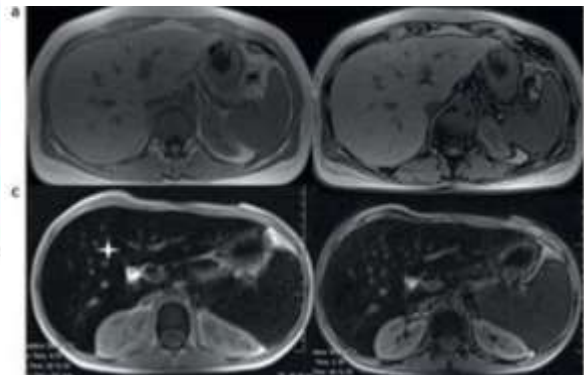


Figura 2. Biopsia hepática. Tinción: Azul de Prusia. Aumento: 400x. La tinción con Azul de Prusia revela depósito abundante de material granular fino que corresponde a hierro en el interior de los hepatocitos. No se observa infiltración por células inflamatorias ni fibrosis. La arquitectura del tejido hepático es normal.

Metodos no invasivos

RM HEPATICA

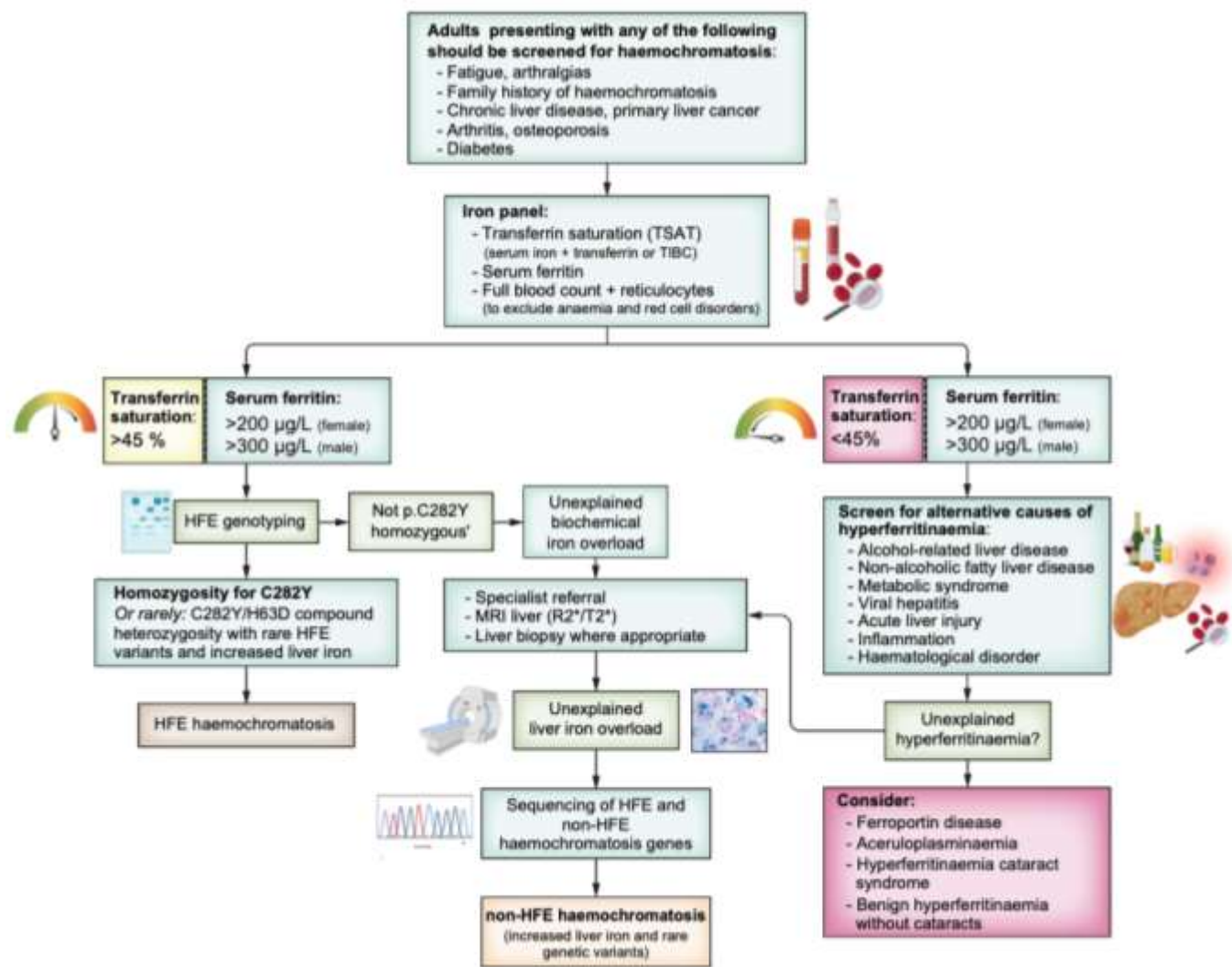
