

2017



Progetto Ematologia Romagna

***Un incontro casuale con una iperferritinemia
Eziopatogenesi, clinica, laboratorio
e diagnostica differenziale***

Francesca Ferrara,
Medicina Interna 2, AOU Policlinico di Modena



Ai sensi dell'art. 3.3 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 05.11.2009, dichiaro che negli ultimi due anni non ho avuto rapporti, anche di finanziamento, con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



2017

Iperferritinemia

- Cause genetiche
- Cause acquisite
- Diagnosi differenziale





2017

Iperferritinemia

- Cause genetiche
- Cause acquisite
- Diagnosi differenziale



- **Emocromatosi ereditaria**
 - HFE correlata
 - Non HFE correlata
- **Malattia della Ferroportina**
- **Anemie ereditarie** con eritropoiesi inefficace/necessità di supporto trasfusionale: *beta-talassemie, anemia sideroblastica congenita, anemie diseritropoietiche*
- **Iperferritinemie ereditarie:** *iperferritinemia e cataratta, iperferritinemia benigna*
- **Aceruloplasminemia**
 - M. di Wilson
 - M. di Gaucher
 - Atransferrinemia
 - Deficit di DMT1



2017

Emocromatosi Ereditaria (HH)

- Sindrome clinica caratterizzata da **accumulo di ferro** negli organi parenchimatosi dovuto a deficit geneticamente determinato di epcidina
- **HFE-HH** è la forma più comune: omozigosi 845G-A (Cys282Tyr, **C282Y**) prevalenza 1:200-1:300 nella razza caucasica
 - 90% dei casi di HH nel nord Europa, 64% nel sud



2017

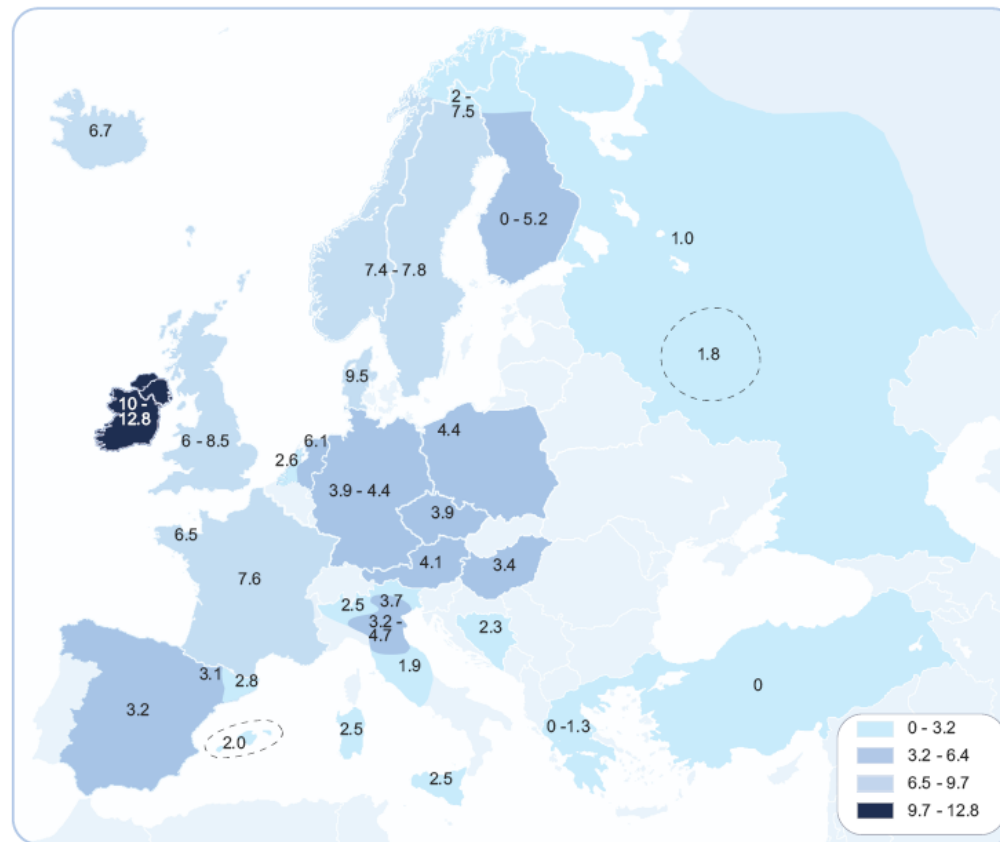


Fig. 1. Frequency of the C282Y allele in different European regions. (For detailed information see Table 3.)

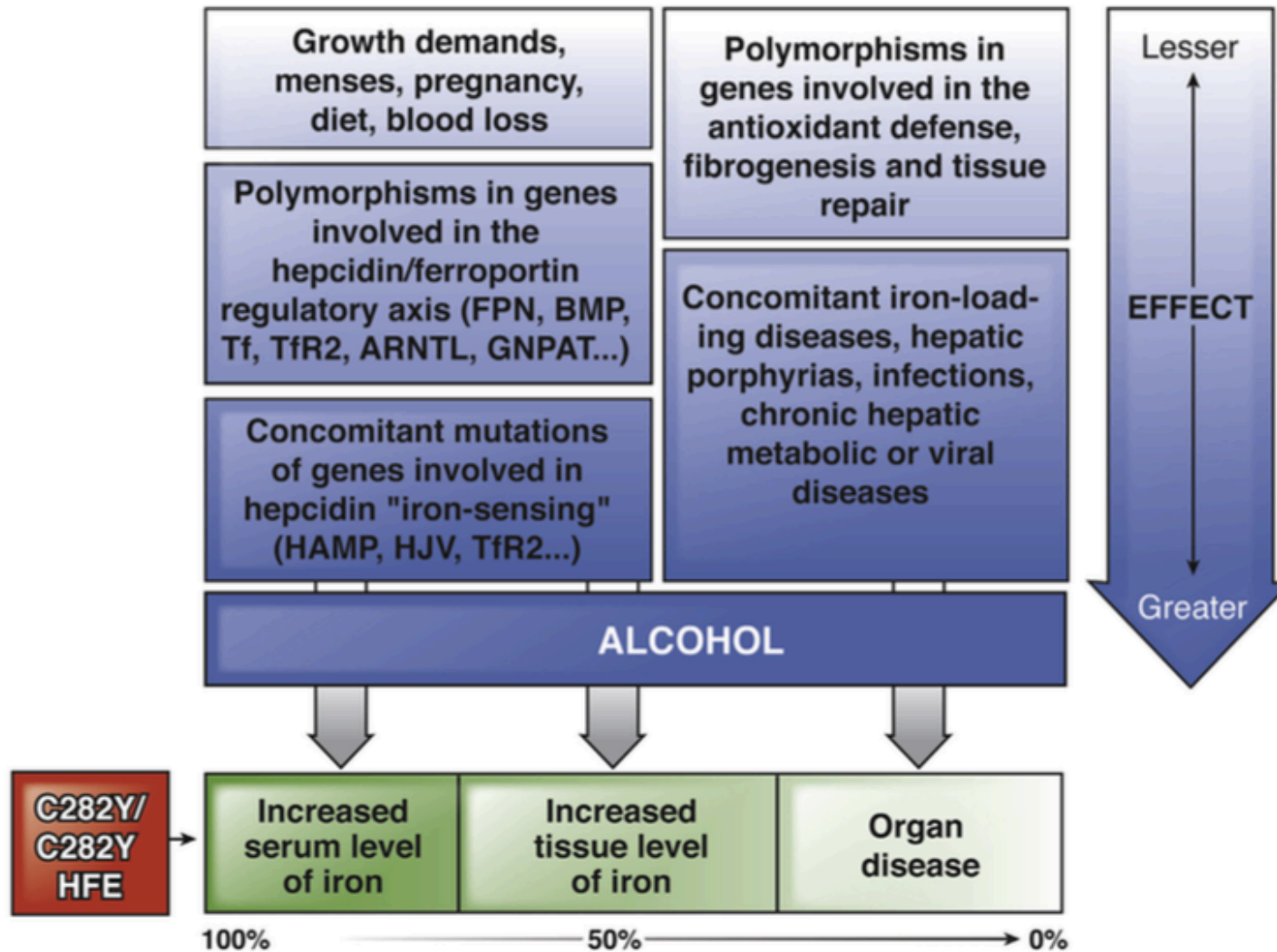
EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis, J Hep 2010



