



Hiperferritinemia

cuando las piezas encajan

Autor: Nicolás Cánovas Rodríguez

MIR 2 Pediatría HGUA

Tutores: Oscar Manrique Moral

Fernando Clemente Yago



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Índice

- ❖ Caso clínico
- ❖ Hiperferritinemia
 - Metabolismo del Fe
 - Algoritmo diagnóstico
- ❖ Situación actual



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico

Motivo de consulta

Niño de **11 años** remitido desde otro hospital a **CCEE de Medicina Digestiva Pediátrica** para valoración por sospecha de **hemocromatosis** hereditaria con afectación **hepática**



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: cronología

Antecedentes perinatales

- Embarazo **controlado** normoevolutivo
- Dx prenatal: **dilatación vía excretora** riñón izquierdo
- Nacimiento: parto eutócico, 40 sg y peso 3600 g (AEG)
- Perinatal sin incidencias

CCEE Nefrología Pediátrica

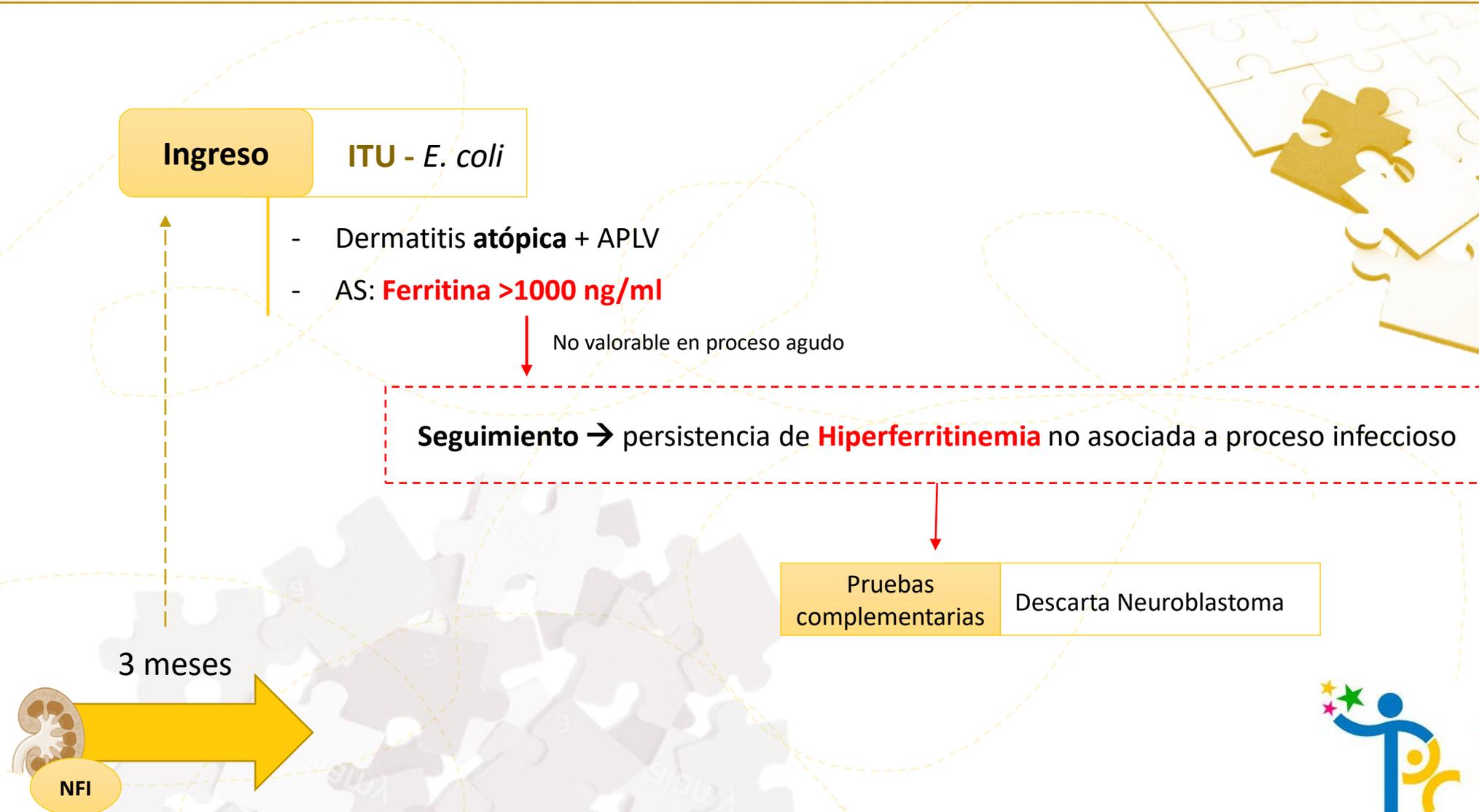
NFI



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: cronología

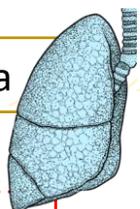


Caso clínico: cronología

4 años

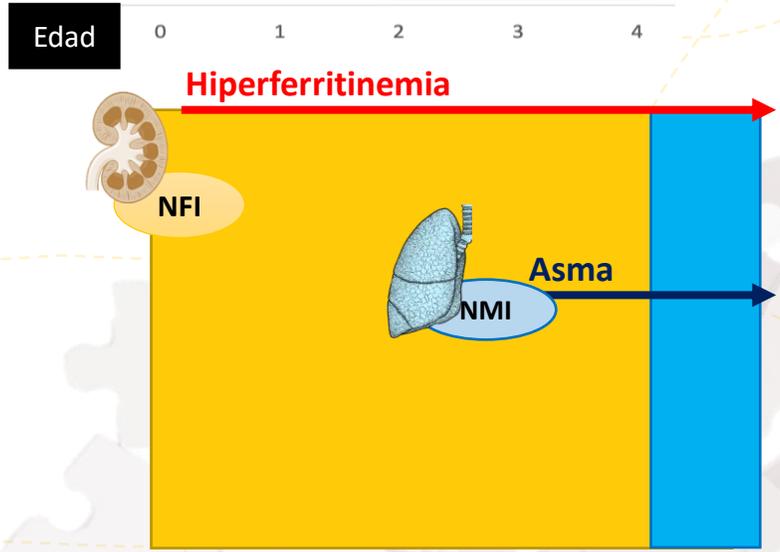
Asma infantil

CCEE Neumo-alergia

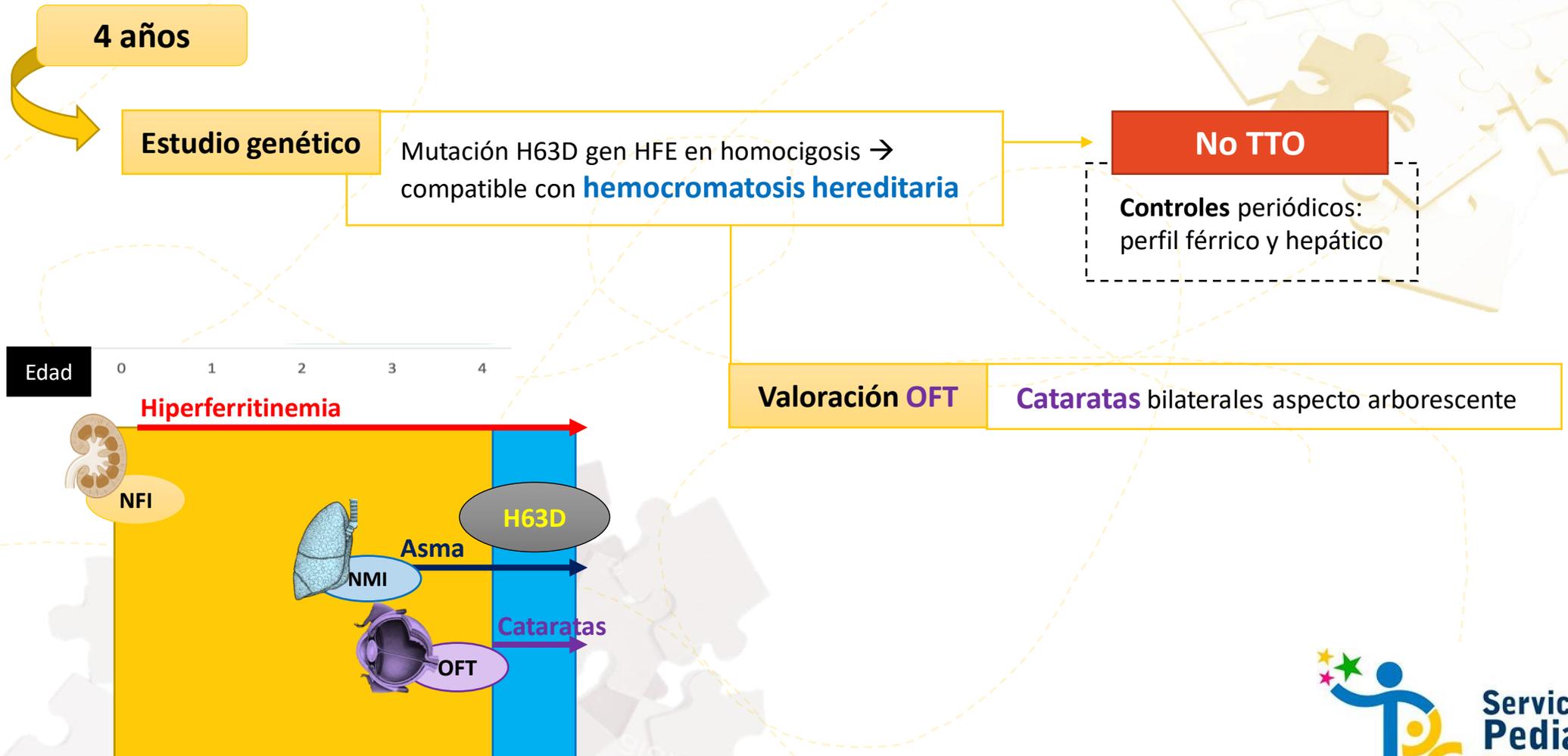


Persiste **Ferritina >1000** ng/ml

- BQ: Fe, IST, GOT/GPT normales
- Cu (16,2 mcg/dl), ceruloplasmina (53,1 mg/dl), alfa1AT normales
- Test sudor normal