IST



↑: SC
↓: No SC



5. ALGORITMO DIAGNOSTICO



6. MANEJO

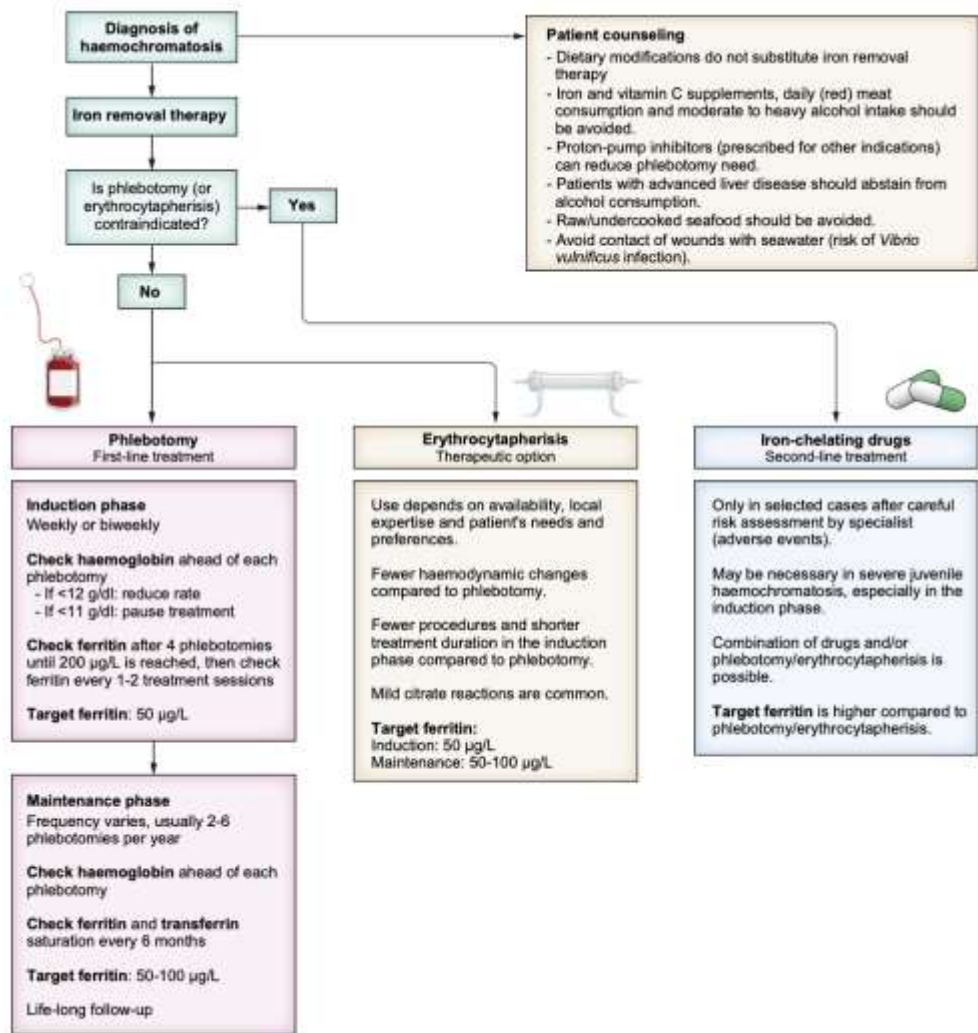
- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASE

- HEMOCROMATOSIS:

FLEBOTOMÍAS: se moviliza Fe para la eritropoyesis, disminuyendo así la sobrecarga de Fe.

ERITROAFÉRESIS: se moviliza Fe sin alterar el volumen ni el plasma. Mayor estabilidad HD.

QUELANTES DE FE: 2º línea.



Treatment of haemochromatosis.