2017

Emocromatosi HFE

- ❖ C282Y omozigosi: penetranza fenotipica variabile (maggiore nei maschi)
- ❖ Cirrosi, diabete, artralgie, cute bronzina, cardiopatia: solo in una minoranza dei pazienti
 - diagnosi precoce
 - diversi fattori influenzano l'espressività clinica
- ❖ Altri polimorfismi:
 - H63D elevata prevalenza ma scarsa rilevanza clinica
 - S65C molto raro
- ❖ Eterozigosi composta C282Y/H63D: rilevante in presenza di cofattori



Pietrangelo, Gastroenterology 2015;149:1240-1251



HFE-HH: diagnosi

- ❖ Sintomi/segni classici o più aspecifici +
- ❖ Ferritina e saturazione della transferrina: aumentate
 - Test genetico
 - C282Y/C282Y: completare l'inquadramento clinico con
 - ecocardio, assetto ormonale, ecografia epatica
 - **Biopsia epatica** se ipertransaminasemia o ferritina > 1000 ng/ml o sospetti cofattori, in alternativa
 - **RMN** e fibroscan



HFE-HH diagnosi

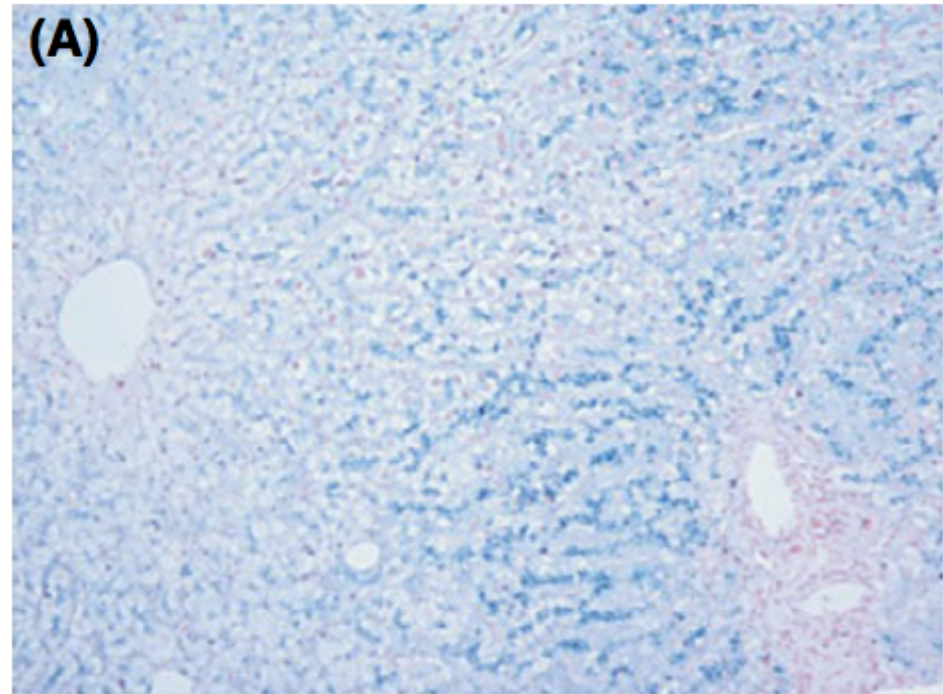
- *Diagnosis of HFE hemochromatosis should not be based on C282Y homozygosity alone, but requires evidence of increased iron stores (1 B).*
- *C282Y/H63D compound heterozygotes and H63D homozygotes presenting with increased serum ferritin (>200 mg/L in females, >300 mg/L in males), increased transferrin saturation (>45% in females, >50% in males) or increased liver iron should first be investigated for other causes of hyperferritinemia (1 C).*

EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis, J Hep 2010



Biopsia epatica

Esame istopatologico: ferro negli epatociti con interessamento delle cellule di Kupffer solo negli stadi più avanzati e gradiente porto-centrale



Determinazione della concentrazione epatica di ferro su tessuto secco: spettrometria di massa (v.n. < 1,5-(1,9) mg/g tessuto epatico secco). Diagnostico per HH se > 7 mg/g.