Caso clínico: cronología



Caso clínico: cronología

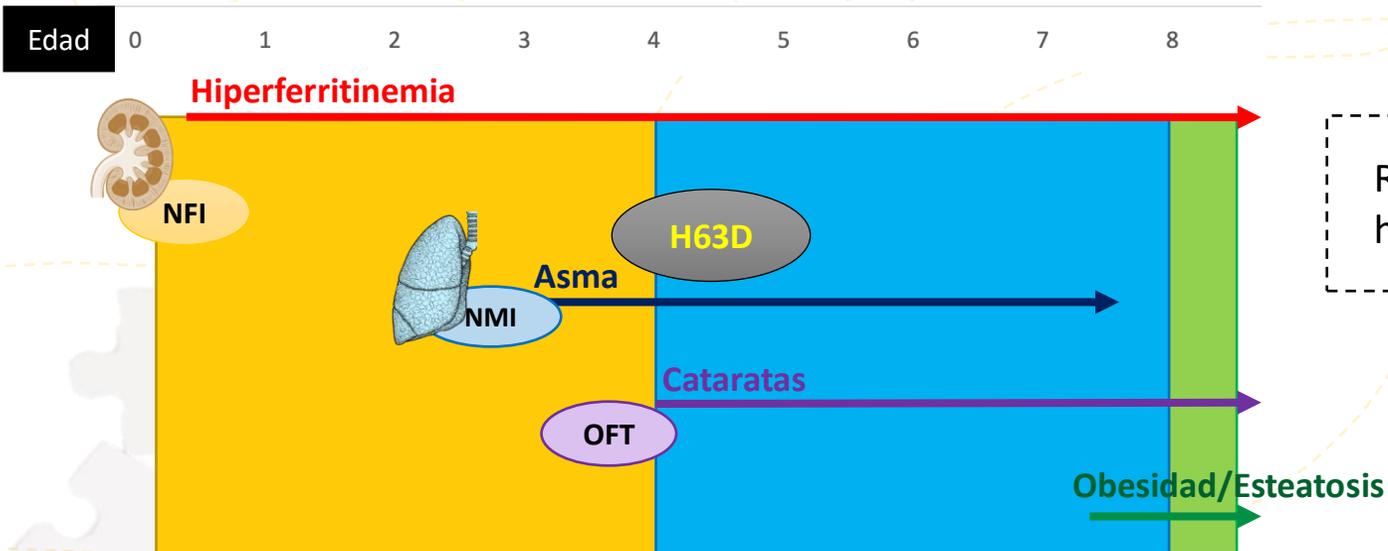
Seguimiento irregular



8 años

Control NFI

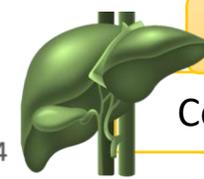
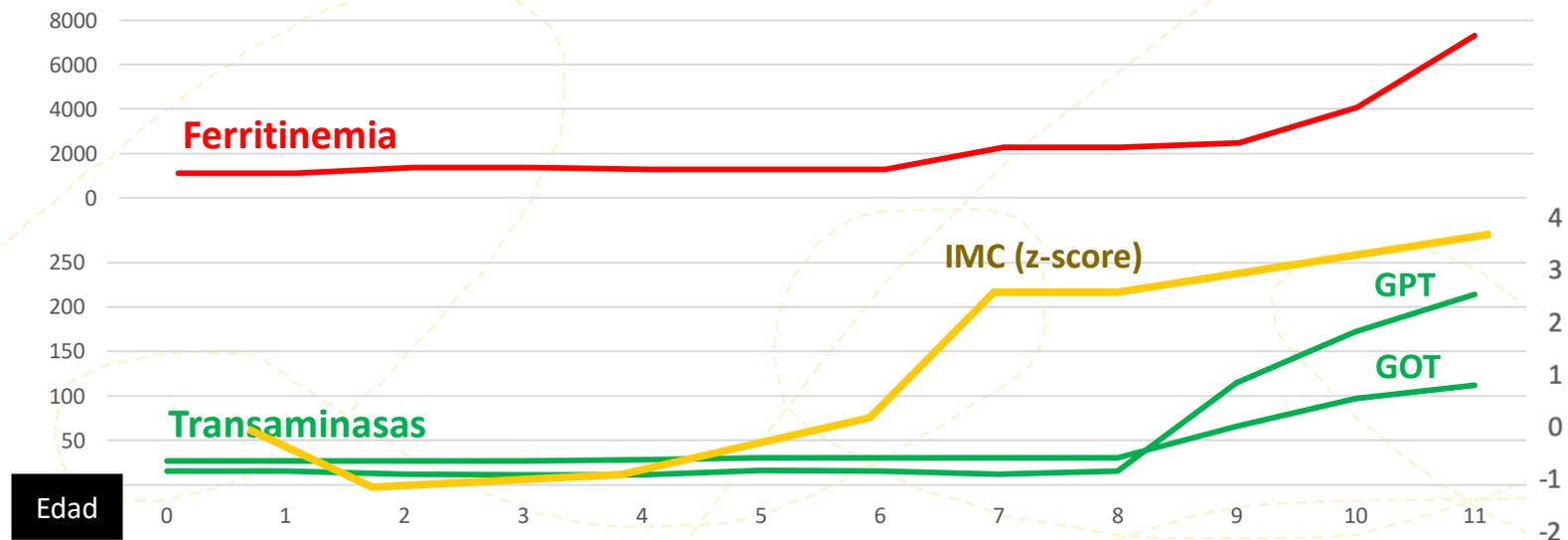
- **Obesidad** → IMC 22 (p>99, 2.36 DE)
- **↑Ferritina >2000** ng/ml
- **↑GOT/GPT >90** U/L
- **Eco-abd: esteatosis** hepática



Recomendaciones
higiénico-dietéticas

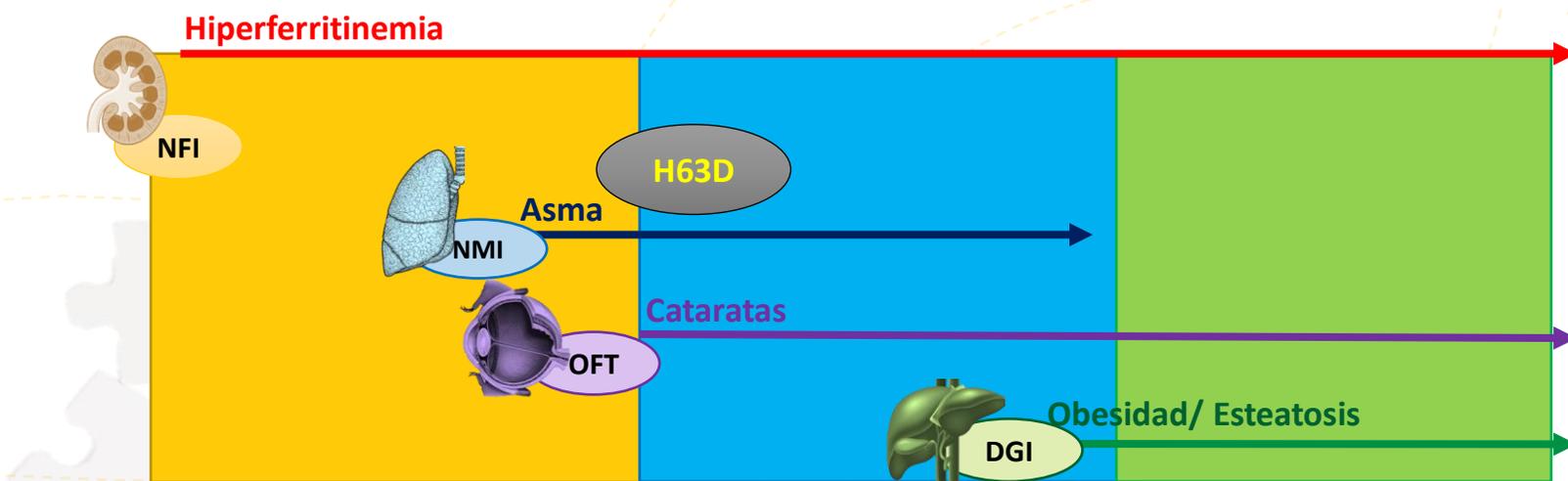
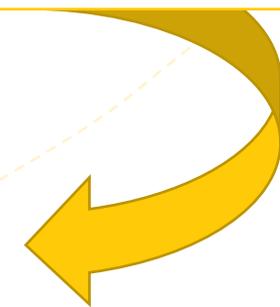


Caso clínico: cronología



11 años

Consultas Digestivo



Servicio de Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: cronología



Aproximadamente 33.200 resultados (0,31 segundos)

sciELO | scii | es | scielo

Síndrome hereditario de hiperferritinemia y catarata

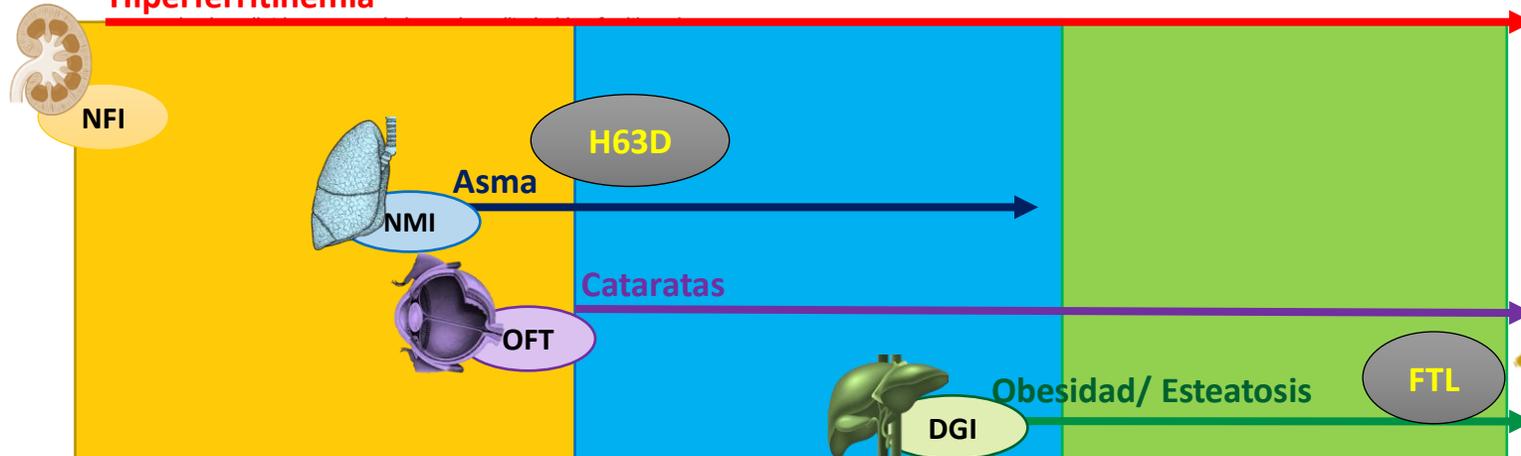
Además, se midieron los niveles de ferritina en el cristalino de tres afectados intervenidos de catarata durante la realización de este estudio y fueron ...

www.orpha.net | consor | cgi-bin | Disease_Search | title=Hiperferrit...