Varón de 45 años

	CASO 1	CASO 2
Habitos toxicos	No fumador, no bebedor	Fumador de 1paq/día, bebedor de 4UBES/día
FRCV	No HTA, no DL, DM (ADOS) IMC 25	No HTA, DL (estatinas), DM (ADOS) IMC 35
AF	Un tio con algo en el hígado	Nada relevante
A/S	Ferritina 900, IST 80% PFH normales HG y CG normal	Ferritina 600, IST 30% AST/ALT >2 HG y CG normal

Varón de 45 años

	CASO 1	CASO 2
Habitos toxicos	No fumador, no bebedor	Fumador de 1paq/día, bebedor de 4UBES/día
FRCV	No HTA, no DL, DM (ADOS) IMC 25	No HTA, DL (estatinas), DM (ADOS) IMC 35
AF	Un tio con algo en el hígado	Nada relevante
A/S	Ferritina 900, IST 80% PFH normales HG y CG normal	Ferritina 600, IST 30% AST/ALT >2 HG y CG normal

¿A QUIEN PEDIMOS GENETICA?

Varón de 45 años

	CASO 1	CASO 2
Habitos toxicos	No fumador, no bebedor	Fumador de 1paq/día, bebedor de 4UBES/día
FRCV	No HTA, DL (estatinas), DM (ADOS)	No HTA, DL (estatinas), DM (ADOS) IMC 35
	Sintio con algo en el hígado	Nada relevante
A/S	Ferritina 900, IST 80% PFH normales HG y CG normal	Ferritina 600, IST 30% AST/ALT >2 HG y CG normal

**Genetica altamente recomendada si:
Ferritina >300 µg/L + IST >50%**

¿A QUIEN PEDIMOS GENETICA?

Varón de 45 años

	CASO 1	CASO 2
Habitos toxicos	No fumador, no bebedor	Fumador de 1paq/día, bebedor de 4UBES/día
FRCV	...	No HTA, DL (estatinas), DM (ADOS) IMC 35
	Sintio con algo en el hígado	Nada relevante
A/S	Ferritina 900, IST 80% PFH normales HG y CG normal	Ferritina 600, IST 30% AST/ALT >2 HG y CG normal

**Genetica altamente recomendada si:
Ferritina >300 µg/L + IST >50%**

Sindrome metabolico, OH

¿A QUIEN PEDIMOS GENETICA?

Conclusiones

- La **ferritina** es una proteína que se encarga del **almacenamiento del Fe** y actúa como un **RFA** que se puede alterar en muchas ocasiones.
- La **hiperferritinemia** se define como una ferritina sérica **>200 en mujeres** y **>300 en hombres**.
- Las causas más frecuentes de aumento de ferritina **no cursan con sobrecarga de hierro**, tienen un **IST < 45%** (sde metabólico, infecciones, OH...) por lo que **no se benefician de flebotomías**.
- Cuando tengamos una hiperferritinemia con sobrecarga de hierro debemos sospechar una **hemocromatosis** si la clínica acompaña (fatiga, dolores articulares, hipopituitarismo...)
- El **test genético** para la mutación C282Y en el gen HFE está altamente recomendado si:
 - Individuos de origen Europeo con:
 - Mujeres: Ferritina >200 $\mu\text{g/L}$ + IST >45%
 - Hombres: Ferritina >300 $\mu\text{g/L}$ + IST >50%
 - Elevación persistente e inexplicada del IST
 - Familiares de 1º grado >18 años de pacientes con mutación homocigota para C282Y
- El manejo de la hiperferritinemia consiste en el **tratamiento de la enfermedad de base**. Cuando se trata de hemocromatosis, el tratamiento de primera línea son las **flebotomías**.

Bibliografía

1. [European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. Journal of hepatology. August 2022; Vol 77, issue 2, P479-502](#)
2. German Campuzano-Maya MD. Estudio del paciente con hiperferritinemia. Medicina y laboratorio 2012; 23: 411-442.
3. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, et al. Association of hemochromatosis HFE p.C282Y homozygosity with hepatic malignancy. JAMA 2020;324:2048–2057.
4. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. BMJ 2019;364:k5222.
5. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? J Clin Pathol 2010;63:1124-1126.
6. Ho CH. The differential diagnostic values of serum transferrin receptor, serum ferritin and related parameters in the patients with various causes of anemia. Haematologica 2001;86:206- 207.
7. Birgegard G, Hallgren R, Killander A, Stromberg A, Venge P, Wide L. Serum ferritin during infection. A longitudinal study. Scand J Haematol 1978;21:333-340.
8. Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, Rosman AS, Giardina P, Grady RW, et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. Stem Cells 1997;15:291-296.

MUCHAS GRACIAS