Risonanza Magnetica

- Misura l'effetto del ferro sul campo magnetico con diverse metodiche
 - differenza di intensità di segnale (**signal intensity ratio (SIR)**) in sequenze T2 or T2+ pesate tra organo oggetto di studio e tessuto di riferimento che non accumula ferro (es. fegato/muscoli paraspinali).
 - ❖ la più usata descritta da **Gandon et al.**, validata vs BE in 149 pazienti, accurata per LIC tra 3 e 375 $\mu\text{mol Fe/g dry weight}$ (0.17- 20.9 mg Fe/g dry weight), $\text{vn} < 36$
 - T2/T2* **quantitative relaxometry**: misura riduzione del tempo di rilassamento del tessuto dovuta alla presenza di ferro
 - ❖ più usata: T2 * in sequenze GRE
- Biosuocettometria magnetica (*superconducting quantum interference device* - SQUID)

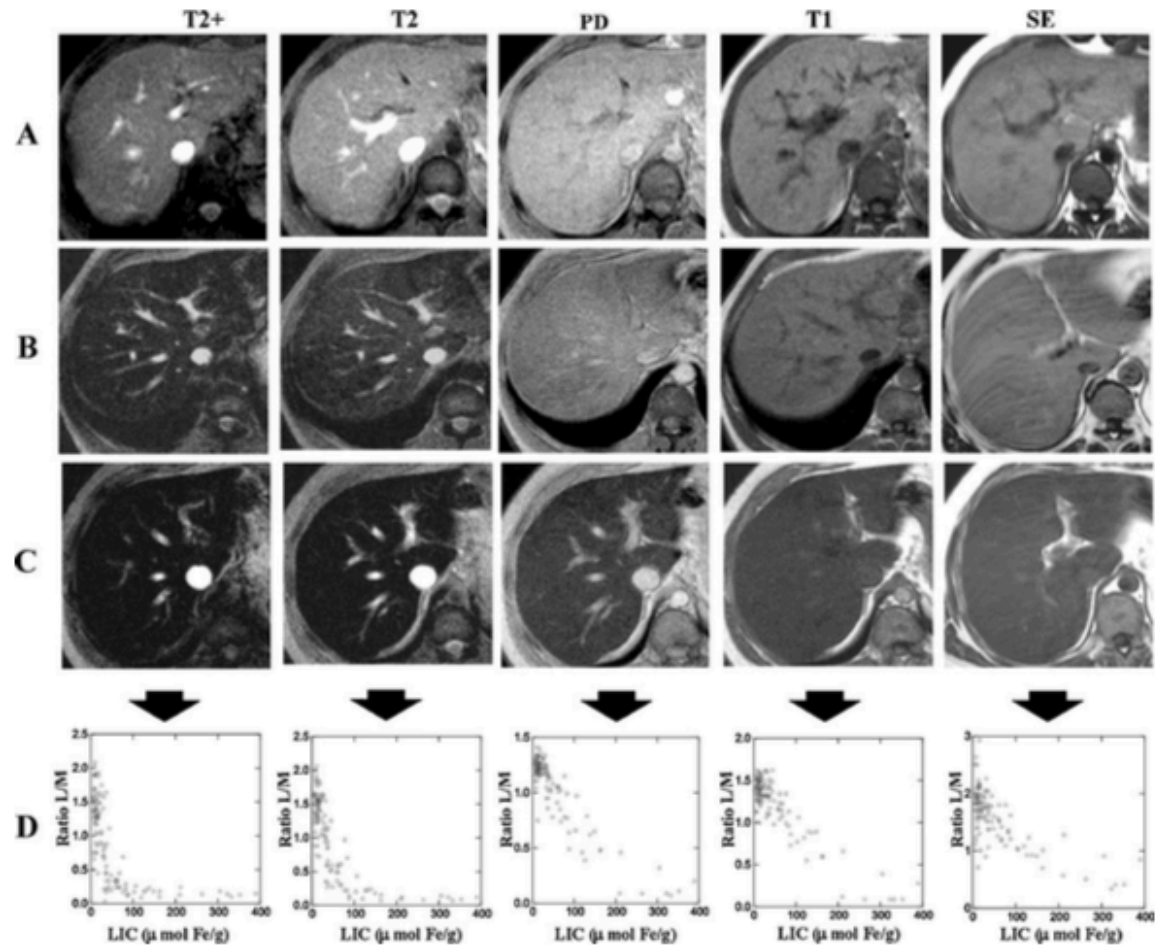
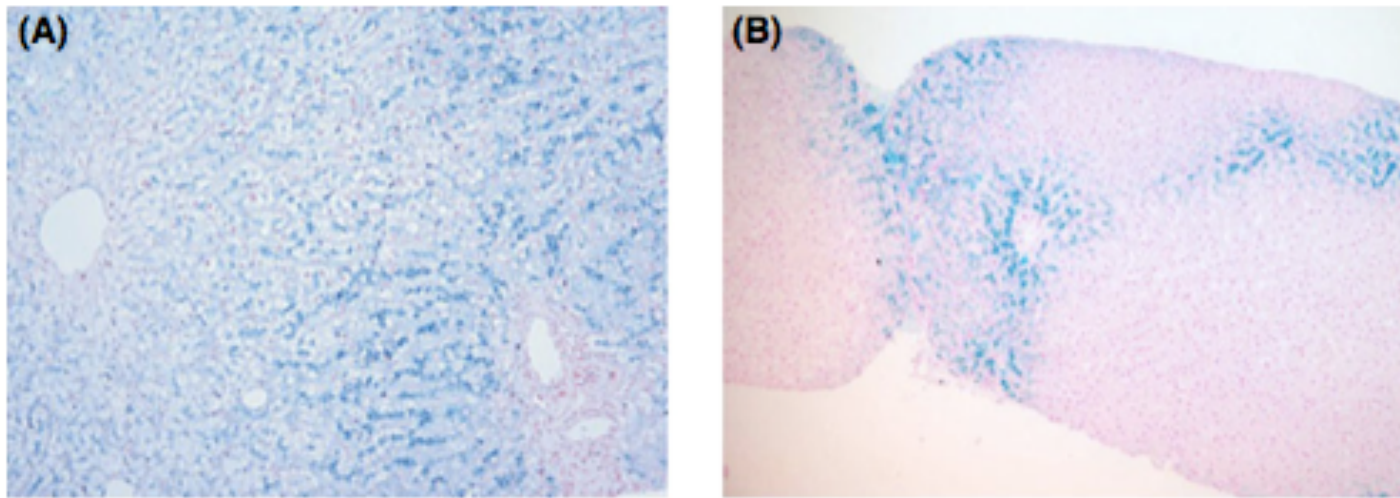


Fig. 6 MRI sequences of the method of Gandon et al in three patients with different levels of LIC. **a** Patient without iron overload. **b** Patient with moderate iron overload. **c** Patient with high iron overload.

d Scatterplots of L/M ratio and LIC for each MRI sequence. There is a maximal decrease in liver SI with most T2-weighted sequences. *SE* spin echo T1 sequence, *PD* proton density sequence (see [25])

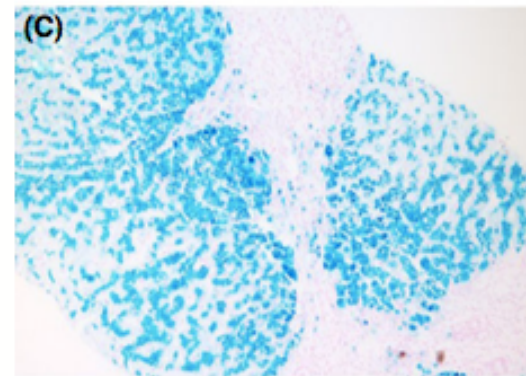
Emocromatosi non HFE

- Adulto: associata a mutazioni di TfR2 e Ferroportina
- Quadro clinico sovrapponibile a quello dell'emocromatosi HFE correlata