Hiperferritinemia hereditaria con cataratas congenitas - Orphanet

El RNA mensajero de la ferritina tiene una estructura en lazo llamada «elemento de respuesta al hierro (IRE)» en su región 5' no codificante. En ausencia de ...

Hiperferritinemia



Estudio genético

Presencia de la **variante c.-168G>T** en el gen **FTL** → compatible con diagnóstico genético de **síndrome de hiperferritinemia-ataratas**



Hiperferritinemia



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia

Ferritina

Almacén de Fe en el citoplasma

- Evitar toxicidad
- Permitir **disponibilidad** inmediata

Hígado y células SRE

Composición

- Capa proteica → 24 subunidades
- Núcleo Férrico (Fe³⁺)

Valores normales

<300 ng/ml

Subunidad H

Metabolismo y **disponibilidad** Fe

Corazón, páncreas, riñones, hematíes, linfocitos, monocitos, placenta y tejido tumoral

Subunidad L

Almacén y **depósito** Fe

Hígado, bazo, médula ósea, placenta y granulocitos



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia

Etiología

TABLA 1

Causas de aumento de ferritina

Genética

Hemocromatosis genética adulta o juvenil: IST elevado
Mutaciones gen HFE, TFR2, HJV y HAMP
Hiperferritinemias hereditarias: IST normal
Mutaciones gen L-ferritina SHHC: sin sobrecarga de Fe
Ferroportina
Ceruloplasmina

Hemocromatosis hereditaria

Adquirida

Hemocromatosis secundaria: transfusiones crónicas

Transfusiones

Reactiva

IST normal o bajo con otros reactantes elevados: PCR, VSG, fibrinógeno...

Reactante Fase Aguda



Hiperferritinemia

TABLA 2

Causas de aumento de ferritina de causa reactiva

Enfermedades endocrino-metabólicas

Obesidad, diabetes, hipertiroidismo, dislipidemia, déficit de ascorbato

Síndrome metabólico (SM): obesidad, hipertrigliceridemia, c-HDL bajo, HTA e hiperglucemia en ayunas (3 criterios definen el SM)

Enfermedades hematológicas

Anemia (hemolítica o megaloblástica)

Eritropoyesis ineficaz

Talasemia

Linfoma

Enfermedades hepáticas

Esteatohepatitis no alcohólica (o metabólica)

Hepatitis virales (B y C)

Hepatopatía crónica

Miscelánea

Exceso de consumo de alcohol

Enfermedad de Still

Enfermedad de Gaucher

Neoplasias

Artritis reumatoide

Insuficiencia renal crónica

Infección por el VIH

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Causas reactivas

- **Hepatopatías adquiridas**
- **Enfermedades inflamatorias**
- **Infecciones**
- **Procesos malignos**



Hiperferritinemia

1

Historia clínica y anamnesis detallada

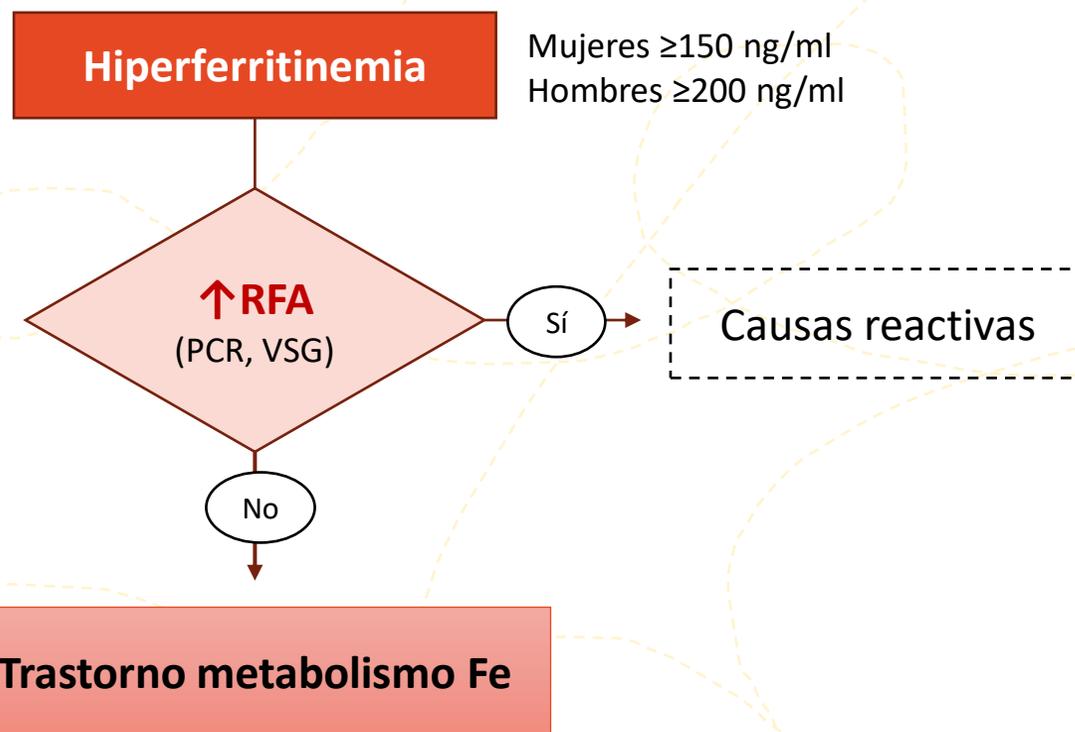
- **Edad** de inicio
- **Síntomas** asociados
- **Antecedentes familiares**



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia



Nuestro caso

1. Ferritina >1000 ng/ml → no valorable en proceso agudo

2. ↑Ferritina persistente **sin** ↑RFA

Descartaron: origen maligno, alteración renal, hepática y hematológica

No seguimiento ni se amplía estudio

RFA: Reactantes de fase aguda



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia

Trastorno metabolismo Fe

Transfusiones repetidas?

Sí

Hiperferritinemia **Adquirida**

No

Hiperferritinemias causa genética

Nuestro caso
3. No ha recibido transfusiones



Hiperferritinemia

Hiperferritinemias causa genética

¿Sobrecarga Fe?

