

# Estudio del paciente con hiperferritinemia

Study of the patient with hyperferritinemia

Germán Campuzano-Maya MD<sup>1</sup>

**Resumen:** la hiperferritinemia, definida por ferritina sérica mayor de 200  $\mu\text{g/L}$  en mujeres y de 300  $\mu\text{g/L}$  en hombres, representa un reto para el clínico. De acuerdo con la etiología, la hiperferritinemia se puede subdividir en tres grupos: el primero correspondiente a la causada por enfermedades frecuentemente asociadas, como el síndrome metabólico, la hepatopatía alcohólica, la hepatopatía no alcohólica y procesos inflamatorios incluídas infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes y algunos procesos malignos; el segundo, correspondiente a la causada por enfermedades poco frecuentemente asociadas, como la hemocromatosis hereditaria, algunas enfermedades hematológicas con anemia y la terapia transfusional permanente; y un tercer grupo, correspondiente a la causada por enfermedades raramente asociadas, como el síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, la aceruloplasminemia, la atransferrinemia o hipotransferrinemia, la porfiria cutánea tarda, la hemocromatosis neonatal, la sobrecarga de hierro africana y la enfermedad de Gaucher. El aspecto clínico más importante es definir, mediante la clínica y estudios simples y especializados, la causa asociada a la hiperferritinemia e intervenirla como punto de partida para su manejo. Desde el punto de vista del paciente es importante realizar estudios de ferrocínética (ferritina sérica y saturación de transferrina) y medición de sobrecarga de hierro en órganos blanco, mediante resonancia magnética, la cual presenta alta sensibilidad y especificidad. Todo esto significa la aplicación de algoritmos de manejo y seguimiento del paciente con hiperferritinemia. El manejo del síndrome depende de la etiología con la cual está asociada y la ausencia o presencia de sobrecarga de hierro, siendo, exclusivamente en este último caso, la flebotomía la mejor opción.

**Palabras clave:** ferritinas, hiperferritinemia, ferritina sérica, síndrome metabólico, hepatitis alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica, hemocromatosis.

**Campuzano-Maya G.** Estudio del paciente con hiperferritinemia. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 411-442.

<sup>1</sup> Médico, especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo de Investigación en Patología Clínica. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflictos de intereses  
*Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 411-442

Módulo 1 (La Clínica y el Laboratorio), número 124. Editora Médica Colombiana S.A. 2017®  
Recibido el 10 de octubre de 2017; aceptado el 30 de octubre de 2017

La determinación de la ferritina sérica es la prueba central en el estudio del metabolismo de hierro y una de las pruebas más solicitadas al laboratorio clínico [1]. Esta, no solamente es de gran utilidad en el estudio y clasificación de las anemias, especialmente en el caso de la ferropenia, con o sin anemia [2], sino que es un excelente indicador de la salud, debido a que se comporta como un reactante de fase aguda [3-6], en particular frente a las enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, con o sin anemia asociada. El resultado de la medición de la ferritina, de acuerdo con los valores esperados para la edad y el género del paciente en evaluación, se puede encontrar: normal (normoferritinemia), disminuido (hipoferritinemia) o aumentado (hiperferritinemia).

Este módulo es el resultado de una revisión exhaustiva de la literatura médica mundial sobre la hiperferritinemia como hallazgo del laboratorio, a partir del material disponible en la base de datos PubMed, y la experiencia local de la medición de la ferritina en el laboratorio clínico y el manejo de la hiperferritinemia en la consulta médica especializada del autor, la hematología. El objetivo de este módulo es revisar el significado clínico de la hiperferritinemia, cuando se tiene como el resultado de una prueba de laboratorio. Para esto, se revisarán los aspectos básicos de la ferrocínética, los conceptos de "normalidad" para el resultado de la prueba de ferritina sérica, la definición de hiperferritinemia y sus posibles causas, analizando desde las más frecuentes hasta las muy poco frecuentes. En cada uno de los subtítulos se analizarán los aspectos clínicos más relevantes, la importancia de un adecuado diagnóstico diferencial y los elementos básicos del diagnóstico, tanto desde el punto de vista clínico

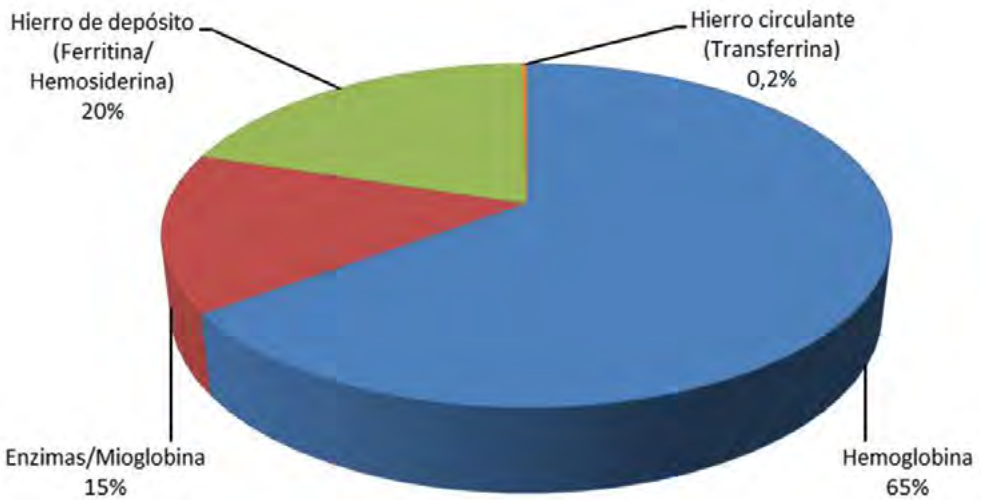
como desde el laboratorio clínico y otras áreas como las conocidas ayudas de diagnóstico. Además, se revisará el concepto de sobrecarga de hierro, se presentará un algoritmo de diagnóstico y se esbozarán los aspectos terapéuticos más importantes del manejo de la hiperferritinemia.

## Aspectos básicos de la ferrocínética

Antes de analizar los aspectos clínicos de la hiperferritinemia es de vital importancia tener claridad sobre aspectos básicos de la ferrocínética, en particular los relacionados con el hierro, la ferritina y la hepcidina, los cuales serán analizados en los siguientes subtítulos.

### El hierro

El hierro es un esencial para la vida, puesto que participa en todos los procesos de oxidación-reducción. Se puede encontrar formando parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones en los citocromos. Está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, tales como las catalasas, las peroxidasas y la oxigenasas [7]. El contenido total de hierro de un individuo normal es oscila entre 3,5 y 4 g en las mujeres y entre 4 y 5 g en los hombres [7]. En personas con un estado nutricional óptimo, alrededor del 65 % se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15 % está contenido en las enzimas y la mioglobina, el 20 % como hierro de depósito y solo entre el 0,1 y 0,2 % se encuentra unido con la transferrina como hierro circulante, como se esquematiza en la **figura 1** [8]. Las pérdidas diarias de hierro, estimadas en



**Figura 1.** Distribución del hierro en el organismo humano [8].

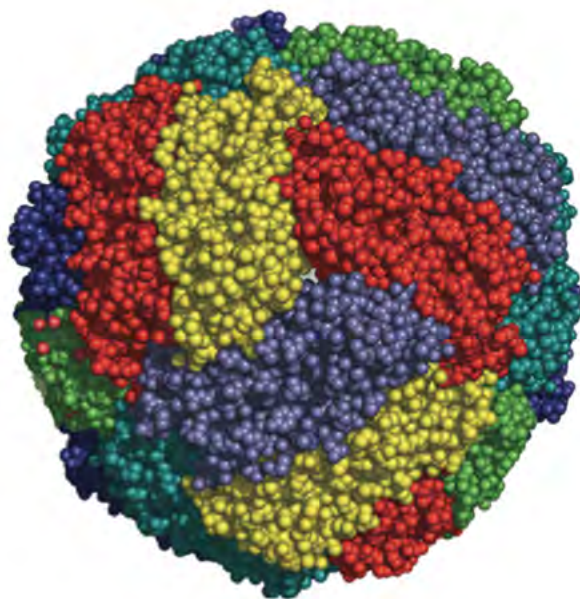
1 mg, provienen de la descamación celular, una hemorragia oculta o por pérdida urinaria. La ingesta dietética de hierro es de alrededor 10 a 20 mg/día, cantidad de la cual solo se absorbe 1 mg y que, en circunstancias normales solo alcanza para compensar las pérdidas diarias [9].

Por su parte, las necesidades de hierro de las diferentes células, especialmente los glóbulos rojos, son de 15 a 25 mg/día, las cuales están cubiertas por los macrófagos, que cada día destruyen los glóbulos rojos envejecidos [10]. El hierro proveniente de esta hemofagocitosis puede pasar a la sangre (vía ferroportina) o almacenarse como ferritina [10]. La ingesta plasmática de hierro de los macrófagos es relativamente estable. Por tal razón, si las necesidades de hierro aumentan la única adaptación posible es en los enterocitos, a nivel de la primera porción del intestino delgado [10]. El hierro absorbido en el enterocito puede ser almacenado como ferritina o pasar a través de la sangre vía ferroportina. El hierro plasmático está soportado por la transferrina, la cual puede

transportar dos átomos de hierro por cada molécula [10]. La saturación normal de la transferrina es del 30% a 40% [10].

### La ferritina

La ferritina es la forma de reserva del hierro, cuya estructura está conformada por una esfera hueca formada por 24 subunidades de proteínas capaces de almacenar hasta 4.500 átomos de hierro [11, 12]. Gran parte (60% al 80%) de la ferritina sérica está glicosilada y se deriva de los macrófagos, en tanto que la fracción no glicosilada (20% al 40%) se origina de la lisis celular [12]. La ferritinemia aumenta desde la infancia hasta la edad adulta y alcanza una meseta de aproximadamente 120 µg/L después de los 32 años en hombres [13]. En las mujeres, los valores permanecen bajos, alrededor de 30 µg/L, hasta la menopausia y luego aumentan a alrededor de 80 µg/L [13]. En la **figura 2** se muestra la estructura de la ferritina en la que se muestra la disposición de las subunidades que conforman la proteína.



**Figura 2.** Estructura de la ferritina en la que se muestra la disposición de las subunidades que conforman la proteína. Tomado de Ferritin, en ChemTube3D, por Nick Greeves, 2017, obtenido en octubre de 2017 de <http://www.chemtube3d.com/solidstate/BC-26-14.htm>. Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 2.0 UK: England & Wales License. Copyright© 2008-2017 por The University of Liverpool.

## La hepcidina

La hepcidina es la hormona de regulación del hierro [14]. La hepcidina es un péptido de origen hepático que tiene una actividad bactericida sobre varias bacterias, de ahí su nombre [15]. Ante su ausencia se induce una sobrecarga de hierro en el plasma [16], mientras que el exceso en su síntesis lleva al secuestro del hierro en los enterocitos y los macrófagos, lo que se traduce como una disminución plasmática del hierro [9]. Esta acción sobre el enterocito y el macrófago se lleva a cabo por medio de la ferroportina, considerada un receptor de la hepcidina. Cuando la hepcidina está en pequeñas cantidades la ferroportina permite que el hierro del enterocito o macrófago pase hacia el torrente sanguíneo y que lue-

go sea transportado a los diversos tejidos por la transferrina. Cuando la hepcidina está en exceso se une a la ferroportina, lo que induce la internalización del receptor en la célula y su posterior degradación en el lisosoma, lo que induce que el hierro permanezca secuestrado tanto en el enterocito como en el macrófago [17]. La síntesis de hepcidina se reduce bajo ciertas condiciones (p. ej. anemia, hipoxia, deficiencia de hierro, anomalía genética), en tanto que su síntesis se incrementa debido a la inflamación (vía interleuquina-6) y el aumento de hierro en el plasma [14], independiente de la etiología con la cual está asociado.

