

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERFERRITINEMIA

MARÍA MARGARITA ANDERS¹, JUAN ANTONIO SORDA^{1,2}¹Servicio de Hepatología Hospital Alemán, ²Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina**Dirección postal:** María Margarita Anders, Hospital Alemán, Pueyrredón 1640, C1118AAT. Buenos Aires, Argentina**E-mail:** manders@hospitalaleman.com**Recibido:** 18-VI-2025**Aceptado:** 14-X-2025

Resumen

La hiperferritinemia es un hallazgo común en la práctica clínica, y su origen se asocia a más de una etiología entre un 40% a un 70% de los casos. Esta naturaleza multifactorial implica un enfoque diagnóstico diferencial integral. Una evaluación clínica exhaustiva es crucial para orientar el diagnóstico, ya que la ferritina sérica (FS) también es un reactante de fase aguda y puede actuar como un biomarcador en enfermedades donde la inflamación es central. La mayoría de los casos con FS elevada no presentan sobrecarga de hierro (Fe). Es fundamental distinguir la sobrecarga de Fe de otras causas de hiperferritinemia, ya que el manejo, tratamiento y pronóstico difieren marcadamente. Para ello, la saturación de transferrina (STf) superior a 40-45% es útil para discriminarlos. Con niveles de FS superiores a 1000ng/ml es recomendable la evaluación de fibrosis hepática ya sea por elastografía, estudios por imágenes o por biopsia hepática. En pacientes sin una causa identificada los niveles de FS y STf a lo largo del tiempo puede orientar sobre la etiología. La estabilidad o el descenso aleja la probabilidad de una enfermedad por sobrecarga de Fe.

Palabras clave: ferritina, hiperferritinemia, sobrecarga de hierro, hemocromatosis, metabolismo del hierro

Abstract

Differential diagnosis of hyperferritinemia

Hyperferritinemia is a common finding in clinical practice, and its origin is associated with more than one etiology in 40% to 70% of cases. This multifactorial nature requires a comprehensive differential diagnostic approach. A thorough clinical evaluation is crucial to guide the diagnosis, as serum ferritin (SF) is also an acute phase

reactant and can act as a biomarker in diseases where inflammation is central. Most cases with elevated FTs do not have iron overload. It is essential to distinguish iron overload from other causes of hyperferritinemia, as the management, treatment, and prognosis differ markedly. For this purpose, a transferrin saturation (STf) greater than 40-45% is useful for discrimination. With SF levels above 1000 ng/mL, evaluation for liver fibrosis is recommended, either by elastography, imaging studies, or liver biopsy. In patients without an identified cause, monitoring SF and STf levels over time can provide guidance on the etiology. Stability or a decrease in levels reduces the likelihood of an iron overload disease.

Keywords: ferritin, hyperferritinemia, iron overload, hemochromatosis, iron metabolism

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La hiperferritinemia es un hallazgo común, pero su naturaleza multifactorial a menudo lleva a un diagnóstico diferencial incompleto. Es esencial distinguir entre la sobrecarga de Fe y las causas inflamatorias, ya que el pronóstico y manejo difieren marcadamente. Solo una minoría de los casos presenta realmente sobrecarga de hierro (Fe).

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Esta revisión actualiza el enfoque clínico integral de la hiperferritinemia. Destaca que

un índice de saturación de transferrina mayor al 40-45% es importante para diferenciar la sobrecarga de Fe de la inflamación y que con niveles >1000 ng/mL se requiere una evaluación de fibrosis hepática.

La elevación de los niveles de ferritina sérica (FS) se presenta en un amplio espectro de condiciones genéticas o adquiridas, asociadas o no con sobrecarga de hierro (Fe). A pesar de la elevada frecuencia con que se asocia a condiciones inflamatorias, aún no está claramente establecido el rol en su patogénesis y pronóstico, ni el impacto en las decisiones terapéuticas. El resultado obtenido durante la práctica clínica suele ser interpretado incorrectamente y limitado a escasos diagnósticos diferenciales^{1,2}. La presente revisión narrativa se propone abarcar las causas de la FS elevada como así también actualizar el enfoque clínico del paciente con hiperferritinemia.

Metabolismo del hierro

El metabolismo del Fe está regulado para mantener un equilibrio entre su absorción y su

utilización. Esta regulación se produce principalmente en el intestino delgado, aunque la mayor fuente de Fe para el organismo proviene del reciclaje de los eritrocitos senescentes.