- IST $\geq 45\%$
- Imagen \rightarrow RMN
- Ferritina >1000 ng/ml \rightarrow Bx/Fibroscan

Sí



Estudio genético
Hemocromatosis Hereditaria

No

Hiperferritinemias hereditarias

IST: Índice de saturación de transferrina / RMN: Resonancia magnética nuclear / Bx: Biopsia



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia



Hemocromatosis Hereditaria

Tipo I

AR → gen HFE

- **Diagnóstico** → **IST >45%** ± **Ferritina** (elevación tardía)
 - **Estudio genético**
 - Mutación **C282Y** homocigosis
 - Heterocigosis **C282/H63D**
 - Homocigosis **H63D** → sobrecarga leve/nula
 - **Considerar RMN/Bx**
 - Ferritina **>1000 ng/ml**
 - Alteración **función hepática**
 - **No** mutación típica
- **Tratamiento** → Si **Ferritina >300 ng/ml** → **Flebotomías**

Nuestro caso



4. ¿Sobrecarga Fe?

- **IST siempre <45%**

- **No** prueba de imagen ni Bx

Diagnóstico Hemocromatosis

- Mutación **H63D homocigosis**
- **No** recibió TTO



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia

Hiperferritinemias causa genética

¿Sobrecarga Fe?

- IST $\geq 45\%$
- Imagen \rightarrow RMN
- Ferritina >1000 ng/ml \rightarrow Bx/Fibroscan