En la **figura 3** se esquematiza la homeostasis del hierro en el humano.



En el caso de la ferritina es importante enfatizar que la variabilidad biológica, definida como la fluctuación de la concentración de los componentes de los fluidos biológicos alrededor del punto de equilibrio, puede llegar a ser tan alta como del 15% [20], por lo que en la práctica clínica se debe tener mucho cuidado con los límites de las definiciones, debiéndose reconfirmar los valores, con una nueva medición, antes de iniciar un estudio de fondo, sobre todo con valores cercanos a los puntos de corte de las diversas definiciones.

## Definición de hiperferritinemia

Como ya se ha expresado, la hiperferritinemia, de acuerdo con el estudio HEIRS (del inglés, *Hemochromatosis and Iron Overload Screening*), se define como un nivel de ferritina sérica por encima de 200 µg/L en mujeres y por encima 300 µg/L en hombres [19].

## Prevalencia de la hiperferritinemia

En nuestro medio no se cuenta con estudios en los que determinen la prevalencia de la hiperferritinemia; sin embargo, el estudio HEIRS, previamente citado [19], nos da una idea del problema. En este estudio, que tenía por objeto determinar la prevalencia de la hemocromatosis hereditaria en una extensa población sana de Estados Unidos y Canadá, se incluyeron 101.168 participantes, en los que se encontró hiperferritinemia en el 5,9% de los caucásicos y el 19% de los asiáticos, y, lo más importante, que la mayoría de ellos no sufrían hemocromatosis hereditaria que, paradójicamente, era la pregunta central de la investigación [19].

Por otra parte, al revisar los resultados de las determinaciones de ferritina practicadas

en el Laboratorio Clínico Hematológico de la ciudad de Medellín, Colombia, en los últimos cinco años (2013-2017), con base a 47.695 mediciones (36.183 en mujeres y 11.512 en hombres) de ferritina sérica, se encontró hiperferritinemia en 1.659 mujeres, lo que corresponde al 4,6% de la población femenina estudiada y en 2.433 hombres, lo que corresponde al 21,1% de la población masculina estudiada. En la **tabla 1** se consigna mayor información sobre la determinación de ferritina sérica en el laboratorio en mención.

## Diagnóstico de hiperferritinemia

Cuando el médico se enfrenta a un paciente con hiperferritinemia básicamente debe resolver dos interrogantes: ¿cuál es la causa íntima de la hiperferritinemia? y, ¿el paciente tiene o no tiene una hiperferritinemia con sobrecarga de hierro? Para lograr dar respuesta a estos interrogantes deberá tener un algoritmo o protocolo de diagnóstico que, mediante el uso de aspectos clínicos, del laboratorio clínico y otras de las herramientas que la medicina pone es sus manos, como los estudios de patología y radiología, adecuadamente utilizados, le permitirá alcanzar los objetivos que estos interrogantes le plantean. Consecuentes con lo anterior, para desarrollar este apartado, desde el punto de vista académico, se analizarán bajo tres subtítulos: etiología de la hiperferritinemia, diagnóstico de la sobrecarga de hierro y algoritmo para el diagnóstico y manejo del paciente con hiperferritinemia.

## Etiología de la hiperferritinemia

Para dar respuesta al primer interrogante clínico «¿cuál es la causa íntima de la



**Tabla 1. Resultados de ferritina sérica. Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia. 2013-2017.**

Valor de decisión de la ferritina	Lectura	Frecuencia mujeres	% mujeres	Frecuencia hombres	% hombres
Menor de 12,9 µg/L	Deficiencia de hierro	2.775	7,7	144	1,3
De 13 a 29,9 µg/L	Depleción de hierro	6.759	18,7	704	6,1
De 30 a 199 µg/L en mujeres	Normal	24.990	69,1		0,0
De 30 a 299 µg/L en hombres	Normal			8.231	71,5
Más de 200 µg/L en mujeres	Hiperferritinemia	1.659	4,6		0,0
Más de 300 µg/L en hombres	Hiperferritinemia			2.433	21,1
		36.183	100,0	11.512	100,0

hiperferritinemia?» el médico dispone de varias clasificaciones de la hiperferritinemia. De estas las más importantes son: a) la clasificación etiológica, que agrupa las causas de acuerdo con la frecuencia en que se presentan en la práctica clínica, así: la asociada con las enfermedades de causas frecuentes, poco frecuentes y muy raras; b) la clasificación de acuerdo con los niveles de ferritina sérica: ligeramente elevada, muy elevada y extremadamente elevada; c) la clasificación según el origen: congénito y no congénito; y d) desde el punto de vista de la sobrecarga de hierro: las que tienen sobrecarga de hierro y las que no la tienen.

De manera arbitraria, considerando que esta es una presentación didáctica, esta sección se desarrollará de acuerdo con la etiología de la hiperferritinemia, agrupada según la frecuencia en que se presenta en la clínica, esto es: de causas frecuentes, de causas poco frecuentes y de causas muy raras.

## Causas frecuentes de hiperferritinemia

En este subgrupo de las hiperferritinemias de causas frecuentes se incluyen la asociada

con el síndrome metabólico, la hepatopatía alcohólica, la hepatopatía no alcohólica y algunos estados inflamatorios, como las enfermedades infecciosas, las enfermedades inmunológicas y los procesos malignos; además de la hiperferritinemia relacionada con multitransfusiones, como se analizará en los siguientes subtítulos.

## Hiperferritinemia asociada con el síndrome metabólico

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome dismetabólico, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, síndrome X y síndrome de Reaven, entre otras denominaciones, se define como la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular y en donde es frecuente la coexistencia de hipertensión arterial, trastornos lipídicos, hiperglucemia (diabetes mellitus tipo 2) y resistencia a la insulina, asociada con el aumento del perímetro abdominal (obesidad central) [21] por encima de 90 cm en hombres y de 80 cm en mujeres de origen centro y suramericano [22].

En 1997, Moirand y colaboradores, en Francia, describieron la asociación entre la presencia del síndrome metabólico y la hiperferritinemia, a la que denominaron sobrecarga férrica con dismetabolismo [23]. Con la epidemia actual de la obesidad [24], desde el punto de vista práctico, el síndrome metabólico se constituye en la principal causa de hiperferritinemia en los países desarrollados [25, 26]; situación que cada vez es más frecuente en los países en vía de desarrollo, como en el nuestro.

En la **tabla 2** se presentan los criterios armonizados del diagnóstico del síndrome metabólico [21].

**Tabla 2. Criterios armonizados para el diagnóstico del síndrome metabólico [21]**

Medición	Punto de corte o aplicación de la medición
Perímetro abdominal aumentado	Hombres: mayor de 90 cm, mujeres: mayor de 80 cm; ambos de origen centro y sudamericano
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos por encima de 150 mg/dL o estar recibiendo tratamiento para hipertrigliceridemia
Colesterol de alta densidad (colesterol-HDL) bajo	Hombres: menor de 40 mg/dL, mujeres: menor de 50 mg/dL o estar recibiendo tratamiento por colesterol HDL bajo
Elevación de la presión arterial	Presión arterial sistólica por encima de 130 mmHg o diastólica por encima de 85 mmHg o estar recibiendo tratamiento para hipertensión arterial
Hiperglicemia en ayunas	Glucosa en ayunas por encima de 100 mg/dL o estar recibiendo tratamiento para hiperglicemia o diabetes. En este criterio se incluye la resistencia a la insulina
El diagnóstico de síndrome metabólico se establece cuando se confirman tres de los cinco factores	

En relación con la hiperferritinemia asociada al síndrome metabólico es importante enfatizar algunos aspectos, tales como:

- La hiperferritinemia que se presenta en estos pacientes no es equivalente a la sobrecarga de hierro en el hígado ni en otros órganos. La sobrecarga de hierro se debe determinar por un método confiable, idealmente desde las primeras etapas, de tal manera que la intervención que se haga sobre ella alcance su objetivo, en particular, evitar el daño irreversible de los órganos comprometidos, en especial el hígado.
- La sobrecarga de hierro hepático (hepatosiderosis) está presente en alrededor del 15% de los pacientes con síndrome metabólico [27]. La resonancia magnética del hígado, con estudio de carga de hierro (valor de referencia <36  $\mu\text{mol/g}$ ), es un método no invasivo que puede cuantificar la sobrecarga de hierro cuando está entre 60  $\mu\text{mol/g}$  y 370  $\mu\text{mol/g}$  [28]. Durante el síndrome metabólico la sobrecarga de hierro hepático usualmente es moderada, con menos de 150  $\mu\text{mol/g}$ , la cual se debe mencionar si la ferritina es superior a 450  $\mu\text{g/L}$  [29]. Un aumento de la ferritina sérica por encima de este valor se asocia significativamente con la elevación de las transaminasas, predominante de la alanina aminotransferasa, y a una enfermedad más grave desde el punto de vista histológico del hígado como la fibrosis hepática [30];
- La sobrecarga hepática de hierro no es visible en la ecografía estándar. La “sobrecarga hepática” descrita en una ecografía hepática no corresponde a una sobrecarga de hierro sino a la infiltración grasa. La sobrecarga de hierro se debe determinar mediante estudios de resonancia magnética, como se analizará más adelante.
- Solo en los pacientes en los que se demuestre por resonancia magnética so-



brecarga de hierro podría estar indicada la flebotomía terapéutica, aunque por el momento el beneficio de este tratamiento no ha sido evaluado lo suficiente [29, 31].

Finalmente, en los pacientes con síndrome metabólico, la hepcidina usualmente se encuentra elevada [32] y esta podría ser un buen biomarcador en el futuro, cuando su medición esté disponible en los laboratorios clínicos colombianos, gracias a que ya se dispone de la tecnología para su medición en el laboratorio clínico.

### **Hiperferritinemia asociada con la hepatopatía alcohólica**

Después del síndrome metabólico, la enfermedad hepática alcohólica, también denominada esteatosis alcohólica, es la segunda causa más frecuente de hiperferritinemia [33, 34]. La infiltración grasa del hígado, que es la reacción más temprana y más predecible de la enfermedad hepática alcohólica, se presenta en alrededor del 90% de los bebedores crónicos [33]. Aunque la infiltración grasa del hígado usualmente es una condición benigna, que generalmente se revierte, en unos pocos días, tras la abstinencia del alcohol, la cirrosis se puede desarrollar, en cinco años, en el 10% de los pacientes que continúan su consumo y algunos de estos podrán desarrollar un carcinoma hepatocelular como complicación final [34, 35].

Desde el punto de vista médico, la hepatitis alcohólica es una entidad clínica importante debido a varias razones, como el hecho de que los pacientes con hepatitis alcohólica grave, que no reciben tratamiento, tienen tasas de mortalidad a corto plazo extremadamente altas y que es un factor de riesgo bien documentado de la

cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular [35, 36].

