Cas clinique 14.10.2020

Dre Federica Ibba
Médecin interne
Service de médecine de premier recours

Monsieur G., 59 ans

- Originaire d'Italie (Abruzzo)
- HTA traitée avec une mauvaise observance thérapeutique
- Dyslipidémie
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Obésité: BMI >35 kg/m2
- Première consultation avec moi 06/2020 pour pics hypertensifs symptomatiques (céphalées)

Bilan biologique

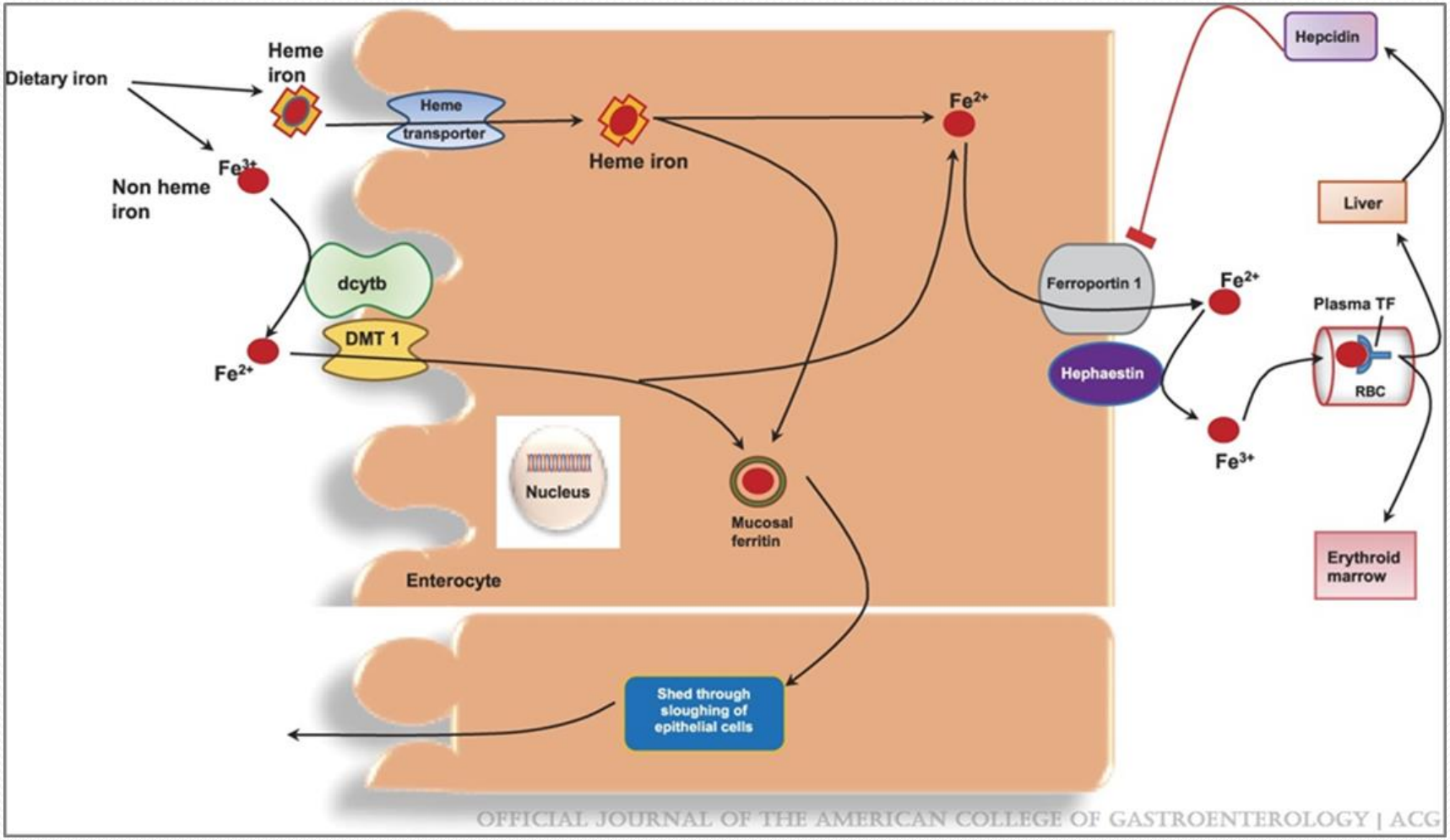
- NFS, fonction hépatique et rénale normale, Vit B12 normale
- Ferritine 1027 µg/ml, CRP <1
- Déficit en acide folique (6 nmol/l)
- Pas de diabète
- Dyslipidémie confirmée
- Sédiment urinaire sp

Anamnèse familiale

- Hémochromatose chez la mère
- Frère récemment diagnostiqué d'une hémochromatose

Hyperferritinémie

Overview of intestinal iron absorption



Fer normal 3- 4 g distribué:

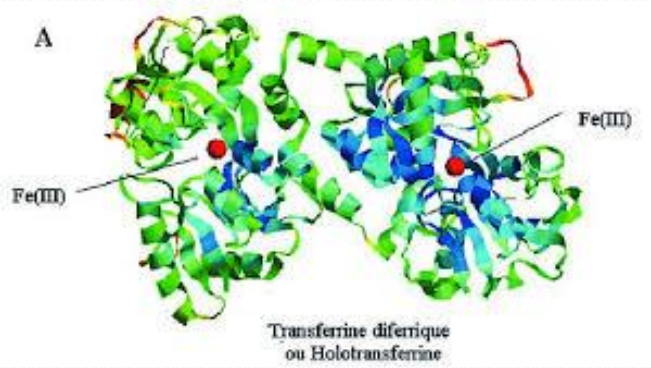
- Hémoglobine: ± 2.5 g
- Autres protéines (myoglobine, cytochromes, catalase): 400 mg
- Transferrine (3- 7 mg)
- Fer stocké comme ferritine

Réserves de fer

- Homme adulte : 1 g (foie, rate, moelle osseuse)
- Femmes: réserves inferieures (influencé par le règles, allaitement, grossesse)

Transferrine

- Glycoprotéine (bêta-globuline) synthétisée par le foie
- Se lie avec le fer plasmatique pour le transporter vers les organes (moelle en premier lieu)
- Chaque molécule de transferrine lie 2 atomes de fer
- 1/3 transferrine est saturée en fer (ratio < 45%)



Pertes

- De 1 à 2 mg de fer sont éliminés chaque jour par la transpiration et la desquamation des cellules cutanées et intestinales
- Chez la femme pendant les règles (0.5-1 mg/j)
- Pas de mécanisme physiologique pour éliminer le Fer en excès

Causes of iron overload

Cause	Mechanism
Increased intake	
Transfusional overload (eg, in inherited bone marrow failure syndromes, hemolytic anemias, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia)	Iatrogenic, used to treat severe anemia
Iron-loaded diet (eg, "African iron overload")	Dietary, from iron in barrels used to store homemade beer; may have genetic component
Repeated hemin infusions (eg, to treat acute intermittent porphyria)	Iatrogenic, used to treat acute porphyric attacks
Increased absorption (with normal intake)	
Hereditary hemochromatosis due to *HFE* mutation (eg, C282Y/C282Y; C282Y/H63D)	Incompletely understood effects on iron absorption
Hereditary hemochromatosis due to rare mutations (eg, ferroportin, hemojuvelin, hepcidin, ceruloplasmin)	Alterations in known regulators of intestinal iron absorption
Thalassemia major or intermedia	Ineffective erythropoiesis leading to suppression of hepcidin; transfusional iron overload may also contribute
Sideroblastic anemia (inherited or acquired)	Ineffective erythropoiesis leading to suppression of hepcidin
Inherited anemias (eg, CDA, DBA)	Ineffective erythropoiesis leading to suppression of hepcidin
Gestational alloimmune liver disease (GALD)*	Maternal alloantibody causing liver injury in utero
Chronic liver disease, especially alcoholic liver disease, chronic hepatitis, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Incompletely understood, possible reduced hepcidin production?

Refer to UpToDate content on iron overload, iron balance, and specific disorders for further details.

HFE: hereditary hemochromatosis gene; CDA: congenital dyserythropoietic anemia; DBA: Diamond-Blackfan anemia.
* Many cases of GALD were previously called neonatal hemochromatosis; however, the conditions are not synonymous.

Courtesy of Stan Schrier, MD.

UpToDate®

Tableau 4. Principales causes d'élévation de la ferritine
A) par surcharge
Surcharge primitive • Hémochromatoses héréditaires
Surcharge secondaire • Maladies hépatiques chroniques (syndrome dysmétabolique – cirrhose éthylique) • Erythropoïèse inefficace (myélodysplasie – thalassémie) • Transfusions chroniques • Porphyrie cutanée tardive • Insuffisance rénale chronique (dialyse avant EPO) • Sida (stade avancé)
B) sans surcharge
Les syndromes inflammatoires
Les cytolyses • Hépatopathies aiguës et chroniques • Néoplasies malignes • Myopathies
Les hémophagocytoses
La maladie de Still
Autres • Diabète • Hyperthyroïdie • Alcool chronique

Hyperferritinémie

Souvent plusieurs causes coexistent chez un seul patient

Hémochromatoses héréditaires

- Autosomiques récessives
- Prévalence 0,25-0,5% de la population d'origine celtique
- Environ 90% mutation C282Y à l'état homozygote
- Deuxième mutation: H63D (aussi sur le gène HFE), pénétrance très faible, pas de surcharge en fer importante

Tableau 1. Principales entités génétiques individualisées
ST = Saturation de la transferrine ; AR = autosomal récessif ; AD = autosomal dominant.

	Défaut génétique	Gène/protéine	Transmission	Population
Type 1 (HFE)	Chromosome 6	• HFE	AR	• Celtique (C282Y) • Partout (H63D)
Type 2 (a + b)	Chromosome 1 + 19	• Hémojuvéline • Hepcidine	AR	• Forme juvénile ; < 30 ans • Insuffisance gonadotrope et cardiaque
Type 3	Chromosome 7	• Récepteur de la transferrine de type 2	AR	• Europe du sud ; > 30 ans ; • Quelques familles méditérranéennes
Type 4	Chromosome 2	• Ferroportin desease	AD	• Europe du sud
	Type A : surcharge des macrophages avec ST normale-basse et saignées souvent mal tolérées (anémie) Type B : surcharge des hépatocytes : ressemble à type 1 mais AD			

Hémochromatoses héréditaires

- Augmentation absorption de fer au niveau intestinal (2-4 mg fer/j)
- Accumulation de fer environ 1 g/an
- H adulte, 40-50 ans présent symptômes (F plus tard)

Table 4. Clinical manifestations of HH

Organ	Manifestations
Liver	Elevated liver enzymes Hepatomegaly Fibrosis Cirrhosis HCC
Endocrine	Hyperglycemia Diabetes mellitus Hypogonadism Testicular atrophy Amenorrhea Loss of libido Hypopituitarism
Skin	Hypermelanotic pigmentation (bronze skin)
Joints	Arthralgia Arthritis Chondrocalcinosis
Heart	Cardiomyopathies Arrhythmias Heart failure

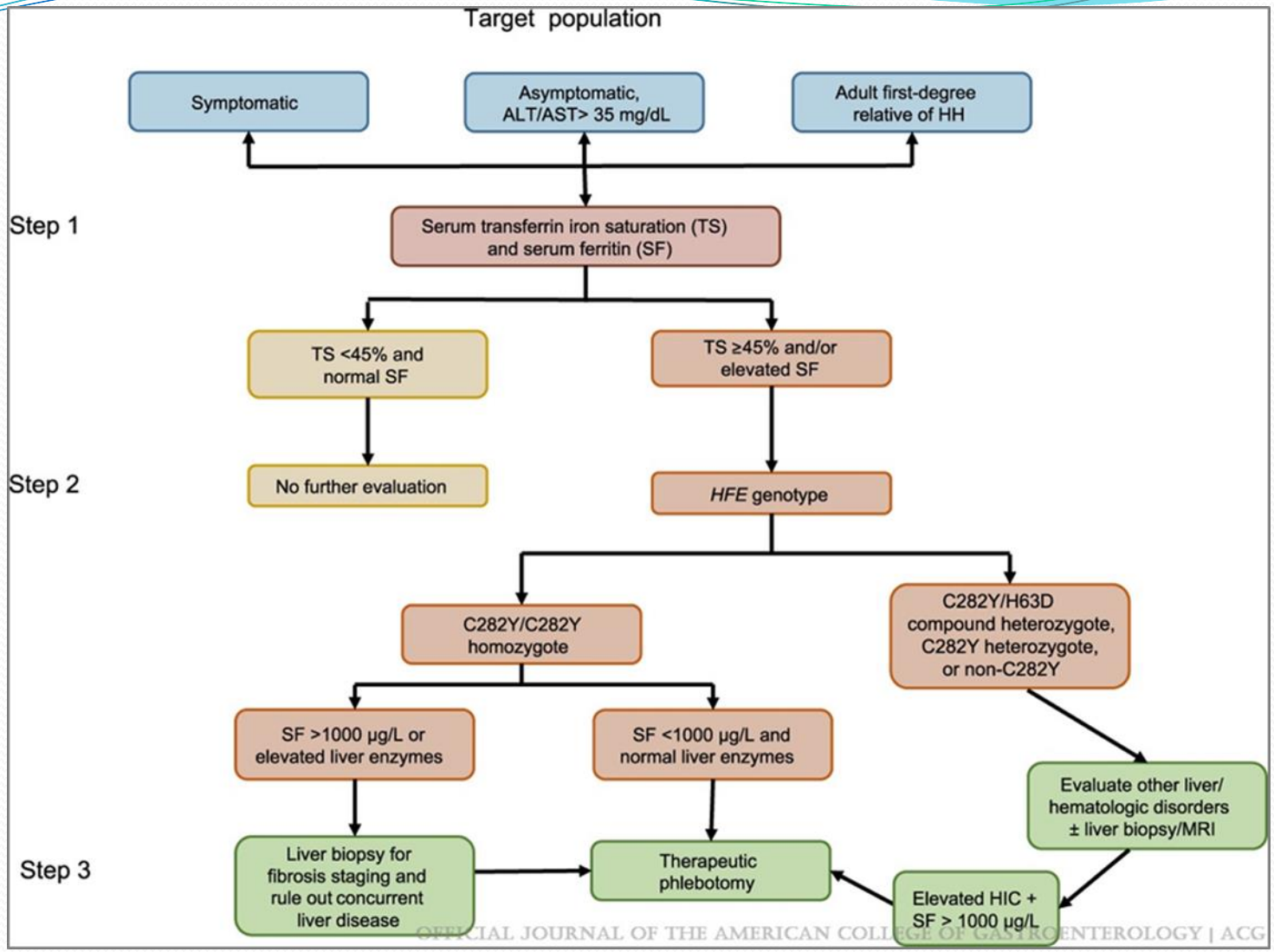
HCC, hepatocellular carcinoma; HH, hereditary hemochromatosis.

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY | ACG

Mélanodermie: activation des mélanocytes par l'hypophyse

Règle de 3A

- Asthénie inexpliquée
- Arthralgies
- Elévation des ALAT



ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis

Cas clinique

- Bilan biologique avec hyperferritinémie chronique depuis 2018
- Ferritine entre 600-1200 µg/ml
- Saturation de la transferrine 53% en 2018

Facteur favorisant hyperferritinémie

- ATCD de consommation OH excessive entre ses 20 et 35 ans
- Syndrome métabolique

Mais AF positive pour hémochromatose !

- CS gastroentérologie (09.2020): faire US + fibroscan
- 09.2020: ferritine 778 µg/ml , saturation de la transferrine 34%
- Suivi ambulatoire

Take home messages 1

1. En MPR on est assez confronté au diagnostic de surcharge en fer
2. Valeur élèves ne sont pas spécifiques, ultérieures investigation sont nécessaires
3. Suspicion d'hyperferritinémie: NFS, tests hépatiques, ferritine, saturation transferrine, CRP
4. Ferritine normal ou bas et TSAT <45% exclue une surcharge en fer
5. Il faut être sûr de l'exactitude du résultat, en cas de résultat égal ou supérieur à 45%, confirmation nécessaire

Take home messages 2

1. Causes principales de ferritinémie élevée: syndrome métabolique, hépatophaties/alcoolisme, syndrome inflammatoire, érythropoïèse inefficace
2. Penser à l'hémochromatose devant chaque hépatopathie peu claire, chaque nouveau diabète, chaque cardiomyopathie d'origine indéterminée, chaque problème d'impuissance ou de libido (homme d'âge moyen), chaque arthropathie (avec ou sans chondrocalcinose), chaque hyperpigmentation inadéquate, devant chaque élévation de la saturation de la transferrine et de la ferritine

Bibliographie

- Hyperferritinémie – Algorithme; Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1135-7
- Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). Yves Deugnier, Édouard Bardou-Jacquet, Fabrice Lainé 11.2017
- ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, Kowdley, Kris V. MD, FACG; Sundaram, Vinay MD, The American Journal of Gastroenterology, 08.2019, Vol. 114- Issue 8- p1202-1218