No

Hiperferritinemias hereditarias

Nuestro caso

5. Estudio genético

Diagnóstico
Sd Hiperferritinemia - cataratas

L-Ferritina \rightarrow Sd hiperferritinemia-cataratas

Ferroportina \rightarrow Enf de la ferroportina

Ceruloplasmina \rightarrow Sobrecarga de Fe + síntomas neurológicos



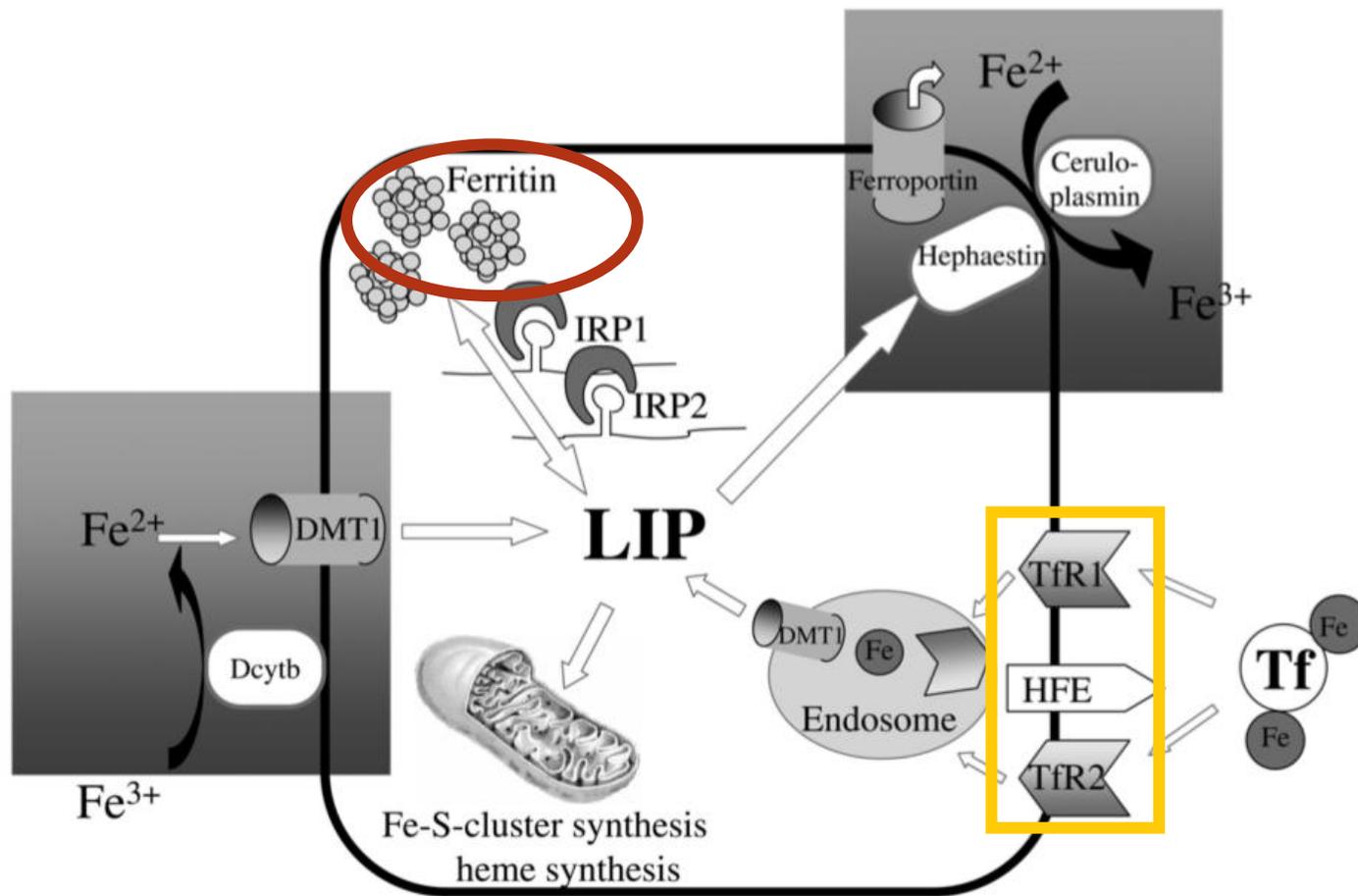