En relación con la hiperferritinemia en los pacientes alcohólicos crónicos se ha observado en el 40% al 70% de ellos, proporcional a la cantidad de alcohol que consumen [37]. En estos casos, la hiperferritinemia se puede explicar por una acción directa del alcohol sobre las células hepáticas que lleva al aumento en la síntesis de la ferritina y la disminución en la síntesis de la hepcidina, al igual que a la inducción de las lesiones hepáticas, más o menos importantes [38-40].

A pesar de la disminución en la síntesis de hepcidina, la sobrecarga hepática de hierro es moderada. En la hiperferritinemia por alcoholismo crónico los niveles de ferritina sérica, por lo general, están por debajo de 1.000 µg/L y la saturación de la transferrina es normal; sin embargo, en alrededor del 15% de los alcohólicos crónicos se observan niveles de ferritina superiores a 1.000 µg/L y un coeficiente de saturación de transferrina superior al 60% [41], lo que posiblemente esté asociado con la sobrecarga de hierro. Suspender el consumo de cualquier bebida alcohólica, durante al menos 15 días, resulta en una disminución en los niveles de ferritina sérica de aproximadamente el 50% [42], lo que puede ser importante al momento de establecer un diagnóstico diferencial; no obstante, para que los niveles de ferritina sérica regresen a sus valores estándar se puede requerir hasta más de seis semanas [41, 43].

El diagnóstico de la hepatopatía alcohólica se fundamenta en: a) la historia clínica, mediante la cual se establece que el paciente es un bebedor crónico, definido por el consumo de más de 14 bebidas/semana

en mujeres y más de 21 bebidas/semana en hombres (una bebida equivale a 360 mL de cerveza, 30 mL de licor de malta, 150 mL de vino o 45 mL de licor de 40° de alcohol) [41, 43]; b) el examen físico, el cual puede ir desde asintomático hasta signos claros de alcoholismo como hepatomegalias e ictericia; c) las pruebas de laboratorio, que se analizarán con mayor detalle a continuación; y d) las pruebas de imagenología, como la ecografía hepática y la resonancia magnética del hígado, que, sin ser específicas, pueden arrojar la realidad clínica del paciente.

Desde el punto de vista del laboratorio clínico, la prueba con mayor especificidad para el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica es la transferrina deficiente en carbohidratos, también conocida como CDT (del inglés, *Carbohydrate-Deficient Transferrin*), que se eleva tras la ingestión de 50 µg/día a 80 µg/día de alcohol, por dos a tres semanas, y disminuye gradualmente durante la abstinencia; infortunadamente la prueba tiene una sensibilidad que solo llega a ser del 35% al 40% [44]. Además, la prueba no está disponible en los laboratorios clínicos colombianos.

En relación con los marcadores tradicionales de función hepática, denominados como perfil hepático, típicamente se encuentra que los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) se encuentran ligeramente elevados (hasta 300 U/L), en tanto que los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) están normales o ligeramente elevados; igualmente, es más o menos típico de la hepatitis alcohólica que la relación AST/ALT esté por encima de 2-3:1 [45]. Por su parte, la fosfatasa alcalina, la gammaglutamil transpeptidasa y la bilirrubina, de predominio directo, se encuentran ele-

vadas en proporción directa con el daño hepático [36, 46, 47]. Otros biomarcadores de hepatopatía alcohólica, aunque menos específicos, incluyen el aumento del volumen corpuscular medio (macrocitosis) en el hemograma [48], la hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia de tipo policlonal en la electroforesis de proteínas [49] y el tiempo de protrombina alargado.

Respecto a los estudios de imagenología, la ecografía hepática permite valorar el grado de infiltración de grasa en el tejido hepático, en tanto que la resonancia magnética permite identificar y cuantificar la sobrecarga de hierro, cuando está presente en estos pacientes, como se analizará oportunamente.

### Hiperferritinemia asociada con la hepatopatía no alcohólica

Debido a que el hígado es una de los órganos más importantes en la homeostasis del hierro, ya que allí es donde se encuentra gran parte del hierro de depósito, cualquier enfermedad de este órgano asociada con daño celular (citólisis) tiene como resultado la liberación al torrente sanguíneo de grandes cantidades de ferritina, que causan la hiperferritinemia. Esta condición se conoce medicamente como enfermedad hepática no alcohólica para diferenciarla de la hepatopatía alcohólica, previamente analizada. La citólisis hepática puede ser aguda, por ejemplo, por intoxicación por medicamentos como el acetaminofén [50, 51], o crónica, por ejemplo, las que se producen por los virus de la hepatitis B [52] y de la hepatitis C [53, 54]. Para mayor información en la **tabla 3** se relacionan algunas de las causas más importantes de citólisis hepática.

**Tabla 3. Algunas de las causas más importantes de citolisis hepática****Enfermedades hepatobiliares**

- Virus (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C)
- Fármacos (p.e. acetaminofén)
- Enfermedades de depósito (p.e. hemocromatosis hereditaria y enfermedad de Wilson)
- Enfermedades inmunológicas (p.e. hepatitis autoinmune)
- Enfermedades genéticas (p.e. déficit de A1AT y mucoviscidosis)
- Obstrucción biliar
- Misceláneas (p.e. hepatitis postrasplante y neoplasias primarias o metastásicas al hígado)

**Enfermedades extrahepáticas**

- Diabetes mellitus
- Obesidad (incluido el síndrome metabólico)
- Miocardiopatías y miopatías
- Hemolisis (independiente de la causa)
- Saturnismo
- Golpe de calor
- Quemaduras
- Tratamientos con opiáceos y heparina
- Infartos (renal o cerebral)
- Pancreatitis aguda
- Enfermedades endocrinas y metabólicas (p.e. enfermedades de la tiroides, la enfermedad de Addison [62] y la enfermedad de Wilson)
- Enfermedad celíaca

El estudio de una hiperferritinemia, en el contexto de la hepatopatía no alcohólica, representa un reto para el clínico y el laboratorio clínico, y los estudios paraclínicos complementarios, además de estar disponibles, deben garantizar su mejor desempeño analítico, enmarcado en los mejores estándares de calidad. El laboratorio clínico, en el estudio de una hiperferritinemia posiblemente asociada con una hepatopatía no alcohólica, se debe soportar en la clínica y en las pruebas básicas y especiales de la función hepática.

En las enfermedades hepáticas, además de la hiperferritinemia por lisis de los hepatocitos, se puede presentar un aumento de la ferritina sérica como resultado de un déficit en la

síntesis de hepcidina, por lo que es de vital importancia aclarar si la hiperferritinemia se presenta como consecuencia de la enfermedad hepática, como sucede en el caso de los medicamentos y las infecciones por el virus de la hepatitis B o C, o si la hiperferritinemia es la causa de la enfermedad hepática, como sucede en el caso de la hemocromatosis hereditaria y la enfermedad de Wilson.

### **Hiperferritinemia en enfermedades infecciosas y autoinmunes**

Dado que la ferritina sérica actúa como un reactante de fase aguda [3-6] ante cualquier estado de inflamación agudo o

crónico se pueden elevar sus niveles; en estos casos, la saturación de la transferrina, en general, es baja, como si se tratase de una ferropenia [43]. La ferritina se eleva de uno a dos días después de la aparición de la respuesta inflamatoria y alcanza un pico máximo a los ocho días [11]. Esta elevación a menudo es moderada, con valores que oscilan entre 500 µg/L y 700 µg/L [43], siendo más alto durante las infecciones que en las enfermedades autoinmunes [18]. Por ejemplo, un valor de ferritina sérica por encima de 2.000 µg/L, o incluso mayor que 10.000 µg/L, se puede encontrar en el choque séptico (citólisis asociado) y en patologías infecciosas acompañadas de una activación de los macrófagos, pero también en ciertas condiciones inflamatorias no infecciosas tales como la enfermedad de Still [55]. Además de los virus de la hepatitis B [52] y la hepatitis C [54], otros virus con los cuales se ha informado hiperferritinemia son el dengue [56, 57] y la chikunguña [58].

En el lupus eritematoso sistémico la elevación de la ferritina en suero se correlaciona directamente con la puntuación SLEDAI (del inglés, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* [59]) e inversamente con los niveles de las fracciones C3 y C4 del complemento [60].

### **Hiperferritinemia en procesos malignos**

La hiperferritinemia es relativamente frecuente en los pacientes que padecen cáncer. Las neoplasias en las que más se ha documentado esta asociación son el cáncer de mama [61-63], el cáncer de pulmón [64, 65], el cáncer de hígado, el cáncer de ovario [66], el cáncer de estómago [67, 68], el neuroblastoma en niños [69] y, por supuesto, las hematopatías malignas como

las leucemias agudas [70-73], en particular los linfomas no Hodgkin [74-76] y la enfermedad de Hodgkin [77], en donde la ferritina sérica se comporta como un factor de mal pronóstico cuando está elevada.

En la linfocitosis hemofagocítica los valores de ferritina sérica pueden superar cifras de 10.000 µg/L, siendo tan importante este parámetro que se ha incorporado dentro de sus criterios de diagnóstico [78, 79]. El aumento de la ferritina sérica en pacientes con cáncer también puede estar relacionado con metástasis hepáticas, así como insuficiencia o toxicidad hepática, las cuales a su vez son responsables de la citólisis que libera ferritina intracelular al torrente sanguíneo. Es importante considerar la hemosiderosis que se puede presentar en estos pacientes como resultado de sus múltiples transfusiones para compensar sus estados de anemia crónica, lo cual sucede con frecuencia en estos momentos [80, 81].

### **Hiperferritinemia de causas poco frecuente (intermedia)**

En este subgrupo de las hiperferritinemias de causas poco frecuentes se incluyen las hiperferritinemias por hemocromatosis hereditaria, como el síndrome hiperferritínico por excelencia, la hiperferritinemia asociada a algunos estados hematológicos y la hiperferritinemia transfusional, como se analizará en los siguientes subtítulos.

### **Hiperferritinemia por hemocromatosis hereditaria**

Bajo este subtítulo de hemocromatosis hereditaria, se incluyen un conjunto de enfermedades genéticas que comparten una fisiopatología común, el déficit en la síntesis o en la función de la hormo-

na reguladora del hierro, la hepcidina, las cuales se resumen en la **tabla 4**. Estas situaciones llevan a un aumento en la absorción del hierro a nivel intestinal, con incremento del hierro de depósito y aumento de los niveles séricos de ferritina de forma progresiva y proporcional al depósito.

**Tabla 4. Variables de hemocromatosis hereditaria**

**Hemocromatosis hereditaria relacionada con el gen de la hemocromatosis hereditaria (HFE)**

C282Y/C282Y

C282Y/H63D

Otras hemocromatosis hereditarias no relacionadas con el gen *HFE*

Hemojuvelina

Receptor de transferrina-2 (TfR2)

Ferroportina (SLC40A1)

Hepcidina (HAMP)

Sobrecarga de hierro africana

A veces, la ferritina se eleva antes de los signos clínicos de la hemocromatosis hereditaria, como melanodermia, diabetes, cardiopatía, enfermedad reumática (signo de apretón de manos dolorosa debido al compromiso de articulaciones metacarpofalángicas con condrocalcinosis o pseudogota) [82]. En una población de portadores homocigotos de la mutación C282Y (C282Y/C282Y) del gen *HFE* los niveles de ferritina en suero se oscilan entre 300 µg/L y mayor que 1.000 µg/L [83]. En cuanto a la saturación de transferrina, está siempre por encima del 50% en los hombres y usualmente mayor que 80% en las mujeres. Del mismo modo, muchos pacientes homocigotos para esta mutación no presentan aumento significativo en los niveles

de ferritina sérica y usualmente no tienen manifestaciones clínicas [84].