(A) HFE- hemochromatosis: parenchymal iron overload with porto-central gradient;
(B) Tfr2-hemochromatosis: parenchymal, periportal iron overload

- Forma Giovanile: mutazioni di HJV o HAMP
- Quadro clinico più severo con manifestazioni cliniche a partire dalla prima/seconda decade di vita
- Più precoce e severo accumulo di ferro miocardico: cardiopatie/aritmie





2017

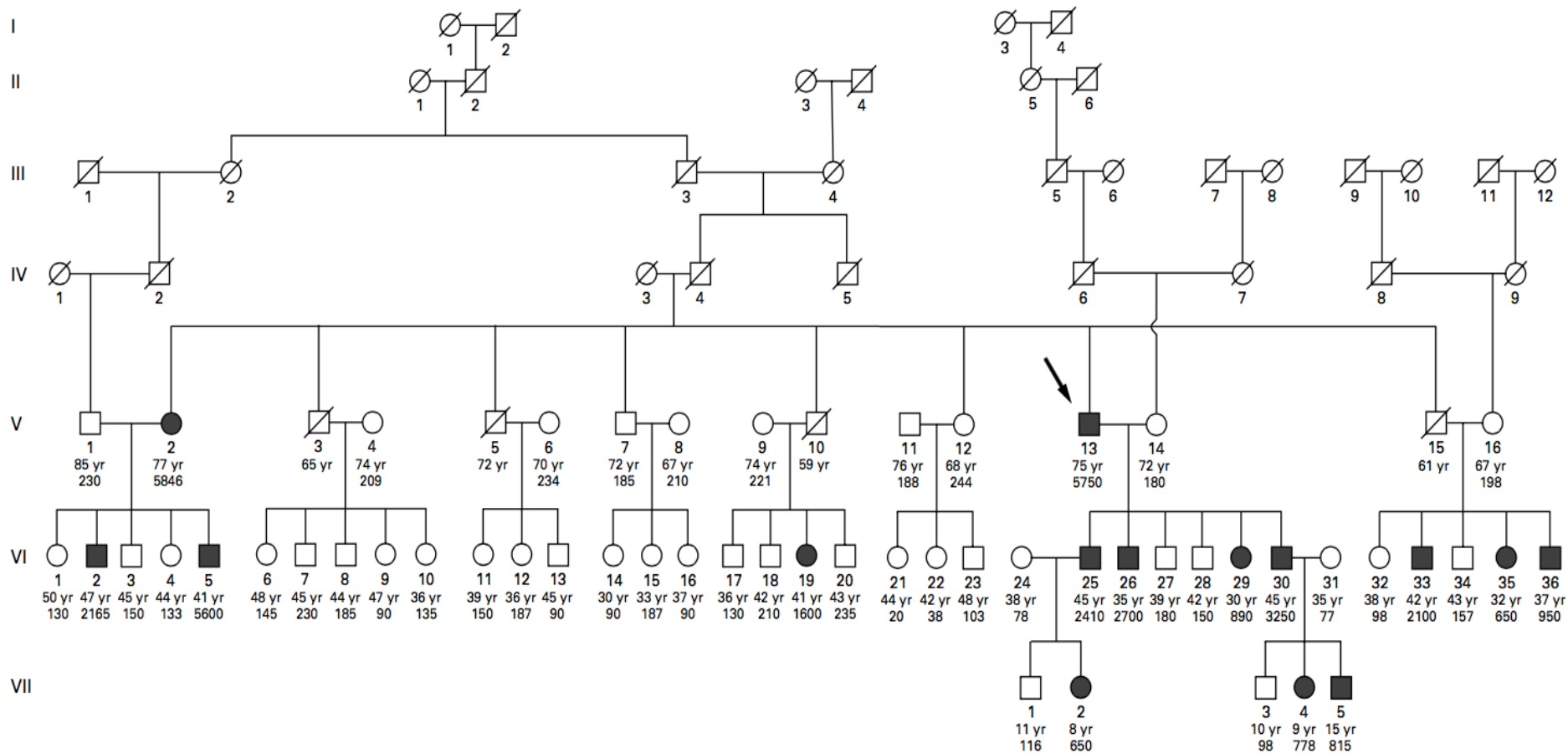
M. della Ferroportina

- Disordine ereditario del metabolismo del ferro più comune dopo l'emocromatosi HFE
- Mutazioni del gene della Ferroportina
- Caratteristiche cliniche peculiari:
 - Iperferritinemia precoce con SatTF normale
 - Lieve anemia
 - Tendenza all'anemizzazione in corso di salassoterapia
 - Fibrosi lieve o assente