Sd Hiperferritinemia- cataratas



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Metabolismo Fe



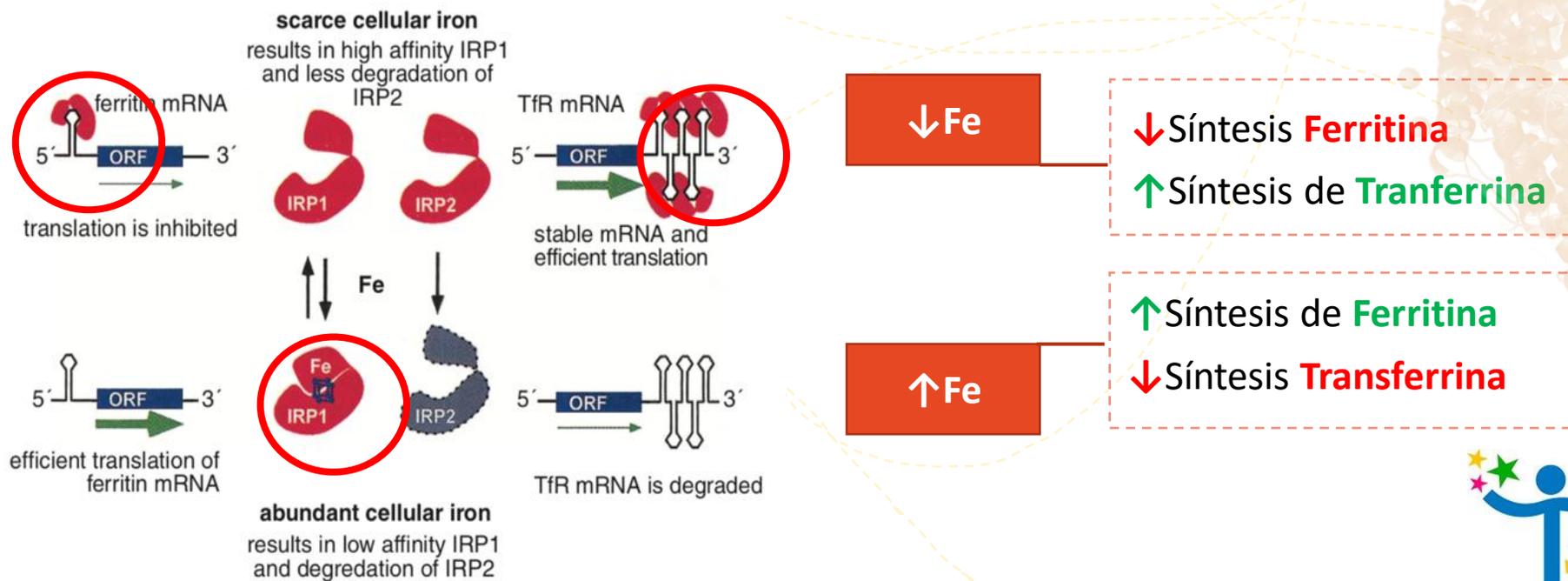
Metabolismo Fe

IRE Elementos sensibles al Fe

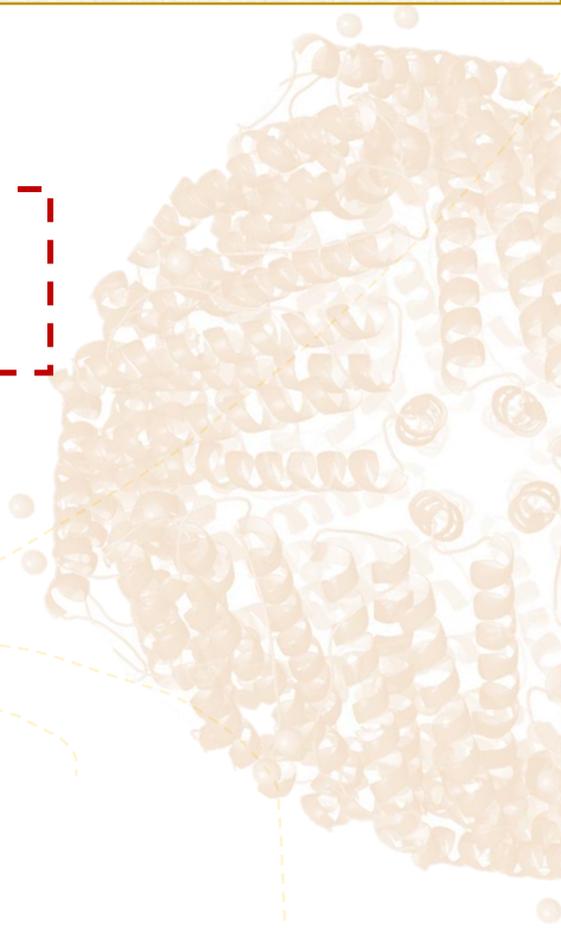
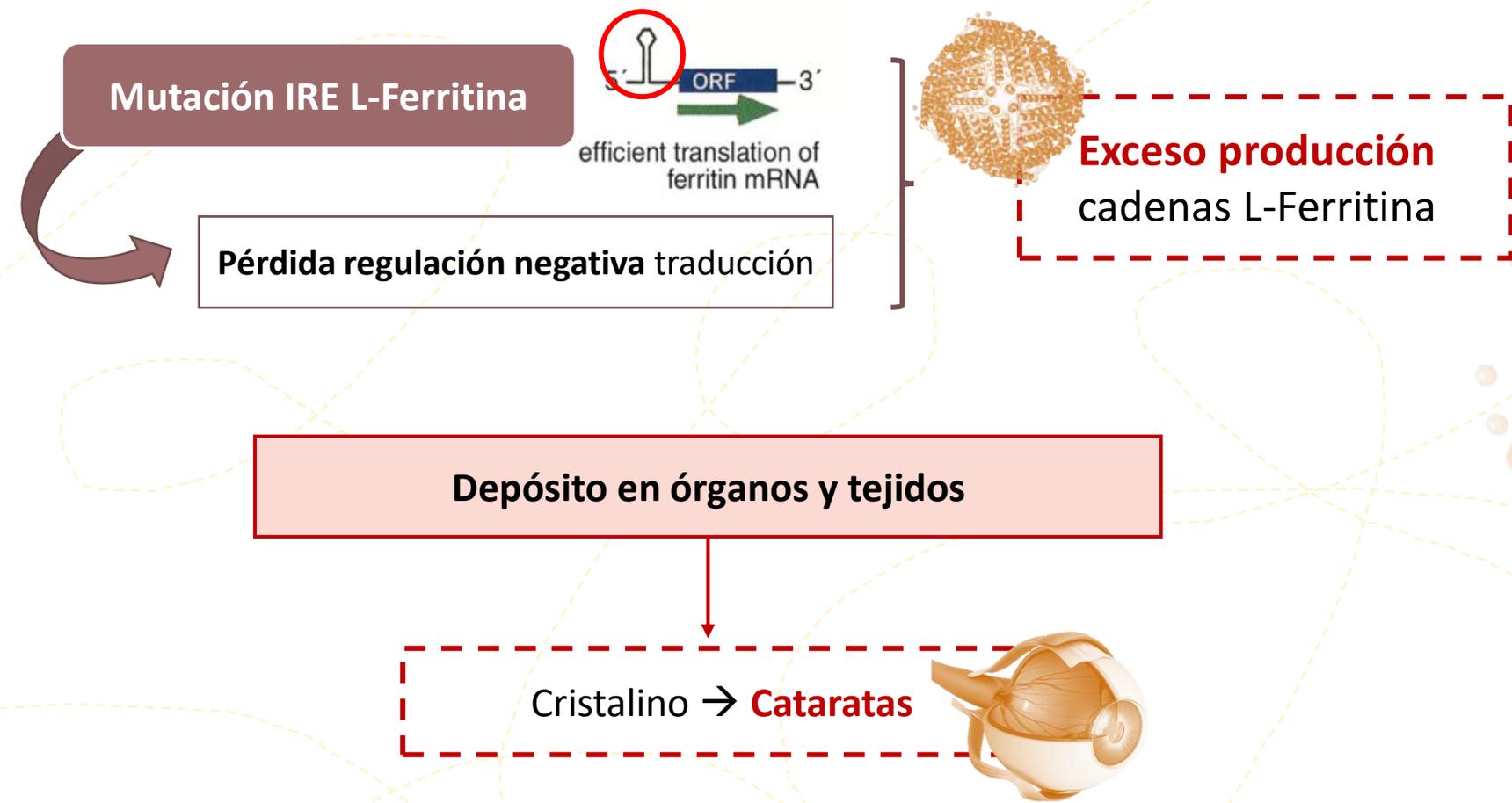
Secuencias reguladoras ARNm