Teniendo en cuenta tanto la variabilidad de la penetrancia genética de esta mutación, que de acuerdo con diferentes estudios se encuentra entre el 20% y el 50% [84, 85], como los niveles séricos de ferritina encontrados en estos pacientes, hay que admitir que si se requiere de la presencia de la mutación C282Y para establecer el diagnóstico de la enfermedad, no es suficiente para que esta se exprese. Los factores ambientales (p. ej. el alcohol o la infección por el virus de la hepatitis C) o genéticos (p. ej. los relacionados con la hepcidina y la hemojuvelina) a menudo se encuentran en combinación en estos pacientes, especialmente cuando la sobrecarga de hierro está presente [84, 85].

### Hiperferritinemia transfusional

Es bien sabido que el cuerpo humano no posee un mecanismo activo para la excreción del hierro y que sus niveles son controlados primordialmente mediante su absorción en el intestino delgado a nivel del enterocito [86], en donde, fisiológicamente, la cantidad de hierro absorbido, de 1 a 2 mg/día, se pierde a través de exudados de la mucosa intestinal y de la piel, así como otras pequeñas cantidades se eliminan a través de la orina y la bilis. Algunos pacientes que cursan con anemias crónicas, y que son dependientes de transfusiones sanguíneas, reciben en cada una de ellas hierro en exceso, muchas de las señaladas en el subtítulo anterior, debido a que cada unidad de glóbulos rojos contiene aproximadamente 250 mg de hierro [86], el cual se acumula gradualmente en diferentes tejidos, tales como el corazón y el hígado. Aunque no existe evidencia que determine categóricamente que todos

los pacientes anémicos politrasfundidos cursarán con sobrecarga de hierro, es conocido que las transfusiones con concentrados eritrocitarios en un volumen mayor o igual a 120 mL/kg de peso pueden ocasionar sobrecarga de hierro, que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores de 1.000  $\mu\text{g/L}$  [86]. Esta sobrecarga se puede detectar después de las primeras 10 a 20 transfusiones, lo que ocurre, usualmente, aproximadamente después de los tres años de iniciada la terapia transfusional [86].

El estudio conocido como RELATH (Registro de Pacientes en América Latina con Hemosiderosis Transfusional), en el cual participaron nueve países de la región (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), mostró que los pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes, y que presentaron valores elevados de hierro, fueron aquellos con diagnóstico de anemia de células falciformes (48,3%), talasemia (24%), y síndromes mielodisplásicos (7,2%) [87] y que el número promedio de transfusiones sanguíneas recibidas por estos pacientes anualmente fue de  $12 \pm 8,8$  y que el nivel promedio de ferritina sérica fue de  $2.564 \pm 1.834 \mu\text{g/L}$  [87].

El diagnóstico de hiperferritinemia por hemosiderosis transfusional se fundamenta en la historia clínica y el seguimiento periódico de los niveles de la ferritina sérica.

## Causas muy poco frecuentes de hiperferritinemia

En este subgrupo de las hiperferritinemias, las de causas poco frecuentes, se incluyen el síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, y las hiperferritinemias

asociadas con la aceruloplasminemia, con la atranferrinemia, con la porfiria cutánea tarda y con la hemocromatosis neonatal, entre otras, como se analizará en los siguientes subtítulos.

## Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas

El síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas es una entidad clínica descrita en 1995 por dos grupos independientes de investigadores [88, 89], la cual es extremadamente rara, de transmisión autosómica dominante y está caracterizada por la aparición temprana de cataratas familiares e hiperferritinemia [88-91]. Este síndrome es producido por una mutación del gen que regula la producción de la L-ferritina en el cromosoma 19 y hasta el momento se han descrito más de 30 mutaciones en este gen [91].

Desde el punto de vista clínico y de los estudios relacionados con la ferrocínica, los portadores de este síndrome, además de presentar cataratas familiares precoces, tienen hiperferritinemia, que puede oscilar entre 600  $\mu\text{g/L}$  y más de 3.000  $\mu\text{g/L}$  [92, 93], pero presentan niveles de hierro sérico, de la saturación de la transferrina y los parámetros del hemograma, en particular los relacionados con el eritrograma, normales [88-91].

De acuerdo a la literatura médica mundial, es relativamente frecuente que el síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas se diagnostique erróneamente como una hemocromatosis hereditaria y que, por tanto, el paciente sea sometido a flebotomías innecesarias, pues característicamente en este síndrome no hay sobrecarga de hierro [94], incluso, estas podrían estar contraindicadas debido a que los pacientes se tornan anémicos rápidamente [92]. El síndrome, aunque extremadamente raro, ya se ha



diagnosticado en el medio, mediante estudio genético, en una familia, estudiada por el autor de este manuscrito, que venía siendo manejada como una hemocromatosis hereditaria, como se anticipó.

### Aceruloplasminemia

La aceruloplasminemia es un raro trastorno genético, descrito en 1987 [95], de carácter autosómico recesivo, originada por una mutación en el gen de la ceruloplasmina, en la que se produce depósito de hierro en el hígado, el páncreas y los ganglios basales del cerebro, por lo que se le considera una enfermedad neurodegenerativa [96]. Los pacientes con esta alteración pueden cursar con diabetes mellitus, enfermedad neurológica progresiva y degeneración de la retina [96]. Desde el punto de vista de los estudios de laboratorio, los pacientes con aceruloplasminemia presentan, característicamente, niveles de ferritina sérica elevada, usualmente mayor de 1.000 µg/L, con hierro sérico y saturación de la transferrina disminuidos; además, puede haber anemia microcítica refractaria y, consistentemente, niveles de ceruloplasmina en suero indetectables y cobre en suero disminuido y en orina normal [96, 97].

### Atransferrinemia o hipotransferrinemia

La atransferrinemia o hipotransferrinemia es una enfermedad genética, descrita en 1961 [98], de carácter autosómico recesivo, extremadamente rara, que se caracteriza por anemia microcítica grave desde el nacimiento y una sobrecarga de hierro a nivel del hígado, del páncreas y del corazón [99], entre otros órganos. En estos casos, la ferritina sérica está moderadamente elevada, usualmente menor de 1.000 µg/L, la transferrina sérica es indetectable o está muy baja [99, 100] y en el hemograma se

encuentra una severa anemia de tipo microcítica hipocrómica [100]. La enfermedad no se ha descrito en el medio, lo cual no significa que no se presente y no deba pensarse en ella, cuando se estudia a un paciente con diagnóstico de anemia microcítica hipocrómica “refractaria”.

### Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda, también conocida como porfiria hepatocutánea, es la forma más frecuente de las porfirias, con una prevalencia, que varía de país a país, con valores entre 1/5.000 y 1/70.000 [101]. Esta condición puede ser adquirida en un 80% de los casos y hereditaria en el 20% restante [102]. Entre las formas adquiridas, con mayor frecuencia en los hombres (4:1), están las asociadas con el alcoholismo crónico [103], la hepatitis viral B [104, 105] y la hepatitis viral C [105, 106], la infección por el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana [107], la diabetes mellitus [108], el lupus eritematoso diseminado [109, 110], el síndrome de Sjögren [111], la hemocromatosis hereditaria [112-116] y medicamentos como el tamoxifeno [117] y el olmesartan [118], entre otros. En cuanto a las formas hereditarias estas se deben a un error en el metabolismo de las porfirinas, caracterizado por un déficit de la actividad enzimática de la uroporfobilinógeno descarboxilasa, lo cual conduce a la acumulación de porfirinas altamente carboxiladas en el hígado, en el plasma y en la orina [119].

Desde el punto de vista clínico tanto la forma hereditaria como la adquirida se manifiesta por foto-toxicidad y presencia de hiperpigmentación, hipertricosis, ampollas y fragilidad cutánea. Desde el punto de vista del laboratorio, predominan la hiperferritinemia, la alteración moderada de las

enzimas hepáticas y, característicamente, aumento de las porfirinas en orina. Los pacientes con porfiria cutánea tarda pueden presentar sobrecarga de hierro, de ahí que, después de confirmar su presencia por un método confiable, estos pacientes deben ser estudiados para descartar la presencia de sobrecarga de hierro y en caso de que esto se dé, las flebotomías estarían indicadas, como parte del manejo terapéutico, hasta que el nivel de la ferritina sérica esté por debajo de 25 µg/L [102].

### Hemocromatosis neonatal

La hemocromatosis neonatal, descrita en 1957 por Cottier [120], se caracteriza por una falla hepática grave, que se acompaña de hiperferritinemia y sobrecarga de hierro, tanto en hígado como en otros órganos [121-123]. Aunque poco común, es la causa más frecuente de falla hepática en el periodo antenatal y neonatal [124]. La hemocromatosis neonatal, a pesar de haber sido descrita hace más de sesenta años [120], su fisiopatología real se desconocía hasta hace muy poco, cuando se descubrió que se trata de una agresión hepática, mediada inmunológicamente [125, 126], durante el periodo fetal altera la homeostasis del hierro, lo que origina una acumulación de hierro en el tejido hepático y extrahepático del feto [121]. El aumento de la ferritina sérica en los neonatos es un buen marcador biológico de hemocromatosis neonatal [127].

### Otras causas de hiperferritinemia extremadamente raras

Además de las causas extremadamente raras de hiperferritinemia, descritas previamente, también se puede observar hiperferritinemia en este grupo otras enfermedades como la sobrecarga de hierro africana [128],

la enfermedad de Gaucher [129, 130], el hipotiroidismo [131], entre otras.

## Sobrecarga de hierro

Más importante que saber si el paciente tiene o no hiperferritinemia, y cuál es la causa íntima con la cual está relacionada, es determinar, oportuna y contundentemente, la presencia o ausencia de sobrecarga de hierro. Esta es una de las mayores responsabilidades del clínico al momento de abordar este tipo de pacientes ya que, en la mayoría de los casos, la hiperferritinemia no necesariamente es sinónimo de sobrecarga de hierro, pero no detectarla oportunamente puede tener consecuencias serias para el futuro del paciente [19]. La sobrecarga de hierro no es una situación de poca monta, a pesar de que en el medio no se conocen aspectos epidemiológicos de esta situación, en Estados Unidos se estima que hay alrededor de 1.500.000 de personas con sobrecarga de hierro [132].

Vale la pena insistir que, de acuerdo con el trabajo HEIRS previamente citado, la mayoría de las hiperferritinemias detectadas en la clínica se deben a situaciones médicas diferentes a la hemocromatosis hereditaria, como usualmente se piensa [19], y, lo más preocupante, que es frecuente que en muchos casos, a pesar de que el paciente se estudie exhaustivamente, no se logra tener un diagnóstico etiológico definitivo [19] o se descubre tardíamente, después de años de seguimiento a estos pacientes.