2017

M. della Ferroportina



Prima descrizione clinica, 1999

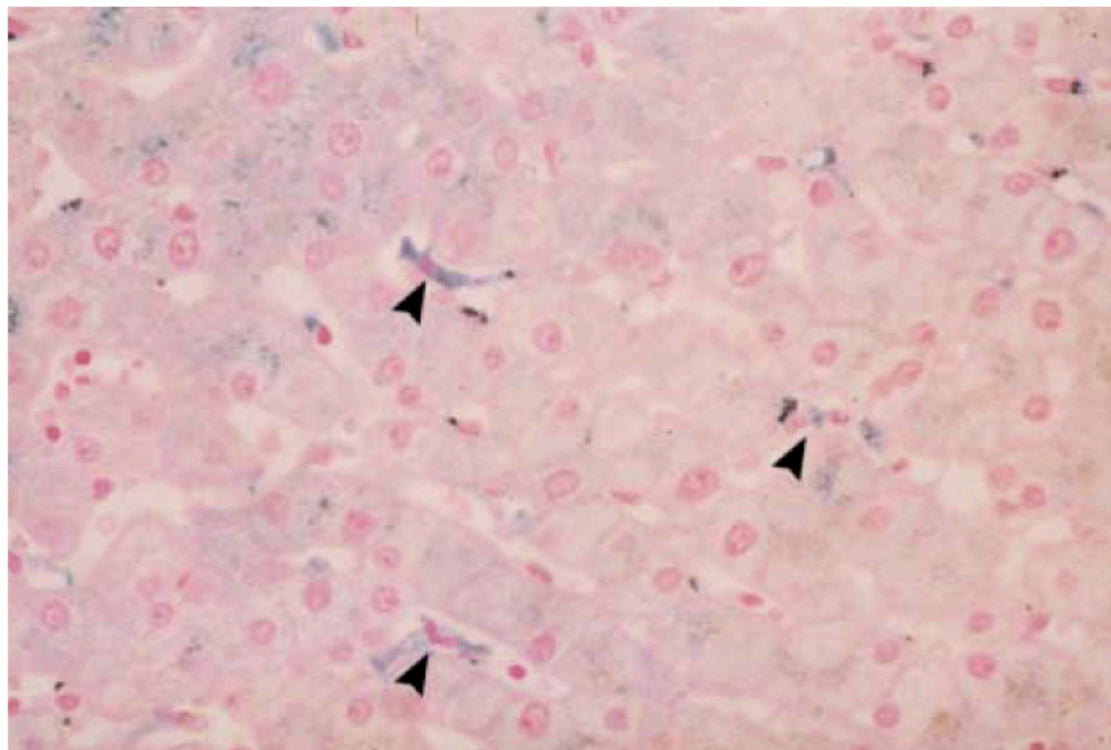
Pietrangelo, NEJM 1999



2017

M. Della Ferroportina

29 y.o., female,
LIC 110 $\mu\text{mol/g}$
dry weight



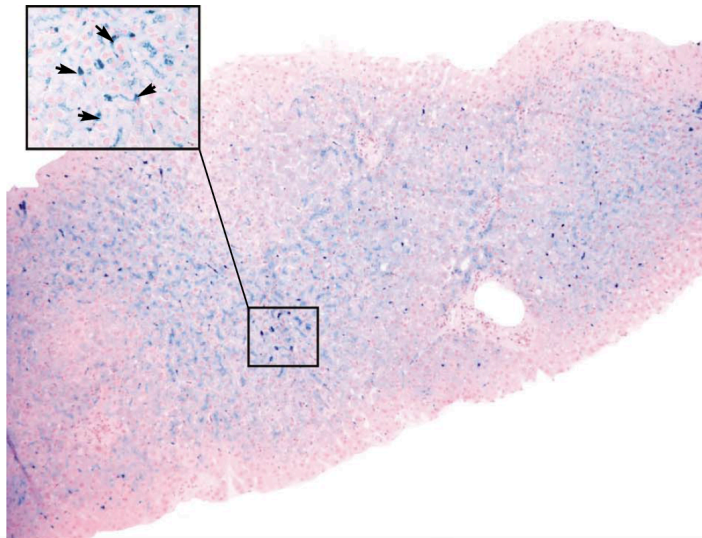
Siderosi inizialmente prevalentemente Kupfferiana

Pietrangelo, NEJM 1999

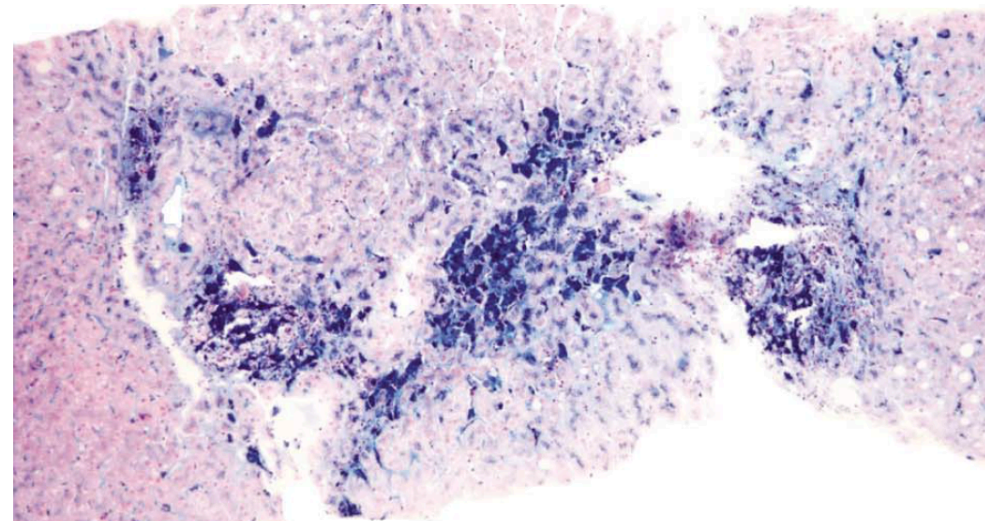


2017

M. Della Ferroportina



28 y.o., male



59 y.o., male,
LIC 646 umol/g
dry weight

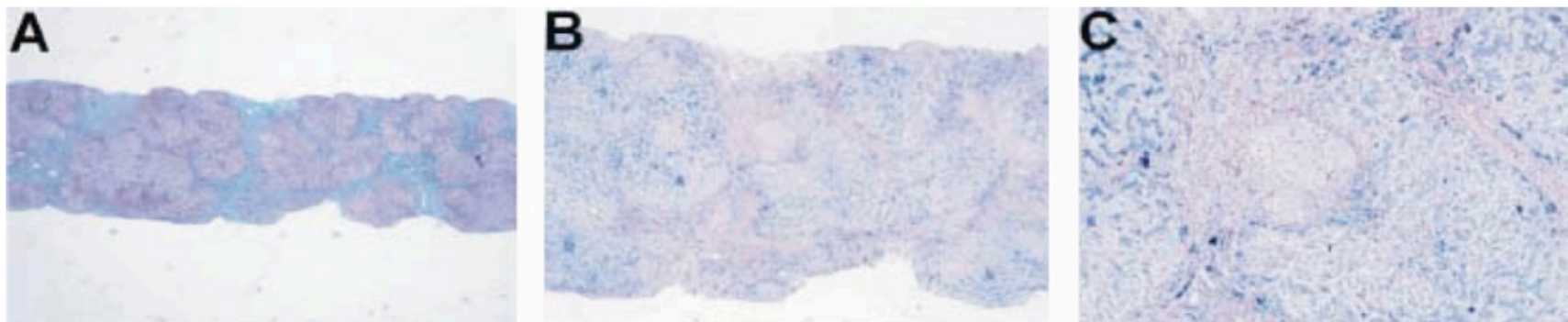
Siderosi mista negli stadi più avanzati



Ferroportina - HH

2004 viene descritta un'alterazione del metabolismo marziale associata a mutazioni di SCL11A ma con manifestazioni cliniche simili a quella dell'emocromatosi dell'adulto autosomica recessiva

- Sat Tf elevata
- Fibrosi/cirrosi epatica
- Diabete mellito
- Cute bronzina
- Artralgie