IRP Proteínas reguladoras del Fe

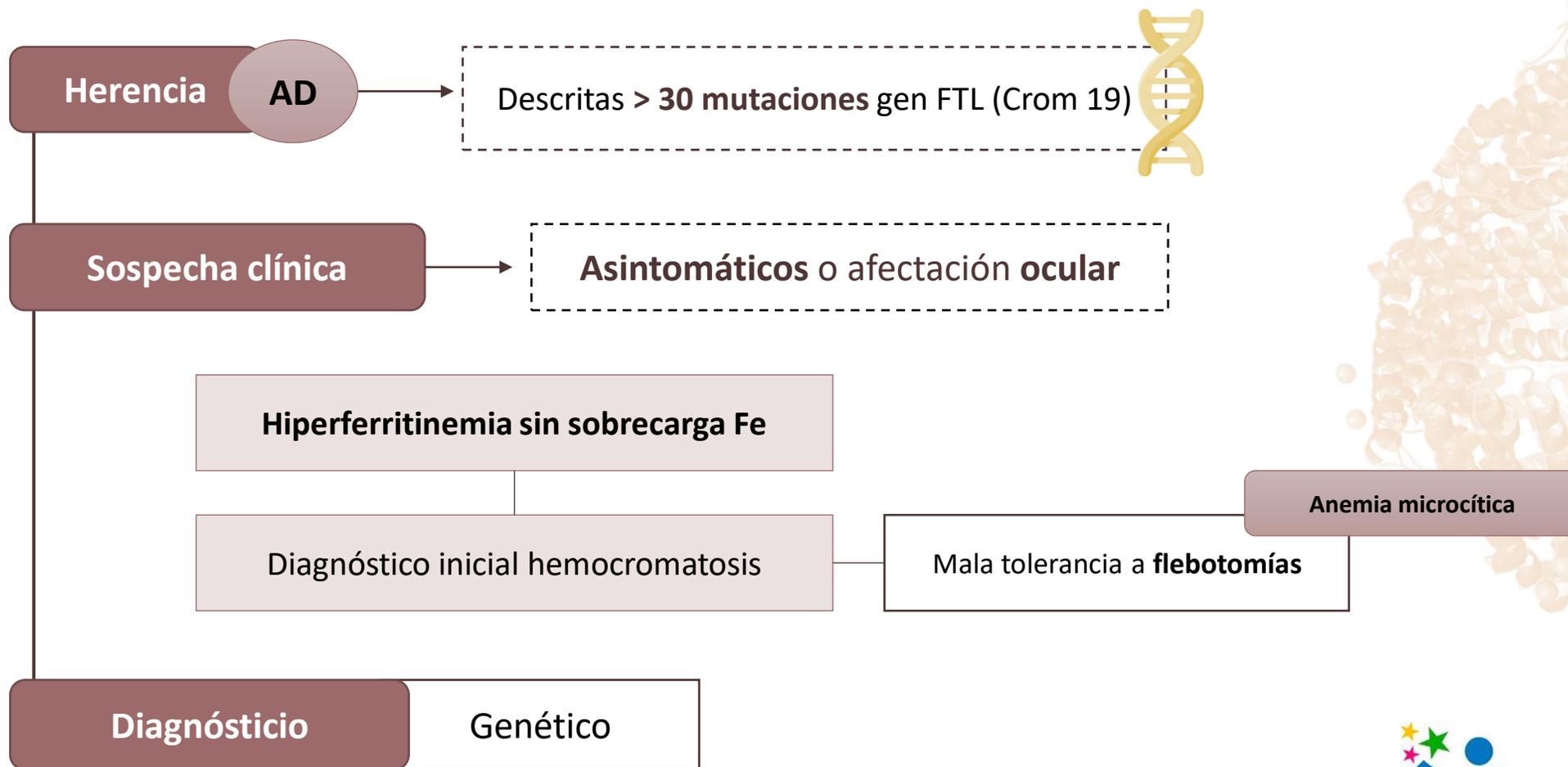
Citoplasma



Sd Hiperferritinemia-cataratas



Sd Hiperferritinemia-cataratas



Sd Hiperferritinemia-cataratas



Realizar buen diagnóstico diferencial 

Hiperferritinemia \neq Sobrecarga Fe
Hiperferritinemia \neq Hemocromatosis



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

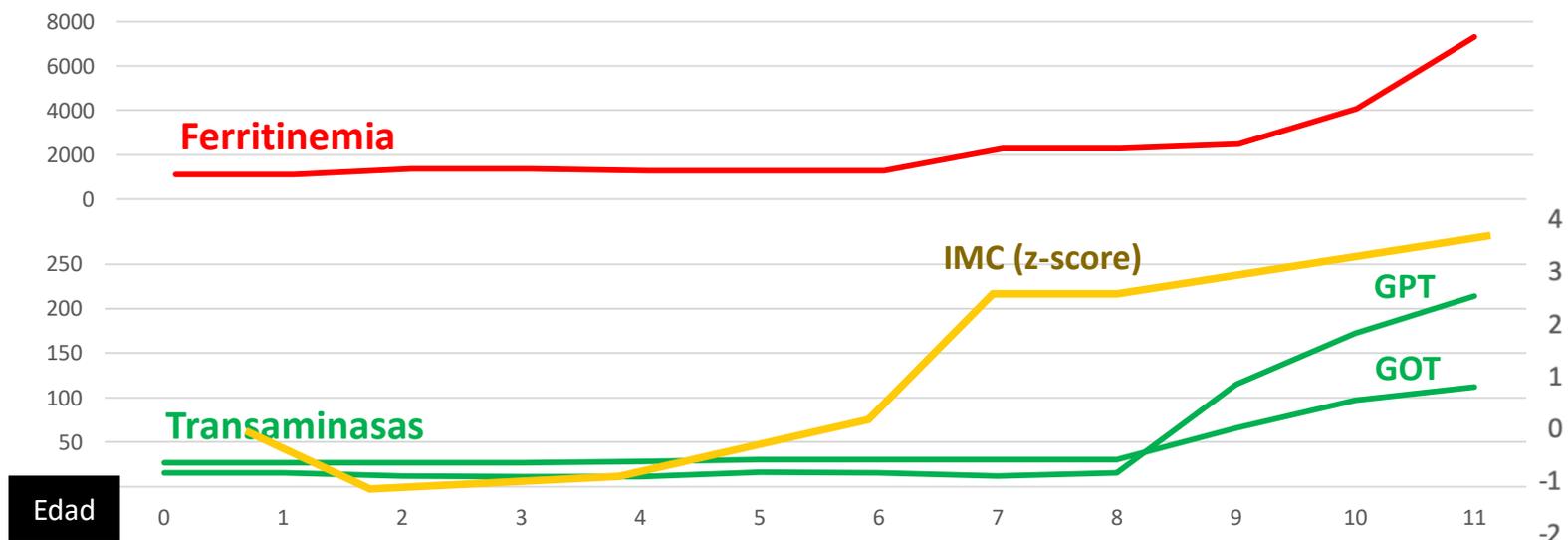
Caso clínico: situación actual



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: situación actual



Sd Hiperferritinemia-cataratas

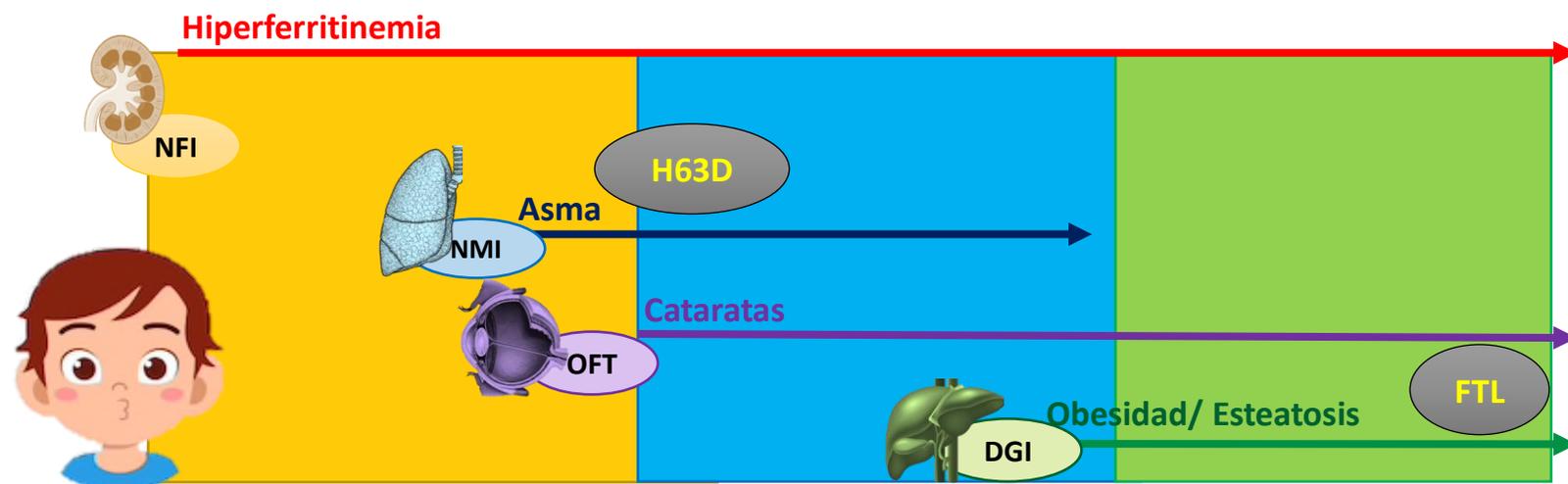
Ferritina 7303 ng/ml
IST 35%

↑ Transaminasas

GOT 112 U/L
GPT 214 U/L

Obesidad

IMC 31,2 ($p >> 99$, 3,34 DE)
HOMA 7,1 → Insulinorresistencia



Caso clínico: situación actual

Ecografía abdominal

Esteatosis hepática difusa leve-moderada

Fibroscan

Mediana rigidez hepática **8.8 Kpa** → **Fibrosis F2**

RMN

Ausencia de sobrecarga Fe + esteatosis moderada

Fibroscan

F0-F1 → <7,6 Kpa

F2 → 7,7-9,4

F3 → 9,5-14

F4 (cirrosis) → >14

Biopsia hepática

No depósitos de Fe

Esteatosis macro-vesicular 30%

Fibrosis grado 2



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: situación actual

Grado de fibrosis muy elevado

- **Hemocromatosis** → forma leve → leve/nulo depósito Fe
- **Esteatosis hepática** → no suelen dar fibrosis en edad pediátrica → poco tiempo de evolución
- **Sd hiperferritinemia-cataratas** → no demostrado depósito en hígado

Hipótesis

Sumación factores

¿Depósito
L-ferritina en hígado?

Pendiente técnica diagnóstica AP



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico: situación actual

Plan de actuación

Seguimiento estrecho en consultas

Evaluación **oftalmológica** periódica

Control **clínico-analítico** (perfil férrico y hepático)

Control estatois-fibrosis (Ecografía-**Fibroscan**)



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Conclusiones

- ❖ **Subespecialización** de la medicina → pérdida de la visión del paciente como global → pasando por alto situaciones fuera de nuestro ámbito → **retraso diagnóstico**
- ❖ Historia clínica y **anamnesis detallada** → primer paso en el abordaje del paciente
- ❖ Ferritina → marcador de sobrecarga de hierro → también se eleva en situaciones reactivas e inespecíficas
- ❖ **Hiperferritinemia ≠ depósito de hierro ≠ hemocromatosis**
- ❖ El Sd hiperferritinemia-cataratas (SHC) es un trastorno genético de reciente descripción → alteración en el control negativo de la síntesis de ferritina → **exceso ferritina** → deposita en **crystalino**