### ¿Cuándo sospechar una sobrecarga de hierro?

Varios criterios pueden llevar al clínico a sospechar una sobrecarga de hierro que no necesariamente son absolutos; entre estos

**Tabla 5. Entidades clínicas con hiperferritinemia asociada con sobrecarga de hierro [101]****De origen primario**

- Hemocromatosis relacionada con el gen *HFE* (tipo 1)
- Hemocromatosis juvenil relacionada con el gen *HJV* (tipo 2A)
- Hemocromatosis juvenil relacionada con la hepcidina (tipo 2B)
- Hemocromatosis relacionada con el gen *TfR2* (tipo 3)
- Hemocromatosis relacionada con el gen *FPN* (tipo 4)

**De origen secundario**

- Eritropoyesis inefectiva, p. ej.  $\beta$ -talasemia y anemias sideroblástica
- Anemia hemolítica crónica, p. ej. anemia falciforme y deficiencia de piruvato quinasa
- Anemia hipoplásica, p. ej. anemia aplásica e insuficiencia renal crónica

**Otras causas**

- Intoxicación por hierro, p. ej. administración de hierro parenteral y hierro oral por largos periodos
- Atransferrinemia hereditaria
- Aceruloplasminemia hereditaria
- Hemocromatosis neonatal
- Hepatopatía crónica, p. ej. hepatopatía alcohólica, hepatopatías no alcohólicas, síndrome metabólico
- Porfiria cutánea tarda
- Hemocromatosis africana

*Convenciones: HFE, gen de la hemocromatosis hereditaria; FPN, ferroportina; HJV, hemojuvelina; TfR2, receptor de la transferrina tipo 2.*

los más importantes son el carácter genético de la etiología, los niveles de la ferritina sérica, el aumento en la saturación de la transferrina y las comorbilidades. Para mayor información en la **tabla 5** se relacionan las principales entidades clínicas que presentan hiperferritinemia y que están asociadas, con mayor frecuencia, a la sobrecarga de hierro [86].

### El riesgo de sobrecarga de hierro se relaciona con los niveles de ferritina?

Las condiciones patológicas que causan un aumento importante en el suero de ferritina mayor que 5.000  $\mu\text{g/L}$ , 50.000  $\mu\text{g/L}$  e incluso 100.000  $\mu\text{g/L}$ , son el síndrome de activación de linfocitos e histiocitos (antes conocido como síndrome de activación de macrófagos), la enfermedad de Stilly los

tumores malignos hematológicos [133]. La muerte se produce en el 40% al 50% de los casos debido a insuficiencia múltiple de órganos [133, 134]. Los pacientes con síndrome de activación de linfocitos e histiocitos que presentan una ferritina sérica de más de 50 000  $\mu\text{g/L}$  y una trombocitopenia con menos de 50.000 plaquetas/ $\mu\text{L}$  parecen presentar un peor pronóstico [65].

El síndrome de activación de linfocitos e histiocitos puede ser de etiología infecciosa (50% de los casos), el cáncer y enfermedades de la sangre (30%), enfermedades autoinmunes sistémicas activas, especialmente lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still del adulto, (10% de los casos). En el caso de las enfermedades autoinmunes, el síndrome de activación de linfocitos e histiocitos se produce ya sea

al principio de la afección o en cualquier otro momento a causa de una enfermedad infecciosa superpuesta [134]. En el caso de la enfermedad de Still, una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la población joven con fiebre con picos sobre todo durante el día, artritis y erupción cutánea, la hiperferritinemia es altamente frecuente (90% de los pacientes) [85], aunque la ausencia de ferritina elevada no descarta el diagnóstico de la enfermedad de Still, ya que siempre este es realizada mediante un diagnóstico de exclusión [135]. En una serie de 14 pacientes con enfermedad de Still del adulto, la ferritina sérica media fue de 6.350 µg/L (rango: 94 µg/L a 49.910 µg/L) y la ferritina glicosilada se encontró disminuida, con valores menores al 20% (normal mayor al 50%), en 12 de los 14 casos. Luego del tratamiento la ferritina sérica regresó a la normalidad en todos los pacientes que presentaron remisión (13/14), pero la ferritina glicosilada permaneció muy baja (menor al 20%), en 10 de 14 pacientes) después de 37 meses de seguimiento [136]. Una ferritina inicial con niveles mayores que cinco veces los normales se asocia con la progresión crónica de la enfermedad [85].

Recientemente, se ha propuesto reunir bajo el nombre de “síndrome” hiperferritínico cuatro condiciones patológicas: el síndrome de activación de linfocitos e histiocitos, la enfermedad de Still, síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) y choque séptico [137]. En el síndrome antifosfolípido catastrófico la ferritina es mayor que en los pacientes con anticuerpos antifosfolípido sin complicación ( $816 \pm 847$  µg/L frente  $120 \pm 230$  µg/L) [138]. En el choque séptico, en los niños, la ferritina con valores mayores que 500 µg/L se ha asociado con un riesgo relativo de

muerte de 3,2 (1,3 a 7,9) [139]. Para los autores, estas cuatro enfermedades comparten signos comunes clínicos y biológicos, al igual que algunos tratamientos (p. ej. corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, intercambio de plasma). La hipótesis planteada es que la elevación de la ferritina sérica no es sólo un reflejo de la inflamación y la citolisis, sino que también podría tener un papel patogénico directo en el desarrollo de la tormenta de citoquinas [137].

## Diagnóstico de la sobrecarga de hierro

El diagnóstico de la sobrecarga de hierro se fundamenta en demostrar, y medir cuando la técnica lo permite, la cantidad de hierro acumulado en los diferentes tejidos, en particular en el hígado. El diagnóstico clínico suele ser difícil de establecer por dos razones principales: en primer lugar, los pacientes con sobrecarga de hierro tienden a permanecer asintomáticos durante las primeras décadas de su enfermedad; y en segundo lugar, los primeros signos y síntomas de disfunción hepática como la diabetes mellitus, la cardiomiopatía o la artropatía son inespecíficos, de hecho, a menudo, estos se atribuyen a otras causas diferentes a la sobrecarga de hierro [140, 141].

Los parámetros de laboratorio utilizados en el diagnóstico de la hemocromatosis incluyen el nivel de ferritina y el índice de saturación de la transferrina, los cuales se encuentran aumentados en estos casos [142]. Sin embargo, ambas pruebas tienen baja sensibilidad y especificidad, con resultados falsos positivos, por ejemplo, en aquellos pacientes que abusan del alcohol,

y falsos negativos, por ejemplo, en jóvenes con hemocromatosis [141].

Para lograr la valoración de la sobrecarga de hierro, el médico dispone de métodos invasivos y métodos no invasivos, los cuales se describirán a continuación.

### **Métodos invasivos**

Básicamente representado por la biopsia hepática.

#### ***Biopsia hepática***

Por muchos años, hasta que la resonancia magnética se constituyó en la mejor herramienta para determinar la sobrecarga de hierro, la biopsia hepática, con estudio histológico, coloraciones de hierro y cuantificación del mismo, fue el estándar de referencia en el estudio de la sobrecarga de hierro, en particular en el diagnóstico y manejo de la hemocromatosis hereditaria [143]. La biopsia hepática en el diagnóstico y manejo de la sobrecarga de hierro, además de ser una prueba invasiva, que presenta riesgos como la peritonitis biliar o sangrado debido a hemoperitoneo, hematoma pericolecístico o hematoma renal, incluso en manos experimentadas (aproximadamente 0,5%) [144]. Además, como herramienta para determinar y seguir la sobrecarga de hierro es un método semi-cuantitativo con una amplia variabilidad debido a la heterogeneidad del tamaño de la muestra de la biopsia o la distribución desigual del hierro en el hígado que puede conducir a interpretaciones erróneas [145-148].

Lo anterior no significa que la biopsia hepática no siga teniendo indicaciones médicas, como en el estudio de la cirrosis, aunque en este campo también ha venido sustitu-

yéndose con pruebas no invasivas como la elastografía hepática (fibroscan) [149, 150] y las pruebas de aliento con sustratos marcados con isótopos naturales, como el carbono 13 [151, 152], entre otros.

### **Métodos no invasivos**

En las últimas décadas se han venido desarrollando nuevos métodos no invasivos para detectar y cuantificar la sobrecarga de hierro, entre ellos la ecografía hepática, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.

#### ***Ecografía hepática***

A pesar de que la ecografía hepática desempeña un papel central en el diagnóstico de la infiltración grasa en los pacientes con hiperferritinemia, no es útil en el diagnóstico y manejo de la sobrecarga de hierro.

#### ***Tomografía axial computarizada***

La tomografía axial computarizada puede detectar un aumento de la densidad en el hígado debido a la presencia de hierro. Sin embargo, debido a la interferencia con la posible presencia de grasa o fibrosis, y la poca sensibilidad para los pacientes con bajos niveles de sobrecarga férrica no ha resultado útil [153-155] y como tal no se recomienda con este fin.

#### ***Resonancia magnética***

La resonancia magnética es un método no invasivo que permite detectar y monitorear la sobrecarga de hierro, gracias a las propiedades paramagnéticas del hierro, cuya acumulación en los tejidos provoca distorsión local en los campos magnéticos, con disminución de la señal en los órganos afectados, de forma proporcional a la cantidad de hierro depositado [28, 155-157]20

[141]. La resonancia magnética convencional, con secuencias en fase y fuera de fase, detecta el depósito de hierro en el hígado, bazo y páncreas, aunque las formas leves pueden pasar inadvertidas si no se utilizan secuencias más sensibles, como las de eco de gradiente; además, según la técnica de Gandon y colaboradores, permiten estimar cuantitativamente la severidad de la sobrecarga [158]. El depósito de hierro puede tener un patrón retículo-endotelial (secundario a múltiples transfusiones con depósito en hígado, bazo y médula ósea, sin daño tisular), parenquimatoso (hígado y páncreas) o mixto [141, 159].

La resonancia magnética es fundamental en el diagnóstico de la hemocromatosis, especialmente en la fase subclínica, ya que contribuye a definir la severidad de la sobrecarga de hierro hepático y a valorar la respuesta al tratamiento, lo que evita que se realicen procedimientos invasivos. De igual manera, la gran disponibilidad de la técnica hace que sea considerada actualmente como la más interesante para realizar estos estudios no invasivos de cuantificación de la sobrecarga de hierro [153, 160]. La resonancia magnética también permite diferenciar la sobrecarga férrica secundaria o la hemocromatosis hereditaria con mutación del gen de la ferroportina, en las que el depósito del hierro tiene lugar fundamentalmente en el sistema retículo-endotelial, de forma que en la resonancia magnética se observa también la disminución de la señal a nivel del bazo [154].

Además de las características técnicas de la resonancia magnética en el estudio de la sobrecarga de hierro, ya descritas, es importante agregar que una posible esteatosis hepática (hígado graso), que con frecuencia coexiste en algunos de estos

pacientes, no interfiere con el estudio [28, 157], así como tampoco, de manera significativa, la coexistencia de fibrosis o cirrosis [28, 157], ni la de hepatitis [161].

Los estudios comparativos de la resonancia magnética frente a la biopsia hepática para el estudio de sobrecarga de hierro no son difíciles de realizar actualmente si se cuenta con la colaboración de los especialistas que tratan a estos pacientes (p. ej. gastroenterólogos, internistas y hematólogos), ya que todavía se sigue indicando la biopsia hepática para fines diagnósticos en los pacientes con estudio genético negativo y, para fines pronósticos, en todos los mayores de 40 años, con ferritina mayor que 1.000  $\mu\text{g/mL}$  y alteraciones de las enzimas hepáticas [160].

La cuantificación de la carga de hierro mediante “flebotomías cuantitativas”, otro patrón estándar reconocido para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria, puede ser utilizada para evaluar la cuantificación por resonancia magnética en pacientes tratados mediante flebotomías [160, 162].

## Algoritmo de diagnóstico del paciente con hiperferritinemia

Cuando el médico recibe del laboratorio clínico un resultado de hiperferritinemia se enfrenta a una situación en donde el resultado final del paciente depende de su conocimiento y diligencia para hacer lo correcto en el preciso momento. Independiente del nivel de ferritina sérica, todo paciente con hiperferritinemia debe ser objeto de estudio. Hay deferentes maneras de abordar un paciente a quien se le encuentra hiperferri-



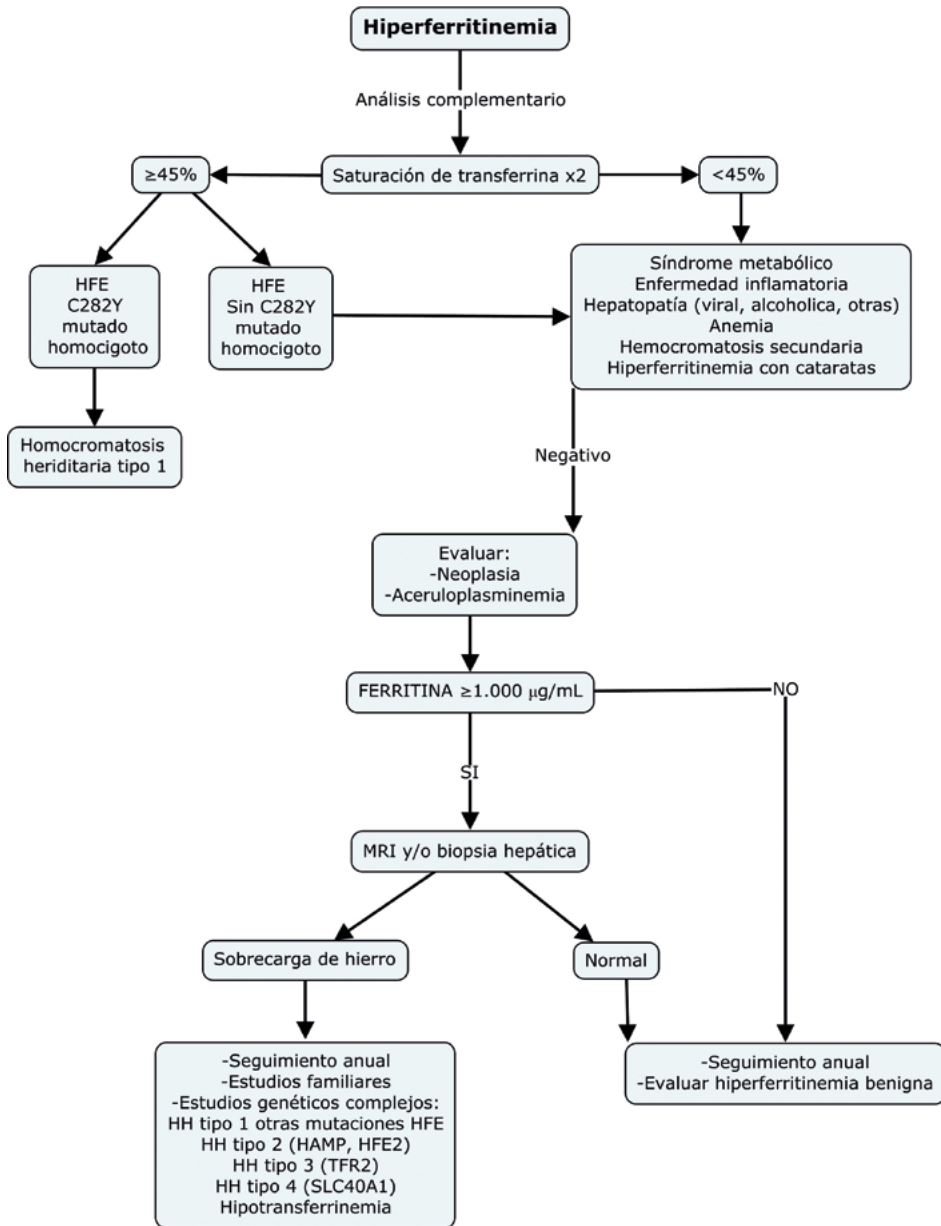


Figura 4. Algoritmo de diagnóstico propuesto para el paciente con hiperferritinemia.

tinemia; de todas ellas, la que mejor funciona, de acuerdo con la experiencia del autor, es aquella en donde se parte de estudiar y descartar las enfermedades causales desde

las más frecuentes a las menos frecuentes, o muy muy poco frecuentes, a través de un algoritmo de diagnóstico como el que se propone en la figura 4.

## Primer paso en el diagnóstico de una hiperferritinemia

En todos los casos, independiente de la procedencia del estudio original, el primer paso es reconfirmar los valores de ferritina sérica y solicitar sideremia completa, que incluye hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro (TIBC) y porcentaje de saturación de la transferrina.

### Secuencia inicial de diagnóstico en el paciente con hiperferritinemia

Esta secuencia da respuesta a preguntas sencillas a partir de los datos del interrogatorio y los hallazgos físicos y de laboratorio básico del paciente en cuestión, como se propone en la **tabla 5**. Algunas de ellas son:

- ¿El porcentaje de saturación de la transferrina es superior al 45%? y ¿este valor se repite en una segunda medición? Si es así, se debe descartar la posibilidad de estar en frente a un diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. Para esto, se realiza estudio genético, el cual se analizará más adelante. Si no es así, el diagnóstico se debe enfocar a descartar una enfermedad no hereditaria.
- ¿Tiene el paciente antecedentes de haber recibido transfusiones, las cuales orientan a una hemocromatosis secundaria o hemosiderosis? Como se puede observar en pacientes anémicos crónicos, independiente de la etiología de esta hiperferritinemia usualmente está asociada con sobrecarga de hierro.
- Además de presentar hiperferritinemia, ¿el paciente tiene anemia? Si este es el caso está indicada una evaluación hematológica

completa para identificar las causas íntimas de la anemia.

- ¿El paciente o sus familiares tienen historia de cataratas de inicio precoz (antes de los 30 años)? Si es así, el diagnóstico más probable es el de un síndrome de hiperferritinemia y cataratas. En este caso el diagnóstico se confirma con estudio genético.
- ¿El paciente presenta criterios de diagnóstico de síndrome metabólico? La presencia de tres o más criterios de diagnóstico de este síndrome (véase **tabla 2**), establece el diagnóstico. Si es así, se debe descartar la posibilidad de que el paciente tenga esteatosis hepática (hígado graso) mediante el estudio ecográfico del hígado. Es importante recordar que en el síndrome metabólico, en proporción con la afectación hepática, las pruebas de función hepática pueden ir desde normales a alteradas, en particular las transaminasas.
- ¿Tiene el paciente antecedentes de alcoholismo? En este caso, si la hiperferritinemia tiene como origen el consumo crónico de alcohol, además de la mejoría de las pruebas hepáticas, que se encuentren alteradas al momento del diagnóstico, los valores de ferritina sérica lo hacen significativamente luego de 15 días de abstinencia absoluta del alcohol.
- Con base en el interrogatorio, el examen físico o los niveles de proteína C reactiva elevados ¿el paciente es sospechoso de padecer un proceso inflamatorio crónico?

Si llegado este punto no ha sido posible establecer un diagnóstico etiológico de la hiperferritinemia se debe descartar la presencia de una neoplasia oculta o una aceruloplasminemia.

Existen diferentes maneras de abordar al paciente con hiperferritinemia de acuerdo a la especialidad médica y experiencia del profesional. De acuerdo con la experiencia del autor, desde el área de la Hematología, algunos de los pasos a seguir son los siguientes:

1. Determinar la concentración de hierro a nivel del hígado. Para lograr este objetivo se dispone de dos metodologías: la biopsia hepática y la resonancia magnética. Tradicionalmente se ha utilizado la biopsia hepática que tiene como ventajas, además de la información sobre el hierro hepático, información sobre el tejido hepático, sobretodo el grado de fibrosis o si hay una cirrosis instalada. No obstante, la medición del hierro hepático, mediante biopsia, además de ser un procedimiento invasivo con complicaciones graves, puede no ser fiable sobre todo cuando la distribución del hierro no es homogénea en la muestra estudiada, como ocurre en los casos con cirrosis asociada. La biopsia hepática tampoco está indicada para seguir el tratamiento de la sobrecarga de hierro.

2. En relación con la resonancia magnética, hoy por hoy, se considera una técnica que permite determinar la concentración hepática de hierro de forma fácil, de poco cruenta y exenta de las complicaciones relacionadas con la biopsia hepática. Además, la resonancia magnética permite medir la concentración de hierro en parénquimas distintos al hepático como el esplénico. De esta manera, en la comunidad científica la resonancia magnética se está imponiendo como el método de elección en la estimación de la sobrecarga de hierro [163-165].

3. Los estudios genéticos están indicados en los pacientes en los que se demuestra una sobrecarga de hierro moderada (mayor

de 1.000 µg/L) o grave, en quienes se han descartado las otras posibles etiologías de la hiperferritinemia [166] 33 y en los que la hiperferritinemia está asociada con un porcentaje de saturación de la transferrina elevado (por encima de 45%). En estos casos se recomienda el estudio de gen *HFE* y otros estudios adicionales como los genes del receptor de ltransferrina-2 (*TFR2*) [167], la hepcidina (*HAMP*) [168], la homojuvulina (*HFE2*) [169] y la ferroportina (*SLC40A1*) [169], entre otros.

4. En los pacientes con hiperferritinemia mayor de 1.000 µg/L sin sobrecarga de hierro es recomendable solicitar estudios genéticos de la secuencia codificante de la L-ferritina, cuya alteración se considera causal de una hiperferritinemia hereditaria benigna [170, 171].

## Manejo básico del paciente con hiperferritinemia

El manejo de la hiperferritinemia corresponde al del proceso o enfermedad de base, lo que resulta demasiado amplio y excede el objetivo de este módulo. Algunos aspectos relevantes en relación con el manejo del paciente con hiperferritinemia a tener en cuenta, son los siguientes:

- Como se ha enfatizado, en relación con las enfermedades asociadas a la hiperferritinemia, el estudio completo del paciente hasta lograr establecer un diagnóstico etiológico debe ser la meta del médico en todos los pacientes en quienes se detecte esta alteración mediante pruebas de laboratorio clínico. Igualmente, es de vital importancia determinar si hay sobrecarga de hierro, y el grado de este compromiso,

antes de iniciar las flebotomías terapéuticas, siempre que el paciente no tenga anemia concomitante que impida este tipo de procedimiento [172]. En los pacientes con síndrome metabólico, la causa más frecuente de hiperferritinemia, los niveles de ferritina sérica mejoran sensiblemente en la medida en que se controlan las variables relacionadas con este síndrome como el sobrepeso, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus, cuando están asociados [173].

- En los pacientes con hiperferritinemia e infección por el virus de la hepatitis C la disminución de la sobrecarga de hierro a través de flebotomías mejora el pronóstico y la respuesta terapéutica, en particular al interferón solo [174, 175] o en combinación con otros antivirales como la ribavirina;a
- En los pacientes en donde coexiste la sobrecarga de hierro con anemia están contraindicadas las flebotomías y en este caso se debe intentar su control con el uso de quelantes del hierro;
- En el síndrome de hiperferritinemia y caratas no es necesario tratamiento alguno, debido a que en estos pacientes no hay sobrecarga de hierro y cuando se someten a estos procedimientos se vuelven anémicos rápidamente.
- En los pacientes con porfiria cutánea tarda se debe controlar la sobrecarga de hierro con flebotomía [102, 176]

## Conclusiones

Aparte del examen clínico, una simple evaluación de otros parámetros de labo-

ratorio, como el hemograma completo, la proteína C reactiva, la función hepática, la saturación de transferrina, la TSH, sángrela glicemia, el colesterol, los triglicéridos, la creatina quinasa, los reticulocitos y la haptoglobina, entre otros, puede ser propuesta antes de iniciar el manejo de cualquier hiperferritinemia para detectar las causas más comunes de esta.

Son numerosas las enfermedades que pueden inducir aumento de la ferritina y en más del 90% de los casos, no se acompaña de una sobrecarga de hierro en el hígado.

El descubrimiento de una causa de hiperferritinemia no significa que sea la única.. Muy a menudo se asocian varias causas.

Si el nivel de ferritina es muy alta (mayor que 5.000 µg/L), se debe buscar un posible síndrome de activación de linfocitos e histiocitos, la enfermedad de Still o neoplasias hematológicas.

Por último, la sobrecarga de hierro no se debe ignorar. Para su estudio es aconsejable considerar la resonancia magnética del hígado ante las siguientes situaciones: a) ferritina superior a 500 µg/L o saturación de transferrina superior al 50%, sin etiología evidente, b) ferritina sérica que tiende a aumentar en ensayos sucesivos, sea que se encontró o no una causa, y c) si la ferritina sérica continúa aumentando mientras que la etiología que se sospecha parece controlada.

Estas diferentes propuestas deberían contribuir a facilitar el proceso de diagnóstico para la ferritina y detectar lo más pronto posible una posible sobrecarga de hierro en el hígado que requiere tratamiento.

## Bibliografías

- Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol* 2010;63:1124-1126.
- 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.
- 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.
- 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.
- Seyhan S, Pamuk ON, Pamuk GE, Cakir N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2014;1:92-95.
- Thachil J. The beneficial effect of acute phase increase in serum ferritin. *Eur J Intern Med* 2016;35:e16-e17.
- Srai SK, Sharp P. Proteins of iron homeostasis In: *Iron physiology and pathophysiology in humans*, edited by Anderson GJ, McLaren GD. Brisbane, Australia: Humana Press, 2012, p. 3-26.
- Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias*. New York: Springer, 1996.
- Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P, et al. Metabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Med Interne* 2012;33 Suppl 1:S3-9.
- Beaumont C, Karim Z. Actualite du metabolisme du fer. *Rev Med Interne* 2013;34:17-25.
- Pre J. La ferritine. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:288-298.
- Dezier JF, Vernet M. Determination de la ferritine serique. Interet et limites. *Presse Med* 1992;21:1283-1286.
- Custer EM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A. Population norms for serum ferritin. *J Lab Clin Med* 1995;126:88-94.
- Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54:173-181.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hpcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-7810.
- Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-8785.
- Ganz T. Hpcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-4433.
- Statland BE. *Clinical decision levels for laboratory tests*. Orandel NJ: Medical Economics Books: 1987.
- McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;195-206.
- Worwood M. Serum ferritin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979;10:171-204.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-97.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y diabetes, una plaga lenta pero devastadora: discurso inaugural de la Directora General en la 47ª reunión de la Academia Nacional de Medicina. Disponible en <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/es/>. Consultado en febrero 2017.
- Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Ann Hematol*

- 2003;82:127-130.
26. **Freixenet N, Moreno-Rosel MS, Barcelo MJ, Serrano A, Paya M, Crespo L, et al.** Detection of hereditary hemochromatosis and biochemical iron overload in primary care: a multicenter case finding study in Spain. *Am J Hematol* 2010;85:294-296.
  27. **Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, et al.** Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2061-2063.
  28. **Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al.** Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-362.
  29. **Deugnier Y, Bonnot P, Lainé F.** Hépatosidrose dysmétabolique. *Hepatogastroenterology* 2008;15:19-24.
  30. **Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al.** Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-85.
  31. **Guillegomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David V, et al.** Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001;35:344-349.
  32. **Lorcerie B, Audia S, Samson M, Milliere A, Falvo N, Leguy-Seguín V, et al.** Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *Rev Med Interne* 2015;36:522-529.
  33. **Lefkowitz JH.** Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
  34. **Yip WW, Burt AD.** Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:149-160.
  35. **Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al.** Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047-1054.
  36. **Carithers RL, McClain CJ.** Alcoholic liver disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease pathophysiology diagnosis management*, edited by Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016, p. 1409-1427.
  37. **Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, Lauvin L, Champion JP, Deugnier Y, et al.** Increase in glycosylated and nonglycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:963-969.
  38. **Harrison-Findik DD.** Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* 2007;13:4925-4930.
  39. **Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J.** Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 1:S78-81.
  40. **Sanvisens A, Rivas I, Bolao F, Tor J, Roson B, Rey-Joly C, et al.** Genero y alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas del alcoholismo grave: estudio de 480 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2011;137:49-54.
  41. **Bell H, Skiningsrud A, Raknerud N, Try K.** Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med* 1994;236:315-322.
  42. **Adams PC, Barton JC.** A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;55:453-458.
  43. **Brissot P, Le Lan C, Troadec MB, Guillygomarc'h A, Lorho R, Jouanolle AM, et al.** Que faire devant une hyperferritinémie ? Consultado junio 2017. Disponible <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/387.pdf>. Paris: POST'U 2006.
  44. **Niemela O.** Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
  45. **Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemela O.** Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol* 2006;41:528-533.
  46. **Mendenhall CL.** Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417-441.
  47. **Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ.** Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-321.
  48. **Campuzano-Maya G.** Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio* 2007;13:551-550.
  49. **Campuzano-Maya G.** Electroforesis de proteínas. *Medicina & Laboratorio* 2006;7:679-694.
  50. **Michaut A, Moreau C, Robin MA, Fromenty B.** Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:e171-179.
  51. **Eastham EJ, Bell JI, Douglas AP.** Serum ferritin levels in acute hepatocellular damage from paracetamol overdose. *Br Med J* 1976;1:750-751.
  52. **Wu J, Chen L, Chen Y, Yang J, Wu D.** Serum ferritin concentration predicts mortality in patients



- with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure. *Arch Med Res* 2014;45:251-256.
53. Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, et al. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009;104:605-616.
  54. Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, et al. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2016;46:259-268.
  55. Le Page L, Leflon P, Mahevas M, Duhaut P, Smail A, Salle V, et al. Spectre etiologique des hyperferritinemies. *Rev Med Interne* 2005;26:368-373.
  56. Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, Sherin J, Cleetus CC. Ferritin levels predict severe dengue. *Infection* 2015;43:13-19.
  57. Jasmine YS, Lee SL, Kan FK. Infection associated haemophagocytic syndrome in severe dengue infection - a case series in a district hospital. *Med J Malaysia* 2017;72:62-64.
  58. Anfasa F, Provacia L, GeurtsvanKessel C, Wever R, Gerstenbluth I, Osterhaus AD, et al. Hyperferritinemia is a potential marker of chronic chikungunya: A retrospective study on the Island of Curacao during the 2014-2015 outbreak. *J Clin Virol* 2017;86:31-38.
  59. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-291.
  60. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:457-463.
  61. Williams MR, Turkes A, Pearson D, Griffiths K, Blamey RW. Serum ferritin as a marker of therapeutic response in stage III and IV breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:22-27.
  62. Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, Starlard-Davenport A, Chekhun VF, Beland FA, et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:63-71.
  63. Orlandi R, De Bortoli M, Ciniselli CM, Vaghi E, Caccia D, Garrisi V, et al. Hepcidin and ferritin blood level as noninvasive tools for predicting breast cancer. *Ann Oncol* 2014;25:352-357.
  64. Kukulj S, Jaganjac M, Boranic M, Krizanac S, Santic Z, Poljak-Blazi M. Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2010;27:268-277.
  65. Shi HB, Li XD, Jiang JT, Zhao WQ, Ji M, Wu CP. Serum ferritin is elevated in advanced non-small cell lung cancer patients and is associated with efficacy of platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Ther* 2014;10:681-685.
  66. Yuan CC, Ng HT, Yeh SH, Chen SS, Hsu DS, Ho CH. Hyperferritinemia in ovarian cancer. *J Reprod Med* 1988;33:193-195.
  67. Akiba S, Neriishi K, Blot WJ, Kabuto M, Stevens RG, Kato H, et al. Serum ferritin and stomach cancer risk among a Japanese population. *Cancer* 1991;67:1707-1712.
  68. Nomura A, Chyou PH, Stemmermann GN. Association of serum ferritin levels with the risk of stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:547-550.
  69. Hann HW, Stahlhut MW, Evans AE. Basic and acidic isoferritins in the sera of patients with neuroblastoma. *Cancer* 1988;62:1179-1182.
  70. Potaznik D, Groshen S, Miller D, Bagin R, Bhalla R, Schwartz M, et al. Association of serum iron, serum transferrin saturation, and serum ferritin with survival in acute lymphocytic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:350-355.
  71. Chang LS, Yu HR, Chen YC, Yeah ST, Tiao MM, Hsiao CC, et al. Acute lymphoblastic leukemia presented as severe jaundice and hyperferritinemia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e117-119.
  72. Artz AS, Logan B, Zhu X, Akpek G, Bufarull RM, Gupta V, et al. The prognostic value of serum C-reactive protein, ferritin, and albumin prior to allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2016;101:1426-1433.
  73. Brierley CK, Revuelta Iniesta R, Storrar N, Thomas AE. Hyperferritinemia in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: What Does it Mean? *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:238.
  74. Yamazaki E, Tomita N, Koyama S, Ogusa E, Ishii Y, Takahashi H, et al. Serum ferritin level is prognostic of patient outcome in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Med Oncol* 2014;31:149.
  75. Yoh KA, Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Park DJ, et al. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:43-49.
  76. Koyama S, Fujisawa S, Watanabe R, Itabashi M, Ishibashi D, Ishii Y, et al. Serum ferritin level is a prognostic marker in patients with

- peripheral T-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol* 2017;39:112-117.
77. **Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Gonzalez ME, Rubio-Castro A, Dominguez-Iglesias F, Solano J, et al.** Serum ferritin as prognostic marker in classical Hodgkin lymphoma treated with ABVD-based therapy. *Leuk Lymphoma* 2015;1-19.
  78. **Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
  79. **Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL.** Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:154-155.
  80. **Jacobs A.** Serum ferritin and malignant tumours. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1984;1:149-156.
  81. **Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV.** Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:760-769.
  82. **Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, Sauleau EA, Buffet C, Brissot P.** Hemochromatose hereditaire: circonstances de decouverte et delais diagnostiques. *Rev Med Interne* 2014;35:160-165.
  83. **Wong K, Adams PC.** The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol* 2006;20:467-470.
  84. **Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW.** A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-724.
  85. **Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM.** Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009;23:95-104.
  86. **Anderson GJ.** Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol* 2007;82:1128-1131.
  87. **Lobo C, Angulo IL, Aparicio LR, Drelichman GI, Zanichelli MA, Cancado R, et al.** Retrospective epidemiological study of Latin American patients with transfusional hemosiderosis: the first Latin American epidemiological study in iron overload--the RELATH study. *Hematology* 2011;16:265-273.
  88. **Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M.** A linkage between hereditary hyperferritinaemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995;90:931-934.
  89. **Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau MN, Amati P, Berthier M, Oriot D, et al.** Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995;32:778-779.
  90. **Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E, et al.** Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997;90:814-821.
  91. **Luscieti S, Tolle G, Aranda J, Campos CB, Risse F, Moran E, et al.** Novel mutations in the ferritin-L iron-responsive element that only mildly impair IRP binding cause hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:30.
  92. **Arnold JD, Mumford AD, Lindsay JO, Hegde U, Hagan M, Hawkins JR.** Hyperferritinaemia in the absence of iron overload. *Gut* 1997;41:408-410.
  93. **Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, Marogy G, Horsmans Y, Nevens F.** Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome: a challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1247-1253.
  94. **Yin D, Kulhali V, Walker AP.** Raised serum ferritin concentration in hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome is not a marker for iron overload. *Hepatology* 2014;59:1204-1206.
  95. **Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, Sakamoto M, Shimizu T, Honda N.** Familial aceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 1987;37:761-767.
  96. **Kono S.** Aceruloplasminemia: an update. *Int Rev Neurobiol* 2013;110:125-151.
  97. **Miyajima H.** Aceruloplasminemia. *Neuropathology* 2015;35:83-90.
  98. **Heilmeyer L, Keller W, Vivell O, Keiderling W, Betke K, Woehler F, et al.** [Congenital atransferrinemia in a 7-year-old girl]. *Dtsch Med Wochenschr* 1961;86:1745-1751.
  99. **Hamill RL, Woods JC, Cook BA.** Congenital atransferrinemia. A case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1991;96:215-218.
  100. **Shamsian BS, Rezaei N, Arzanian MT, Alavi S, Khojasteh O, Eghbali A.** Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatr Hematol Oncol*

- 2009;26:356-362.
101. **Bulat V, Lugovic L, Situm M, Buljan M, Bradic L.** Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007;15:254-263.
  102. **Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL.** Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* 2012;32:880-893.
  103. **Yang XM, Zhang Y, Wang T, Liu YH.** Sporadic Porphyria Cutanea Tarda Induced by Alcohol Abuse. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:2011-2012.
  104. **Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Jensen J, Ventura E.** Hepatitis B virus infection in porphyria cutanea tarda. *Liver* 1986;6:153-157.
  105. **Stransky J, Malina L, Cieslarova B, Stritesky J, Putova I, Horak J.** Overt and hidden coinfection with hepatitis B and C viruses in chronic liver disease and porphyria cutanea tarda. *Acta Virol* 2000;44:23-28.
  106. **Callen JP.** Hepatitis C Viral Infection and Porphyria Cutanea Tarda. *Am J Med Sci* 2017;354:5-6.
  107. **Franzon VA, Mikilita ES, Camelo FH, Camargo R.** Porphyria cutanea tarda in a HIV- positive patient. *An Bras Dermatol* 2016;91:520-523.
  108. **Hift RJ.** Porphyria cutanea tarda, iron, inflammation and diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2011;165:453-454.
  109. **Haendchen L, Jordao JM, Haider O, Araujo F, Skare TL.** Porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *An Bras Dermatol* 2011;86:173-175.
  110. **Fritsch S, Wojcik AS, Schade L, Machota Junior MM, Brenner FM, Paiva Edos S.** Increased photosensitivity? Case report of porphyria cutanea tarda associated with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:968-970.
  111. **Fang S, Sun X, Wang Z, Song D, Li T.** Porphyria cutanea tarda and Sjogren's syndrome. *An Bras Dermatol* 2014;89:689-691.
  112. **Syn WK, Ahmed MM.** Genetic haemochromatosis presenting as porphyria cutanea tarda. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;48-50.
  113. **de Geus HR, Dees A.** Sporadic porphyria cutanea tarda due to haemochromatosis. *Neth J Med* 2006;64:307-309.
  114. **Toll A, Celis R, Ozalla MD, Ercilla MG, Herrero C.** Haemochromatosis gene mutations and response to chloroquine in sporadic porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol* 2006;86:279-280.
  115. **Young LC.** Porphyria cutanea tarda associated with Cys282Tyr mutation in HFE gene in hereditary hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2007;80:415-418.
  116. **Trofymenko O, Sagerman P, Kurtzman DJB.** Porphyria Cutanea Tarda as the Initial Manifestation of Subclinical Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:A37-A38.
  117. **Cruz MJ, Alves S, Baudrier T, Azevedo F.** Porphyria cutanea tarda induced by tamoxifen. *Dermatol Online J* 2010;16:2.
  118. **Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Garcia-Varona A, Santos-Juanes J.** Porphyria cutanea tarda induced by olmesartan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:977-978.
  119. **Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL.** Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 2007;27:99-108.
  120. **Cottier H.** Ueber ein der hamochromatose vergleichbares krankheitsbild bei neugeborenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1957;37:39-43.
  121. **Zoller H, Knisely AS.** Control of iron metabolism--lessons from neonatal hemochromatosis. *J Hepatol* 2012;56:1226-1229.
  122. **Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, Yu S, Melin-Aldana H, et al.** Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol* 2012;56:1351-1355.
  123. **Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF.** Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn* 2013;33:1221-1225.
  124. **Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH, Pediatric Acute Liver Failure Study G.** Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr* 2011;159:813-818 e811.
  125. **Heissat S, Collardeau-Frachon S, Baruteau J, Dubruc E, Bouvier R, Fabre M, et al.** Neonatal hemochromatosis: diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure. *J Pediatr* 2015;166:66-73.
  126. **Korkmaz L, Bastug O, Daar G, Doganay S, Deniz K, Kurtoglu S.** Neonatal hemochromatosis in monozygotic twins. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8:413-416.
  127. **Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R.** Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118:2060-2065.

128. **Relvas L, Claro MT, Bento MC, Ribeiro ML.** Novel human pathological mutations. Gene symbol: SLC40A1. Disease: haemochromatosis, type 4. *Hum Genet* 2009;125:338.
129. **Takamatsu J, Majima M, Miki K, Kuma K, Mozai T.** Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:672-676.
130. **Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK.** Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472-476.
131. **Said R.** L'hyperthyroïdie: une cause d'élevation de la ferritine sérique. *Rev Med Interne* 2000;21:1129-1131.
132. **Franchini M.** Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2006;81:202-209.
133. **Michot JM, Hie M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al.** Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte. *Rev Med Interne* 2013;34:85-93.
134. **Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al.** Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-639.
135. **Pouchot J, Vinceneux P.** Diagnostic, evolution et pronostic, pathogenie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. *Presse Med* 2004;33:1019-1026.
136. **Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC.** Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:347-350.
137. **Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y.** The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
138. **Agmon-Levin N, Rosario C, Katz BS, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al.** Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus* 2013;22:1327-1335.
139. **Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC.** Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr* 2007;96:1829-1831.
140. **Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC.** Abdominal iron deposition: metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology* 1996;199:13-22.
141. **Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MA, Baroni RH, Rocha MS, et al.** MR imaging findings of iron overload. *Radiographics* 2009;29:1575-1589.
142. **Tavill AS, Adams PC.** A diagnostic approach to hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20:535-540.
143. **Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE.** The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology* 2011;43:433-439.
144. **Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Baldassarri M, Galimberti M, Giardini C, et al.** Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995;89:757-761.
145. **Koh TS, Benson TH, Judson GJ.** Trace element analysis of bovine liver: interlaboratory survey in Australia and New Zealand. *J Assoc Off Anal Chem* 1980;63:809-813.
146. **Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M.** Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25:172-177.
147. **Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV.** Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem* 1999;45:340-346.
148. **Wood JC.** Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:210-215.
149. **Pipaliya N, Solanke D, Parikh P, Ingle M, Sharma R, Sharma S, et al.** Comparison of tissue elastography with magnetic resonance imaging T2\* and serum ferritin quantification in detecting liver iron overload in patients with thalassemia major. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:292-298 e291.
150. **Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Lee JS, Cho YA, Jung AY.** The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28:1175-1186.
151. **Ilan Y.** Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1293-1302.
152. **Campuzano-Maya G.** Pruebas de aliento basadas en sustratos marcados con carbono 13. *Medicina & Laboratorio* 2011;17:39-79.
153. **Brittenham GM, Badman DG, National Institute of D, Digestive, Kidney Diseases W.** Noninva-

- sive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15-19.
154. **Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-2397.
  155. **Jensen PD.** Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004;124:697-711.
  156. **Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD.** Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999;212:227-234.
  157. **Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O.** Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol* 2006;77:145-149.
  158. Gandon Y. Iron, liver and MRI. Disponible en: <http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/EN/Hemo.html>. Consultado octubre 2017.
  159. **Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al.** Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006;166:294-301.
  160. **Adams P, Brissot P, Powell LW.** EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
  161. **Papakonstantinou O, Kostaridou S, Maris T, Gouliamos A, Premetis E, Kouloulis V, et al.** Quantification of liver iron overload by T2 quantitative magnetic resonance imaging in thalassemia: impact of chronic hepatitis C on measurements. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:142-148.
  162. **Edwards CQ, Kushner JP.** Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993;328:1616-1620.
  163. **Wood JC.** Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:747-764, vii.
  164. **Wells SA.** Quantification of hepatic fat and iron with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014;22:397-416.
  165. **Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al.** Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:55-63 e55.
  166. **Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Loreal O.** Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med* 2011;17:707-713.
  167. **Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al.** The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-15.
  168. **Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al.** Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-22.
  169. **Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al.** Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
  170. **Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, et al.** A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009;94:335-339.
  171. **Thurlow V, Vadher B, Bomford A, DeLord C, Kannengiesser C, Beaumont C, et al.** Two novel mutations in the L ferritin coding sequence associated with benign hyperferritinaemia unmasked by glycosylated ferritin assay. *Ann Clin Biochem* 2012;49:302-305.
  172. **European Association For The Study Of The L.** EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
  173. **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.
  174. **Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, et al.** Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;31:730-736.
  175. **Desai TK, Jamil LH, Balasubramaniam M, Koff R, Bonkovsky HL.** Phlebotomy improves therapeutic response to interferon in patients with chronic hepatitis C: a meta-analysis of six prospective randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2008;53:815-822.
  176. **Balwani M, Desnick RJ.** The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012;120:4496-4504.



**Abstract:** The hyperferritinemia, defined by a serum ferritin above 200  $\mu\text{g/L}$  in women and above 300  $\mu\text{g/L}$  in men, represents a challenge for the clinician. Based on the etiology, hyperferritinemia can be subdivided into three groups: the first corresponds to the caused by diseases frequently associated, including the metabolic syndrome, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease and inflammatory processes (infections, chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, and some malignant processes); the second corresponds to the initiated by diseases associated in low frequency, which include hereditary hemochromatosis, some hematological diseases characterized by anemia and of permanent transfusional therapies; and a third group corresponding to the induced by diseases rarely associated, among which are the hereditary syndrome of hyperferritinemia and cataracts, the aceruloplasminemia, the atransferrinemia or hypotransferrinemia, the cutaneous porphyria tarda, the neonatal hemochromatosis, the overload of African iron, the Gaucher disease. The most important clinical aspect is to define, through clinical findings and simple and specialized studies, the associated cause of hyperferritinemia and intervene it as starting point of the management. From the patient's point of view it is vital to perform ferrokinetic studies; in particular serum ferritin and transferrin saturation, and iron overload measurement in white organs through magnetic resonance, which presents high sensitivity and specificity. All this means the application of algorithms of handling and monitoring of the patient with hyperferritinemia. The management of the syndrome depends on the associated etiology and the absence or presence of iron overload; being, exclusively in this last case, the phlebotomy the best option.

**Key words:** Ferritins, hyperferritinemia, serum ferritin, metabolic syndrome, alcoholic hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hemochromatosis.



Gran Barrera de Coral  
Cairns, Australia  
Carlos Alberto Lozano M. carlos.lozano@iatm.com.co