32 y. men with parenchymal iron overload and cirrhosis

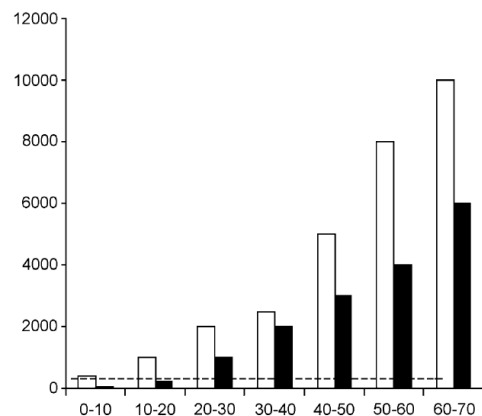
Wallace et al., J Hep 2004



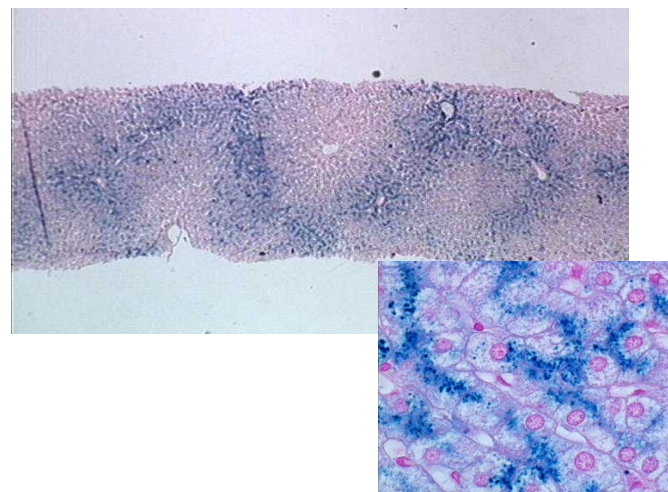
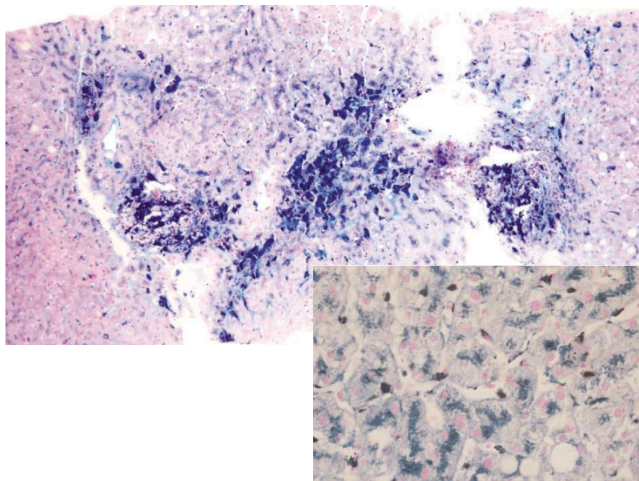
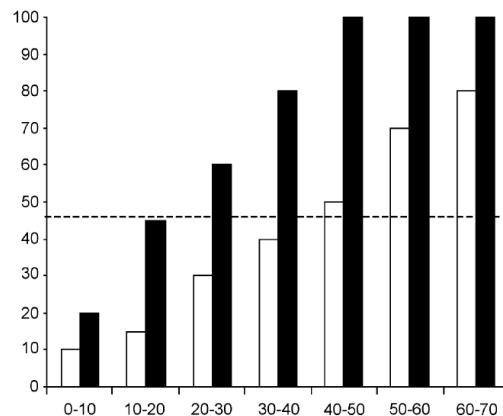
2017

M. Della ferroportina vs Fp-HH

FERRITIN



TRANSFERRIN SATURATION





M. Della ferroportina / Fp-HH

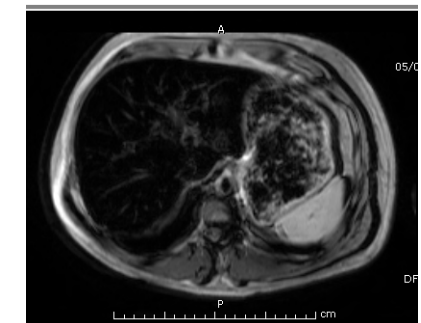
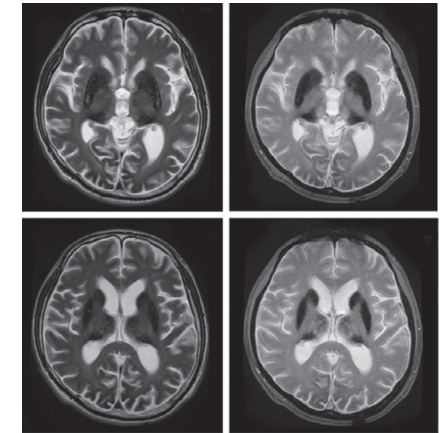
- Circa 50 mutazioni missense descritte da allora, in eterozigosi, AD, in Europa, Africa, America, Australia, Asia, e India
 - per lo più molto rare
 - poche riportate in più paesi (A77D, G80S, Val162del)
- Storia naturale poco caratterizzata: piccole case series
- Riportati casi di cirrosi e HCC
- Età, LIC e comorbidity correlate con sviluppo di fibrosi



2017

Aceruloplasminemia

- Patologia autosomica recessiva molto rara dovuta a mutazioni del gene della ceruloplasmina
- assenza dell'attività ferrosidasica della ceruloplasmina necessaria per il rilascio del ferro alla transferrina
- Caratterizzata da accumulo di ferro multisistemico
 - Siderosi cerebrale: disturbi neurologici
 - Siderosi epatica mista senza fibrosi
- Dati biumorali: bassa cupremia, bassa sideremia, lieve anemia, **iperferritinemia**, siderosi epatica





M. Di Wilson

- Patologia autosomica recessiva dovuta a mutazioni di ATP7B: ATPasi necessaria per il rilascio di rame alla ceruloplasmina
- Secrezione di apo-ceruloplasmina che viene rapidamente degradata
 - ridotti livelli di attività ferrosidasica della ceruloplasmina nel siero
- Iperferritinemia e siderosi sono di frequente riscontro nei pazienti con WD

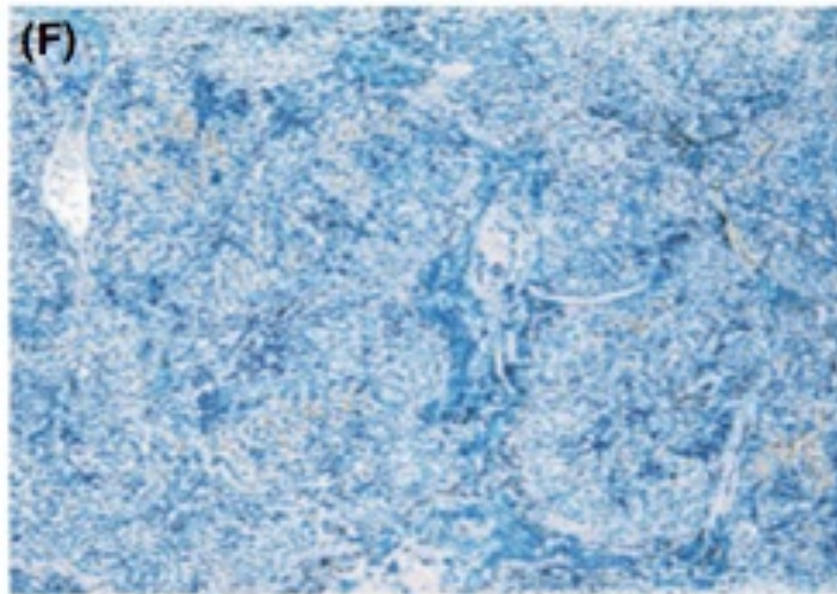
Pfeiffenberger Jet al. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphysm in Wilson disease. [Liver Int](#) 2012