- ❖ Considerar SHC → pacientes con **hiperferritinemia persistente + IST normal**, tras descartar causas reactivas
- ❖ Ante un hallazgo patológico → **no una única respuesta etiológica**



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bibliografía

1. Aslan D, Akata R, Atalay H, Üçgül A. Elevated serum ferritin level with cataract of spectacular morphology: Hyperferritinemia-cataract syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;36(6):390-393.
2. Cazzola M. Hereditary hyperferritinaemia/ cataract syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002;15(2):385-398.
3. 9. Tsantoula F, Kioumi A, Germenis A, Speletas M. Hereditary Hyperferritinemia Cataract Syndrome as a Cause of Childhood Hyperferritinemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):304-306.
4. del Castillo-Rueda A, Moreno-Carralero M, Cuadrado-Grande N, Méndez M, Morán-Jiménez M. Hiperferritinemia, ferropenia y síndrome metabólico en un paciente con una nueva mutación en el gen TFR2 y otra en el gen FTL. Estudio familiar. *Med Clin.* 2011;137(2):68-72.
5. Nonnenmacher L, Langer T, Blessing H, Gabriel H, Buchwald H, Meneksedag C et al. Hereditary Hyperferritinemia Cataract Syndrome: Clinical, Genetic, and Laboratory Findings in 5 Families. *Klin Padiatr.* 2011;223(6):346-351.
6. Millonig G, Muckenthaler M, Mueller S. Hyperferritinaemia-cataract syndrome: Worldwide mutations and phenotype of an increasingly diagnosed genetic disorder. *Hum Genomics.* 2010;4(4):250-262.
7. del Castillo Rueda A. Protocolo diagnóstico de las ferritinemias elevadas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2008;10(19):1299-1301.
8. del Castillo Rueda A, Fernández Ruano M. Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas en una familia española con la mutación A40G (París) en el gen de la L-ferritina (FTL) asociada a la mutación H63D en el gen HFE. *Med Clin.* 2007;129(11):414-417.
9. Aguilar-Martinez P, Schved J, Brissot P. The Evaluation of Hyperferritinemia: An Updated Strategy Based on Advances in Detecting Genetic Abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1185-1194.



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hiperferritinemia

cuando las piezas encajan

Autor: Nicolás Cánovas Rodríguez

MIR 2 Pediatría HGUA

Tutores: nicolas.canovas@umh.es



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL