

Υπερφερριτιναιμία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και Λιπώδη διήθηση ήπατος: Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ν. Νικολάου¹
Ε. Πετράτου²
Σ. Γιοβάνης¹
Α. Λουρουτζής¹

Περίληψη

Η διαπίστωση αυξημένης τιμής φερριτίνης ορού σε ασθενή με ΣΔ τύπου 2 ή/και λιπώδη διήθηση ήπατος απαιτεί κλινική κρίση και στοχευμένη εργαστηριακή διερεύνηση ώστε να αξιολογηθεί σωστά. Σε αυτό το κλινικό πλαίσιο η υπερφερριτιναιμία δεν οφείλεται συνήθως σε κάποιο γενετικό σύνδρομο συσσώρευσης σιδήρου αλλά συνοδεύει την κακή μεταβολική ρύθμιση και βελτιώνεται με την υγιεινο-διαιτητική παρέμβαση. Παρά την εκτενή βιβλιογραφία δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν η αυξημένη φερριτίνη αντικατοπτρίζει πραγματικά αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου ενώ παρεμβάσεις όπως η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου μέσω αφαιμάξεων έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Εισαγωγή

Στην καθημερινή κλινική πράξη πολλοί ασθενείς προσέρχονται στο ιατρείο όχι εξαιτίας κάποιου συμπτώματος αλλά επειδή σε εργαστηριακό έλεγχο που έγινε προληπτικά διαπιστώθηκαν παθολογικές τιμές εξετάσεων. Κάποιες φορές οι παθολογικές αυτές τιμές είναι διαγνωστικές συγκεκριμένων παθήσεων (π.χ. αυξημένη τιμή γλυκόζης), συχνά όμως είναι δύσκολο να διευκρινισθεί η κλινική σημασία που μπορεί να έχουν. Η κλινική διερεύνηση και αντιμετώπιση ενός ασθενούς ο οποίος παραπέμφθηκε από τον διαβητολόγο του στο ηπατολογικό ιατρείο λόγω υψηλής φερριτίνης πλάσματος σε έδαφος γνωστής λιπώδους διήθησης ήπατος ήταν η αφορμή για το παρόν άρθρο.

Ο ασθενής ήταν άνδρας 49 ετών, ετεροζυγώτης για β-μεσογει-ακή αναμία, με ΣΔ τύπου 2 πτωχά ρυθμισμένο, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία καλά ρυθμισμένες, λιπώδη διήθηση ήπατος γνωστή από δεκαετίας και στην παρούσα φάση δεν κατανάλωνε αλκοόλ. Δεν είχε μεταγγισθεί ούτε είχε λάβει ποτέ σίδηρο. Δεν αναφέρονταν κληρονομικές παθήσεις στο οικογενειακό του ιστορικό. Από την κλινική εξέταση ήταν παχύσαρκος (BMI 36) και είχε ψηλαφητό ήπαρ, μαλθακής σύστασης και με ομαλά όρια. Από τον εργαστηριακό του έλεγχο αναφέρομε ενδεικτικά: Ht: 41%, AST: 55 IU, ALT: 67 IU, φερριτίνη: 847 ng/mL, HbA1c: 10,5%, ο

¹ **Ηπατολογικό Ιατρείο
Α' Παθολογικής Κλινικής
ΓΝ Νίκαιας Πειραιά**
² **Ιατρείο Λιπιδίων Ιατρικού
Κέντρου Αθηνών –
Κλινική Π. Φαλήρου**

έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες ήταν αρνητικός και η θυρεοειδική λειτουργία φυσιολογική. Στο υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας αναφερόταν ηπατομεγαλία και λιπώδης διήθηση ήπατος.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης των Παθήσεων του Ήπατος οι ασθενείς με διαταραχή ηπατικής βιοχημείας και τιμές φερριτίνης >150 ng/ml (γυναίκες) ή >200 ng/ml (άνδρες) και κορεσμό τρανσφερρίνης $>45\%$ πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ανίχνευσης των μεταλλάξεων C282Y και H63D του γονιδίου HFE. Ο έλεγχος στον δικό μας ασθενή ήταν αρνητικός. Ο ασθενής είχε ήδη ξεκινήσει υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση με τον διαβητολόγο του και οι τιμές σακχάρου ήταν πολύ βελτιωμένες. Συζητήσαμε με τον ασθενή ότι υπήρχε σημαντική πιθανότητα οι τιμές του να ομαλοποιηθούν με την απώλεια βάρους και τη ρύθμιση του ΣΔ αλλά σε περίπτωση που αυτό δεν συνέβαινε θα χρειαζόταν περαιτέρω έλεγχος ίσως και βιοψία ήπατος. Στη δεύτερη επίσκεψη ο ασθενής είχε χάσει βάρος, οι τρανσαμινάσες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και η φερριτίνη είχε μειωθεί σημαντικά (472 ng/mL). Με αυτά τα αποτελέσματα του συστήσαμε να συνεχίσει τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και να τον επανεκτιμήσουμε. Η βελτίωση συνεχίστηκε και την επόμενη φορά η φερριτίνη ήταν 340 ng/mL. Με δεδομένο ότι ο ασθενής είχε ετερόζυγη β-μυσογειακή αναιμία, η (οριακά πλέον) αυξημένη φερριτίνη μπορούσε να αποδοθεί σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο (αναφέρεται στη βιβλιογραφία μειωμένη σύνθεση επιδίνης λόγω μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης). Συστήθηκε ετήσια παρακολούθηση.

Συζήτηση

Η φερριτίνη είναι η συχνότερα συνταγογραφούμενη εξέταση για τον έλεγχο των αποθεμάτων σιδήρου, αντίθετα όμως με τη χαμηλή τιμή που είναι ο πλέον αξιόπιστος δείκτης σιδηροπενίας, η υψηλή τιμή φερριτίνης δεν είναι διαγνωστική αυξημένης συγκέντρωσης σιδήρου καθώς η φερριτίνη είναι και πρωτεΐνη οξειάς φάσης (μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί $>25\%$ σε φλεγμονώδεις καταστάσεις). Οι «φυσιολογικές τιμές» φερριτίνης (συνήθως $15-200$ ng/ml για τις γυναίκες και $30-300$ ng/ml για τους άνδρες) αναδεικνύουν τη μεγάλη διακύμανση στον γενικό πληθυσμό και θέτουν την πιθανότητα να επηρεάζεται από πολύ διαφορετικούς μεταξύ τους παράγοντες.

Στη μελέτη HEIRS¹ προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον επιπολασμό της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης στον γενικό πληθυσμό. Ελέγχθηκαν 101.168 άτομα διαφορετικών εθνοτήτων και φυλών στη Βόρεια Αμερική για υπερφόρτωση με σίδηρο και HFE μεταλλάξεις και διαπιστώθηκε υπερφερριταιμία στο $5,9\%$ των ατόμων Καυκάσιας φυλής και θετικός έλεγχος για μεταλλάξεις C282Y (σε ομόζυγη μορφή) στο $0,44\%$. Αυτή η σημαντική μελέτη αναδεικνύει ότι η υπερφερριταιμία δεν είναι σπάνιο εύρημα στον γενικό πληθυσμό αλλά τις περισσότερες φορές δεν οφείλεται σε κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να αυξηθεί η φερριτίνη είναι κατά βάση τρεις: α) αυξημένη παραγωγή (κληρονομική αιμοχρωμάτωση, αναιμίες που συνδέονται με μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, ασερουλοπλασμιναιμία, υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων ή ενδοφλέβιας χορήγησης), β) αυξημένη απελευθέρωση από κυτταρική καταστροφή (ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα αλκοολικής ή μη αιτιολογίας, χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, μαζική ηπατική νέκρωση – οξεία ηπατίτιδα, σήψη, τοξική βλάβη, αυτοάνοσες ή ρευματολογικές διαταραχές, οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, έμφρακτο σπληνός) και γ) αυξημένη σύνθεση ή έκκριση αποφερριτίνης (ή L φερριτίνης) όπως συμβαίνει σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, κακοήθειες, νόσο Gaucher, αντιδραστική ιστιοκυττάρωση και στο σύνδρομο κληρονομικής υπερφερριταιμίας – καταρράκτη (HHCS).

Η κλινική αξιολόγηση της φερριτίνης^{2,3} στηρίζεται στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, στην κλινική του εικόνα (ο παχύσαρκος ασυμπτωματικός ασθενής που σε τυχαίο έλεγχο διαπιστώθηκε αυξημένη φερριτίνη είναι κάτι εντελώς διαφορετικό από έναν εμπύρετο ασθενή με συμπτώματα από τις αρθρώσεις) και στον βασικό εργαστηριακό έλεγχο που, όταν είναι θετικός, συνηγορεί υπέρ συγκεκριμένων διαγνώσεων, π.χ. αυξημένη TKE και CRP σε ύπαρξη φλεγμονής ή αυξημένη γ-GT και AST $>$ ALT σε συχνή χρήση αλκοόλ, αναιμία και παθολογικό MCV σε μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (ο αρνητικός έλεγχος δεν τις αποκλείει). Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα μπορούσε να είναι ένας πολύ χρήσιμος δείκτης αλλά παρουσιάζει σημαντική διακύμανση στη διάρκεια της ημέρας και σημαντική μεταβλητότητα σε μετρήσεις που αφορούν το ίδιο άτομο, ενώ η φυσιολογική τιμή δεν απο-

κλείει τη συσσώρευση σιδήρου. Η αυξημένη φερριτίνη ίσως είναι δείκτης χειρότερης πρόγνωσης για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο⁴.

Η απεικόνιση με MRI είναι μία έμμεση και μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης του σιδήρου στο ήπαρ. Είναι χρήσιμη κυρίως σε άτομα με σημαντική συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ που υποβάλλονται σε θεραπεία όπως οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και αιμοσιδήρωση (λόγω των μεταγρίσεων) που λαμβάνουν σκευάσματα δεσμευτικά του σιδήρου ή οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση που αντιμετωπίζονται με αφαιμάξεις και χρειάζεται να παρακολουθείται η ανταπόκρισή τους χωρίς να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος. Ωστόσο απαιτεί ειδικό λογισμικό και γνώσεις και, όταν η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ δεν είναι υψηλή (όπως συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις τυχαίας ανεύρεσης υπερφερριτιναιμίας), τα αποτελέσματα είναι λιγότερο ικανοποιητικά.

Η βιοψία ήπατος θεωρείται η πιο αξιόπιστη εξέταση για την εκτίμηση της συσσώρευσης σιδήρου στο ήπαρ, ενώ παράλληλα δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Θα πρέπει όμως πάντα να θυμόμαστε ότι μία βιοψία αντιστοιχεί στο 1/50.000 του ηπατικού παρεγχύματος, άρα η πιθανότητα αυτό το τμήμα να μην είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου δεν είναι αμελητέα. Επίσης είναι μία επεμβατική μέθοδος απέναντι στην οποία πολλοί ασθενείς και ιατροί είναι επιφυλακτικοί.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τον έλεγχο στον οποίο χρειάζεται να υποβληθεί ένας ασθενής με αυξημένη φερριτίνη. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων σχετίζεται με λήψη αλκοόλ ή μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος και θα ανταποκριθεί θεαματικά στη λήψη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων. Οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν την τιμή φερριτίνης <1.000 ng/ml μέτρια αύξηση και δεν συνιστούν επιθετική διαγνωστική προσέγγιση (π.χ. βιοψία ήπατος) καθώς η πιθανότητα να αλλάξει η διάγνωση ή η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς είναι μικρή.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση πλην των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων το 2016 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του ΣΔ (EASD) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης της Παχυσαρκίας (EASO) δημοσίευσαν κοινές συστάσεις για τη διαχείριση των ασθενών με λιπώδη διήθηση του ήπατος⁵. Σε αυτές γίνεται αναφορά στους ασθενείς

με αυξημένη φερριτίνη: «Η συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση. Στη Μη Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) ανευρίσκονται συχνά υψηλές τιμές φερριτίνης, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τον κορεσμό τρανσφερρίνης ποικίλλουν, ανεξάρτητα από γενετικούς πολυμορφισμούς οικογενούς αιμοχρωμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς ένα πρόγραμμα αφαιμάξεων που μείωσε τα αποθέματα σιδήρου σχεδόν σε επίπεδα σιδηροπενίας βελτίωσε το NAS score, απαιτούνται όμως περισσότερα δεδομένα για τέτοιες παρεμβάσεις». Η αναφορά αυτή βασίζεται σε δύο μελέτες^{6,7} – η μία εκ των οποίων έδειξε ιστολογική βελτίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαιμάξεις. Στη συνέχεια ακολούθησαν κι άλλες μελέτες⁸ με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα και το θέμα παραμένει ανοιχτό στη βιβλιογραφία.

Abstract

Nikolaou N, Petratos E, Giovanis S, Lourountzis A. Diabetes Mellitus and fatty liver disease as causes of Hyperferritinemia. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 40-43.

The evaluation of hyperferritinemia in a patient with type II DM and/or fatty liver disease requires clinical judgment and targeted laboratory investigation. High ferritin in this clinical context is not usually due to a genetic syndrome of iron overload but reflects uncontrolled metabolic states. Better metabolic control with diet and exercise will be followed by lower serum ferritin values in the majority of cases. Despite a large number of clinical studies and reviews it remains unclear whether ferritin reflects true iron overload. Clinical studies reducing the body iron stores (phlebotomy programs) have given conflicting results.

Βιβλιογραφία

1. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-78.
2. Paul C. Adams, James C. Barton: A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55: p453-458.
3. Melanie D. Beaton, Paul C. Adams: Treatment of hyperferritinemia. *Annals of Hepatology* May-June, Vol 11 No 3, 2012: 294-300.
4. E Hagstrom H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hultcrantz R, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver dis-

- ease after 16 years of follow-up *P Liver Int.* 2016; 36: 1688-1695. DOI: 10.1111/liv.13144.
5. EASL–EASD–EASO: Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* June 2016; Volume 64, Issue 6, Pages 1388-1402.
 6. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1251-1258.
 7. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3002-3010.
 8. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, Sacher-Huvelin J, Causse X, Beusnel C, Renault A, Bellissant E, Deugnier Y. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome; A randomized controlled study in 274 patients, Study Group. *Hepatology* 2017; 65: 465-474.

Λέξεις-κλειδιά:

Φεροντίνη
Σακχαρώδης διαβήτης
Μη αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος

Key-words:

Ferritin
Diabetes Mellitus
Non Alcoholic Fatty Liver Disease