2017

Sindromi talassemiche

- Anemia emolisi cronica con eritropoiesi inefficace
- Siderosi
 - Trasfusionale
 - Dovuta a aumentato assorbimento intestinale di ferro (per inibizione della sintesi di epcidina)





Iperferritinemia ereditaria

- **Sindrome iperferritinemia/cataratta (AD):** mutazioni (>30) nel promotore della L-ferritina (*Iron Responsive Element*) causano sintesi non regolata della ferritina in assenza di ferro
 - Ferritina sierica 600-3000 ng/ml, sideremia e Sat Tf normali
 - L-ferritina si deposita a livello oculare causando cataratta precoce bilaterale
- **Iperferritinemia benigna:** mutazioni descritte nella regione codificante del gene, iperferritinemia in assenza di cataratta



2017

Malattia di Gaucher

- Malattia da accumulo **lisosomiale** caratterizzata all'istologia dalla presenza di macrofagi infarciti di lipidi dovuta a mutazioni del gene della glucocerebrosidasi e accumulo del substrato **glicosilceramide** in fegato, milza, midollo osseo
- Tipo 1 (senza interessamento neurologico) 94% dei casi
- Clinica: **epato/splenomegalia, citopenia, fragilità ossea**
- Espressione fenotipica molto variabile
- Aumento del rischio di neoplasie spt ematologiche
- Enzime Replacement Therapy (ERT) disponibile

Reviewed in Regenboog M et al. Blood Reviews 2016



2017

Malattia di Gaucher

- Da sospettare in caso di **iperferritinemia e splenomegalia**
- Iperferritinemia è uno dei segni clinici distintivi (87% dei casi), sideremia e sat Tf normali
 - Stato infiammatorio cronico con conseguente aumento delle sintesi di ferritina e epcidina e accumulo di ferro nei macrofagi
- **Accumulo di ferro focale** in diversi organi e tessuti
- Sembra rispondere alla ERT

M. Regenbook, Blood Rev 2016



2017

Iperferritinemia

- Cause genetiche
- **Cause acquisite**
- Diagnosi differenziale



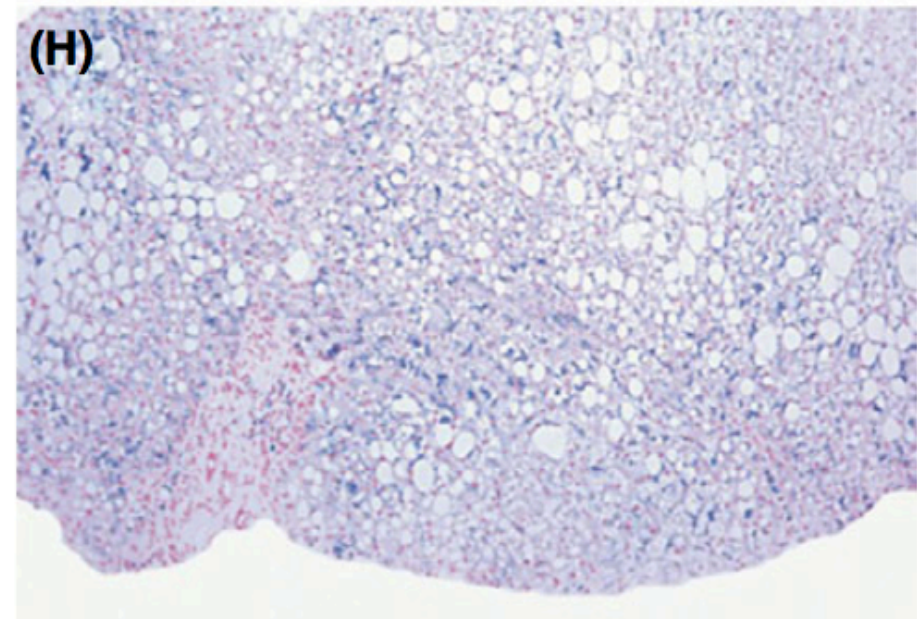
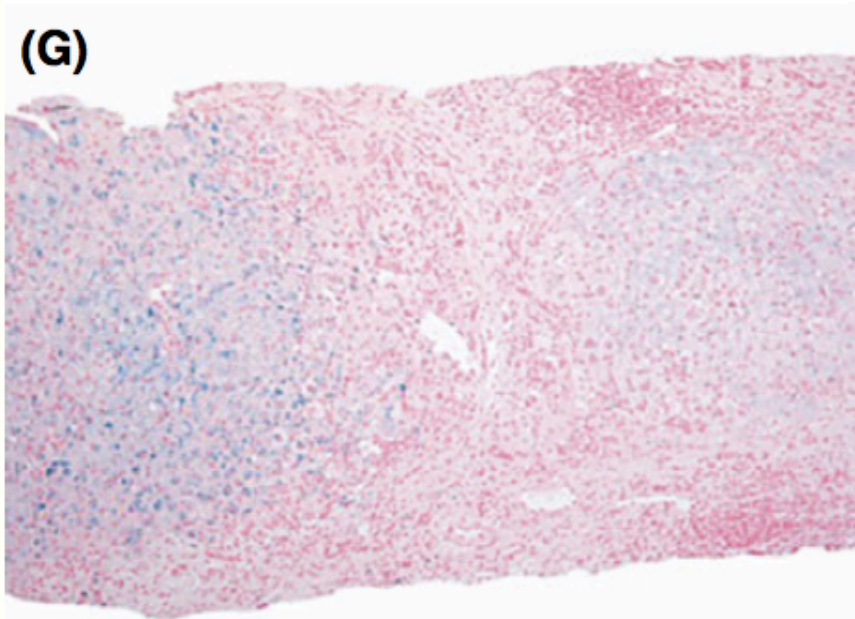
- Disordini infiammatori cronici
- Epatopatie croniche
 - Alcol
 - Virali
 - NAFL/NASH
- Sindrome Metabolica
- Malattie ematologiche



2017

Epatopatia cronica

- ❖ Epatiti virali, steatoepatite non alcolica/alcolica possono presentare iperferritinemia/siderosi epatica parenchimale, sinusoidale o mista solitamente lieve
- ❖ Cause di alterazione dell'omeostasi marziale
 - Necrosi epatocellulare, infiammazione, stress ossidativo
 - Ridotta sintesi di epcidina
 - Alterazioni ormonali
 - Alterazioni nutrizionali
 - Polimorfismi o mutazioni dei geni del metabolismo marziale
- ❖ Il ferro epatico può accelerare la progressione della fibrosi



(G) Chronic hepatitis C: mixed pattern of iron overload; H) Non-alcoholic fatty liver disease: mixed pattern of iron overload, predominant in sinusoidal cells and severe steatosis



NAFL/NASH

- Iperferritinemia (con saturazione della Tf nella norma) di frequente riscontro
- Spesso si riduce/normalizza dopo una dieta adeguata
- Se persiste dopo dieta, può indicare un sovraccarico di ferro, raramente severo
- Ruolo controverso nella progressione di malattia
- Iperferritinemia predice rischio di DM

Valenti L et al. Gastro 2010; Valenti L et al. NMCD 2011 Nelson JE et al. Hepatol 2011, Kowdley, Hepatology. 2012, Sorrentino P et al. 2009. J Hepatol 2009



Alcol

- Associato a iperferritinemia/siderosi
- Induce la sintesi di ferritina
- Aumentato delivery di ferro al fegato da parte della transferrina desialata
- Può determinare emolisi cronica e eritropoiesi inefficace
- In grado di indurre danno epatico acuto e cronico
- Inibisce la sintesi di epcidina inducendo stress ossidativo

Reviewed in Piperno Haematologica 1998
Harrison-Findik DD et al. J Biol Chem 2006
Bridle K et al. Alcohol Clin Exp Res 2006



2017

Anemia da disordine infiammatorio cronico

Patologie infiammatorie croniche:

- Infezioni
- Malattie immunologiche
- Malattie Infiammatorie
- Malattie Autoimmuni
- Neoplasie

Tramite segnali infiammatori

- modulano l'espressione della ferritina (proteina di fase acuta)
- Inducono la sintesi di hepcidina con conseguente alterazione della distribuzione del ferro



Iperferritinemia – raccomandazioni EASL

In 90% of outpatients with hyperferritinemia, one of the following causes can be identified:

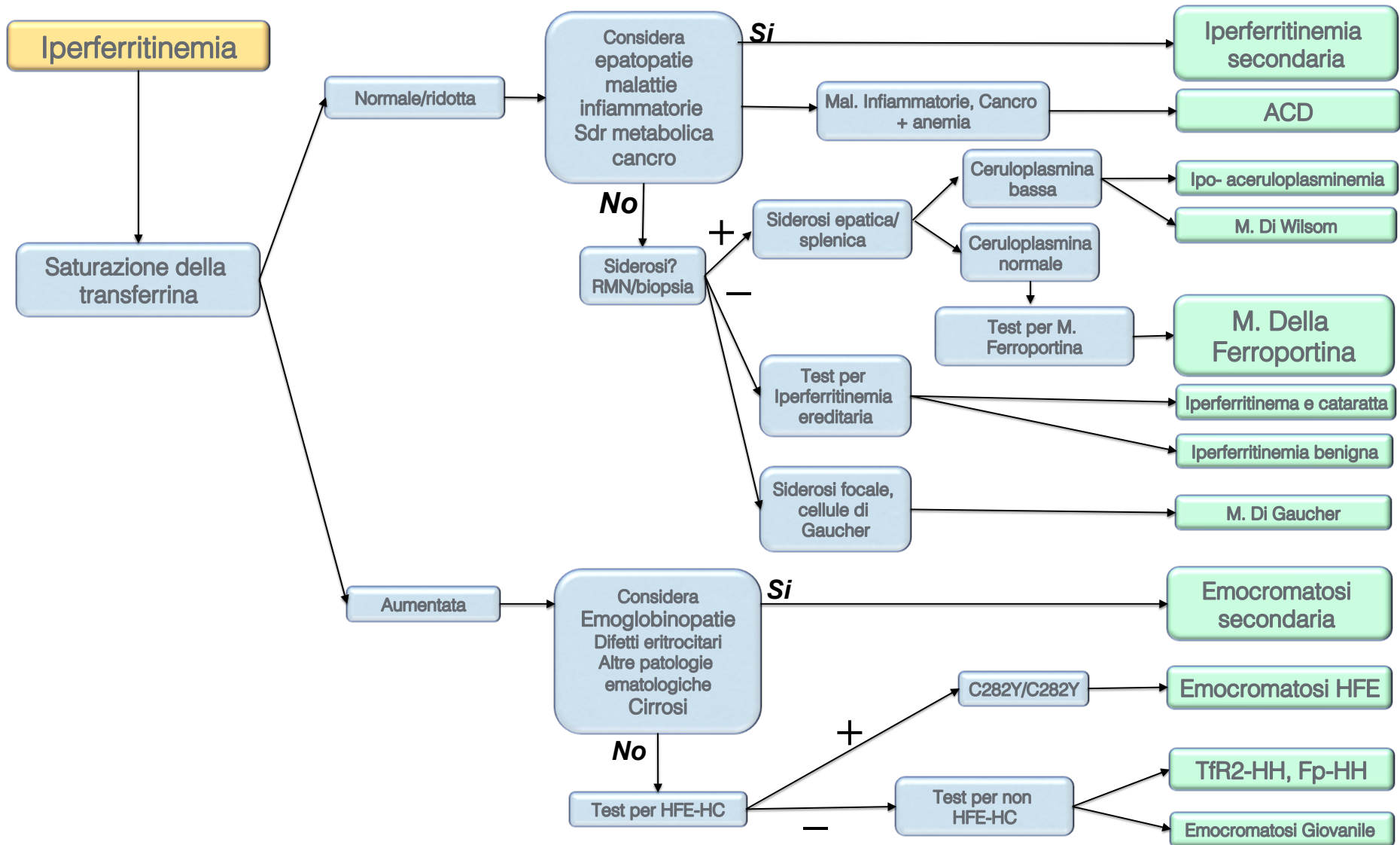
- *chronic alcohol consumption*
- *inflammation (check for CRP)*
- *cell necrosis (check for AST, ALT and CK)*
- *tumors (ESR, CT scan)*
- *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or the metabolic syndrome (check for blood pressure, BMI, cholesterol, triglycerides, and serum glucose).*



2017

Iperferritinemia

- Cause genetiche
- Cause acquisite
- **Diagnosi differenziale**





2017

Grazie per l'attenzione!