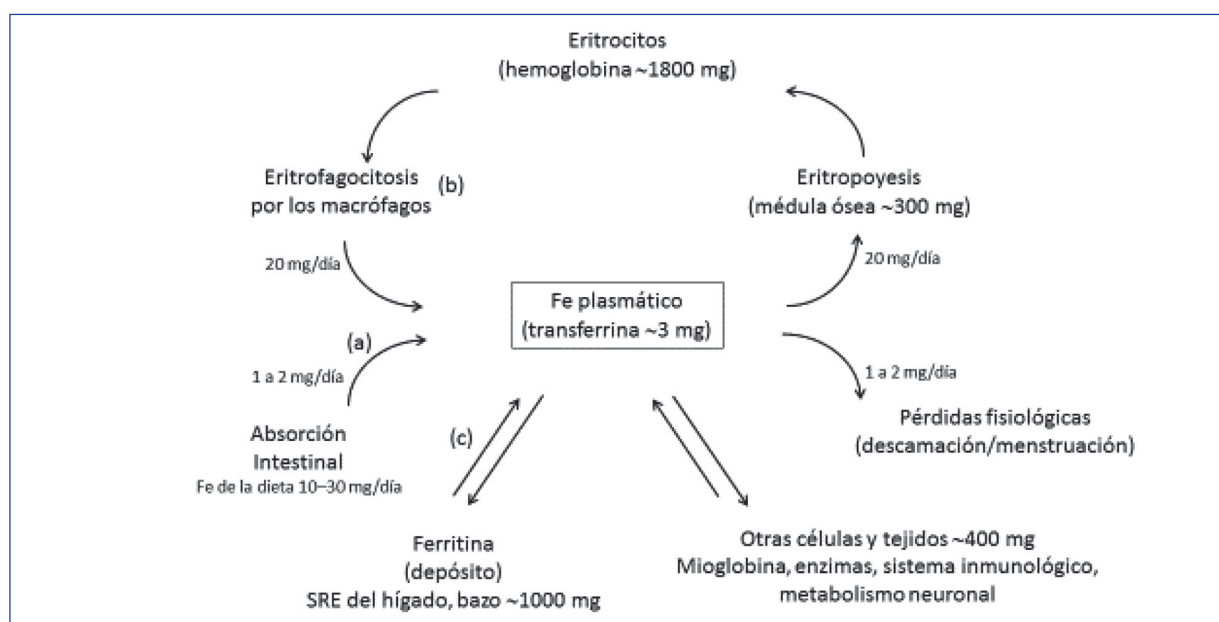
Se requiere la absorción de 1 a 2 mg de Fe al día para compensar las pérdidas naturales que ocurren por el recambio celular de la piel, el intestino y por la menstruación¹ (Fig. 1). En este proceso, cuatro tipos de células son claves: los enterocitos, los hepatocitos, los eritrocitos y los macrófagos.

El Fe en los alimentos se presenta en dos formas: en estado férrico (Fe^{3+}) o no hemo (90%), el cual para ser absorbido es reducido a estado ferroso (Fe^{2+}) por la proteína citocromo b del epitelio duodenal con actividad de ferro-reductasa (DCyTB) y transportado al interior del enterocito por el transportador divalente de metal (DMT1)². La otra forma es en estado ferroso (Fe^{2+}) o hemo (10%), que se absorbe eficientemente a través de la hemoproteína transportadora 1 (HCP1) (Fig. 2).

Una vez dentro del enterocito, la mayor parte del Fe se exporta a la sangre a través de la ferroportina (FPN), la única proteína exportadora

Figura 1 | Homeostasis del hierro sistémico

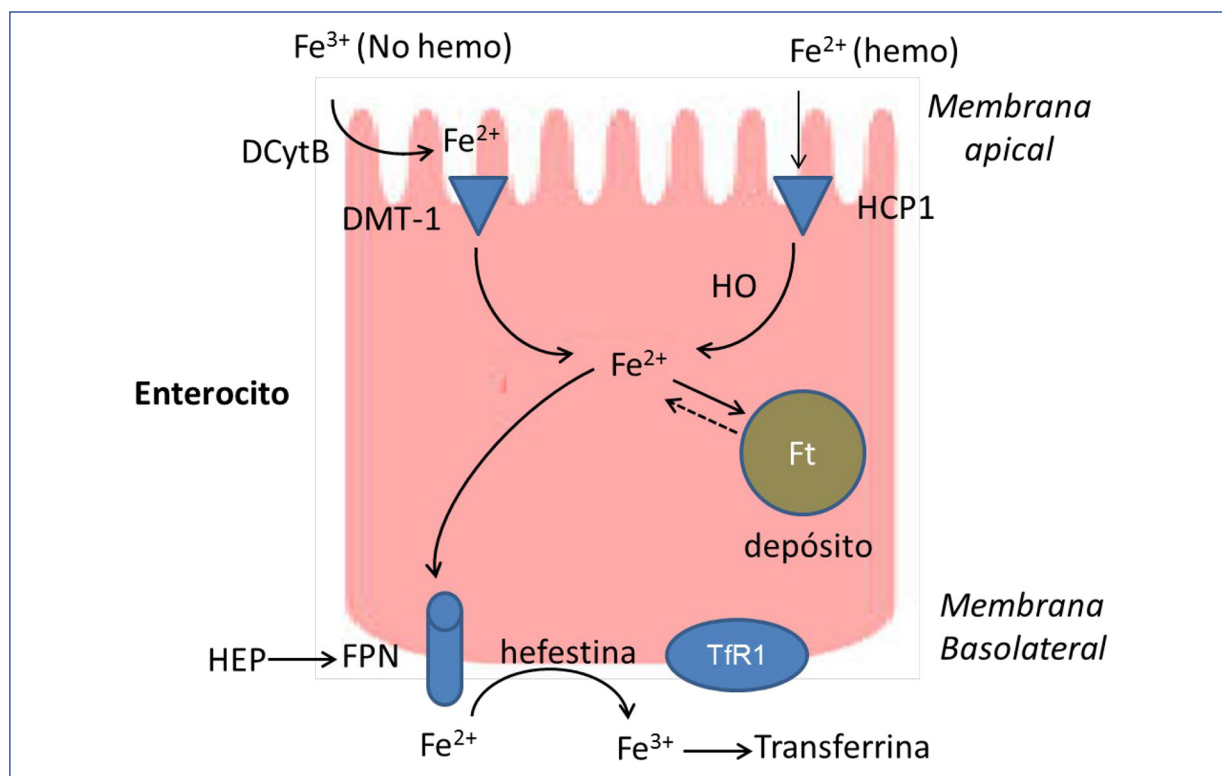
El contenido de Fe total oscila entre 3 a 5 g, la mayoría presente en la hemoglobina y como depósito en el hígado y en el bazo. Los requerimientos diarios de Fe en el adulto oscilan entre 20–25 mg/día, principalmente utilizados para la eritropoyesis. (a) Solamente 1–2 mg/día de Fe es requerido para compensar las pérdidas. (b) Ello se debe al eficiente reciclaje de los eritrocitos senescentes por parte de los macrófagos, los que aportan la mayoría del Fe necesario para la eritropoyesis. (c) En períodos de exceso de hierro el hígado almacena Fe y frente a las necesidades sistémicas moviliza los depósitos para su utilización



SRE: sistema retículo endotelial

Figura 2 | Absorción intestinal de hierro

El Fe de la dieta se compone principalmente de hierro inorgánico poco absorbible. Se encuentra en alimentos derivados tanto de plantas como de animales en estado Fe^{3+} . Es necesaria la reducción previa del Fe^{3+} a Fe^{2+} por la Dcytb antes de ser transportado por la DMT1 en la superficie apical de los enterocitos. El Fe hemo, primariamente presente en la hemoglobina y mioglobina de alimentos de origen animal, aunque menos abundante, es absorbido con alta eficiencia y especificidad por la HCP1. En la membrana basolateral, después del eflujo de Fe^{2+} al torrente sanguíneo por la ferroportina, es necesaria la acción oxidativa de la hefestina y la ceruloplasmina para la unión de Fe^{3+} a la transferrina circulante.



DMT-1: transportador divalente de meta; Dcytb: citocromo b ferro-reductasa del epitelio duodenal; HCP1: hemoproteína transportadora 1; FPN: ferroportina proteína exportadora de hierro; HEP: hepcidina; TfR1: receptor de transferrina

de Fe conocida. Antes de unirse a la transferrina (Tf) para su transporte, el Fe es oxidado nuevamente a Fe^{3+} por la hefestina. La transferrina lleva el Fe a las células con elevado requerimiento, como la médula ósea y el hígado.

La homeostasis del Fe está controlada por dos sistemas interconectados:

Uno de ellos es el eje hepcidina (HEP)/FPN. La HEP es una hormona producida principalmente por el hígado cuya función es regular la FPN. Cuando los niveles de Fe son altos, la HEP aumenta, lo que degrada la FPN y reduce la absorción y su liberación.

En casos de deficiencia de Fe, la HEP disminuye, permitiendo que la FPN aumente su absorción. La deficiencia de HEP o mutaciones en el gen de la FPN pueden llevar a un aumento en la

actividad de la FPN, y como consecuencia a una mayor absorción y acumulación de Fe^{2+} . La HEP también produce una reducción en la absorción del Fe por los enterocitos a través de la inhibición en la transcripción y por la degradación del DMT1. Alteraciones en este eje pueden llevar a una absorción no controlada y ausencia en la inhibición de la exportación del Fe por los enterocitos, características de varias condiciones que exhiben elevados niveles de Fe sérico.

El otro sistema son las proteínas reguladoras del Fe (IRP) que se unen a los elementos sensibles al Fe (IRE) en los ARN mensajeros de las proteínas relacionadas con el Fe. El sistema IRE/IRP controla el contenido de Fe dentro de cada célula. Con déficit de Fe las IRP se activan, incrementando la producción de proteínas que lo captan

como el receptor de transferrina (TfR1) y DMT1 y disminuyendo la síntesis de ferritina (Ft)^{1,3}. Con exceso de Fe las IRP se inactivan por lo que no se unen al IRE, resultando en un incremento de la Ft y de la FPN, al mismo tiempo disminuye la TfR1 y la DMT1. Esta regulación coordinada asegura que las células adquieran niveles adecuados de Fe sin alcanzar niveles tóxicos.

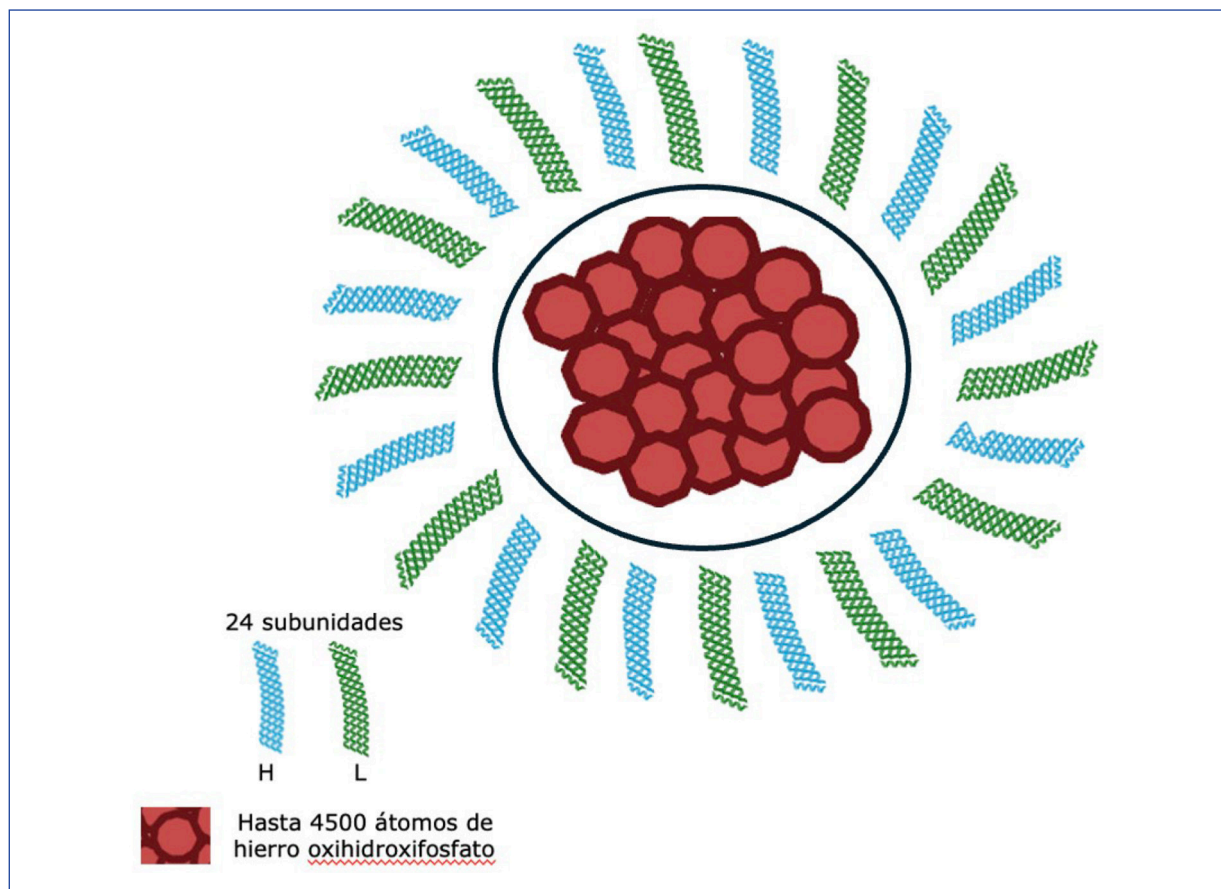
La Ft es la principal proteína intracelular de almacenamiento de Fe (Fig. 3). Es una estructura hueca que puede guardar hasta 4500 átomos de Fe en forma de Fe-oxihidroxifosfato^{1,4,5}. Está compuesta por dos subunidades: pesada (FtH), con actividad ferroxidasa, esencial para que el Fe se incorpore en el núcleo; y la ligera (FtL), la cual cataliza el almacenamiento del Fe.

La relación y expresión de estas subunidades varían según el tipo celular, la homeostasis del Fe y la respuesta a la infección o inflamación^{6,7}.

Por ejemplo, la FtH contribuye más con el tráfico intracelular de Fe y la liberación rápida, mientras que la FtL es más estable y se incrementa preferentemente en la sobrecarga de Fe. En la inflamación, la síntesis de la FtH está más incrementada que la FtL^{8,9}, marcando la relevancia de promover un secuestro rápido del Fe para limitar su disponibilidad celular en la inflamación. El incremento de la FtH también protege contra el daño oxidativo por radicales hidroxilados al disminuir la disponibilidad de Fe a través de la reacción de Fenton¹⁰. La cantidad de Ft citoplasmática es regulada por la transcripción de ARNm de FtH y FtL en respuesta a la reserva intracelular de Fe¹¹. Aunque la mayor parte de la Ft está en las células, una pequeña cantidad circula en la sangre (FS). Aunque su función no se conoce completamente, la FS es un marcador ampliamente utilizado en la práctica clínica

Figura 3 | Estructura de la ferritina

Esquema del heteropolímero de ferritina. Compuesto por 24 subunidades livanas (L) y pesadas (H) de ferritina. La relación entre subunidades H/L es variable según el tipo celular. Cada subunidad está compuesta por 4 alfa hélices paralelas y una más corta arriba. El centro es hueco y en él se alojan hasta 4500 átomos de hierro oxihidroxifosfato



para evaluar los niveles de Fe y diagnosticar enfermedades inflamatorias e infecciosas. Existen evidencias de que los hepatocitos, macrófagos y células de Kupffer tienen la capacidad de secretar Ft¹²⁻¹⁵.

Hiperferritinemia

En concordancia con lo observado en la práctica clínica, se ha propuesto dividir la hiperferritinemia en tres grupos: 1) Hiperferritinemia sin sobrecarga de Fe, 2) Entidades que pueden cursar con o sin sobrecarga de Fe y 3) Hiperferritinemia con sobrecarga de Fe (Tabla 1).

Hiperferritinemia sin sobrecarga de hierro

Hiperferritinemia en la inflamación y en la autoinmunidad

La FS ha sido ampliamente reconocida como un reactante de fase aguda y está elevada en una

amplia variedad de estados inflamatorios. La respuesta o reacción de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico conducido por células del huésped secundaria a lesión, trauma, infección, enfermedades autoinmunes o neoplasias, y tiene como objetivo inhibir procesos relacionados con el daño celular al tiempo que promueven mecanismos involucrados en la reparación tisular. Los reactantes de fase aguda son proteínas sintetizadas y secretadas principalmente por los hepatocitos. Dependiendo de la concentración sérica durante el proceso inflamatorio pueden ser clasificados como positivos o negativos. Los reactantes positivos, como procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), Ft, HEP, haptoglobina y amiloide A sérico, son estimulados durante la inflamación incrementando sus concentraciones séricas. Por el contrario, la síntesis de los reactantes negativos como albúmina, prealbúmina, Tf, proteína unida al retinol y antitrombi-

Tabla 1 | Causas de elevación de ferritina sérica

Ferritina elevada sin sobrecarga de hierro	Causas frecuentes • Daño celular • Infección • Inflamación (ej. hepatitis crónicas, enfermedades reumáticas, etc.) • Síndromes hiperferritinémicos • Neoplasias
	Causas poco frecuentes • Síndrome hereditario hiperferritinemia con cataratas
Ferritina elevada con o sin sobrecarga de hierro*	• Enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis, hepatopatía alcohólica, hepatitis virales) • Síndrome metabólico y obesidad (MASH, DIOS, insulina resistencia/diabetes mellitus) • Mutaciones del IRE
Ferritina elevada con sobrecarga de hierro	Causas frecuentes • Hemocromatosis <i>HFE</i> • Hemocromatosis <i>No HFE</i> • Anemias con sobrecarga de hierro • Sobrecarga de hierro iatrogénica (transfusiones, administración parenteral, etc.)
	Causas poco frecuentes • Porfiria cutánea tarda • Enfermedad por FPN • Aceruloplasminemia/hipoceruloplasminemia • Atransferrinemias/hipotransferrinemias

MASH: esteatosis asociada a enfermedad metabólica; DIOS: sobrecarga de hierro dismetabólica; HFE: relacionada al gen de alto hierro; FPN: ferroportina, IRE: elementos sensibles al hierro

*Habitualmente con sobrecarga leve

Adaptado de Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A clinical overview. J Clin Med 2021; 10:2008.

na, se encuentran inhibidas y sus niveles séricos disminuyen durante la inflamación¹⁶.

Por otra parte, en los procesos inflamatorios crónicos la síntesis de HEP se incrementa ocasionando una disminución en la absorción de Fe por el intestino así como su retención en los macrófagos y en tejidos metabólicos con la consecuente disminución de la disponibilidad de Fe para la eritropoyesis¹⁷. Por lo tanto, en presencia de inflamación, puede observarse anemia ferropénica^{18,19}. Al ser la Ft un reactante de fase aguda positivo los niveles séricos se han utilizado como biomarcador de condiciones inflamatorias. Por ejemplo, los niveles de FS correlacionan con la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y con la mortalidad²⁰⁻²².

A la Ft se le ha adjudicado propiedades inmunomoduladoras, actuando directamente sobre los linfocitos T y B, aunque el receptor específico involucrado en esta unión aún no se ha identificado. In vitro, esta unión tiene efectos inmunosupresores que afectan la proliferación de células T, la maduración de células B y la producción de inmunoglobulinas. Por otro lado, las prostaglandinas comprometidas en la inflamación y en la respuesta febril, así como la replicación viral, inducen la síntesis de las cadenas livianas de la Ft. La inflamación también puede inducir apoptosis, mediada por citocinas, contribuyendo al daño tisular y la consecuente liberación de Ft. De esta manera tanto la síntesis como la necrosis celular contribuyen a la hiperferritinemia²³⁻²⁵.

Síndromes hiperferritínémicos

Entre los síndromes hiperferritínémicos se distinguen la enfermedad de Still, el síndrome de activación de macrófaga y la linfocitosis hemofagocítica (LHH), el síndrome antifosfolípido catastrófico, la sepsis y el shock séptico.

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad reumática inflamatoria multisistémica de etiología desconocida y comienzo agudo. La mayoría de los pacientes presentan fiebre, artralgias, artritis, mialgias, exantema evanescente, odinofagia, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. En más del 80% suele observarse anemia normocítica normocrómica y leucocitosis con marcada neutrofilia. La FS se encuentra elevada en el 70% a 100% de los pacientes (34%-

97.6% presentan FS ≥ 1000 ng/ml y 19.5%-60% FS ≥ 3000 ng/ml) y orienta al diagnóstico²⁶.

La LHH es un síndrome inflamatorio primario o secundario productor de daño de órgano mediado por la liberación de citocinas. La variante secundaria se asocia con infecciones, enfermedades reumáticas o neoplasias, habitualmente linfoma. El síndrome de activación macrófaga es considerado por como un subtipo de LHH, más relacionado con enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil, enfermedad de Kawasaki, dermatomiositis juvenil y lupus eritematoso sistémico. Los niveles de FS son frecuentemente superiores a 5000-10000 ng/ml. De hecho, este parámetro se ha incorporado a los criterios diagnósticos de esta entidad²⁷.

El síndrome antifosfolípido es una condición autoinmune caracterizada por un estado trombotico y abortos reiterados asociado a anticuerpos antifosfolípidos²⁸. El síndrome antifosfolípido catastrófico es una variante que se presenta en menos del 1% del total de casos y se caracteriza por una rápida y generalizada microtrombosis ocasionando falla multiorgánica. Algunos factores precipitantes son la infección, procedimientos quirúrgicos y neoplasias. La respuesta inflamatoria sistémica tendría un rol en la patogénesis y al igual que en otras condiciones inflamatorias ocasiona elevación de reactantes de fase aguda²⁹.

La hiperferritinemia puede expresarse en el síndrome de Shoenfeld, síndrome inflamatorio o autoinmune relacionado con adyuvantes (ASIA) principalmente con vacunas, implantes de siliconas y agentes infecciosos³⁰.

En la sepsis grave y el shock séptico, la hiperferritinemia se asocia al síndrome de respuesta sistémica y va en paralelo con la gravedad del cuadro clínico y con la mortalidad.

Ferritina y cáncer

La FS está habitualmente elevada en pacientes con enfermedades oncológicas, existiendo correlación entre los niveles de FS y el pronóstico de la enfermedad. Por otra parte, se ha propuesto que podría tener algún rol en la evolución del cáncer a través de la modulación de la proliferación celular, angiogénesis e inmunosupresión³¹⁻³³.

Estudios in vitro sugieren que niveles elevados de FS observados en el cáncer de ovario, particularmente de la subunidad H, podrían contribuir con la resistencia a la quimioterapia³⁴.

Las neoplasias que más se relacionan con hiperferritinemia son el cáncer de mama, pulmón, hígado, neuroblastoma en niños y las neoplasias hematológicas. No hay datos hasta la fecha que sean concluyentes sobre la contribución de la Ft en la etiología del cáncer o que la misma sea meramente un marcador de inflamación. En el neuroblastoma el incremento de la FS ha sido atribuido a la secreción por el tumor y el nivel sérico mostró utilidad para determinar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica³⁵.

En el cáncer de mama también se ha observado FS incrementada. Está en discusión si el aumento del nivel de la FS es atribuible a una síntesis tumoral de isoformas de Ft (isoferritinas) o a una reacción del propio estroma. No obstante, se ha observado que los niveles de Fe y Ft tisulares están incrementados seis veces más en tejido cancerígeno comparando con lesiones benignas o tejido normal³⁶.

Hiperferritinemias con o sin sobrecarga de hierro

Hiperferritinemia dismetabólica

La hiperferritinemia que acompaña al síndrome metabólico es multifactorial. La sobrecarga de Fe puede o no estar presente y, probablemente, dependa de la gravedad del síndrome metabólico, el tiempo de evolución de este, la presencia o no de diabetes, la edad, el sexo, la ingesta de alcohol, el tipo de dieta, las características de la microbiota y la presencia de variables genéticas que comprometan el metabolismo del Fe. Además del eje HEP-FPN, intervienen otros factores que contribuirían con la alteración en el metabolismo del Fe como la inflamación, el hígado y el tejido adiposo. Se asume que existe una relación bidireccional entre el metabolismo del tejido adiposo y la regulación del Fe. La obesidad se asocia con un incremento en la disfunción del tejido adiposo y con un estado de inflamación crónica de bajo grado que es estimulado por la secreción de adipocitocinas proinflamatorias. Marcadores inflamatorios como la PCR,

TNF- α , fibrinógeno, IL-6 y FS están elevados en el síndrome metabólico, incluso cuando los procesos inflamatorios son subclínicos. Es habitual observar hiperferritinemia en pacientes con síndrome metabólico en ausencia de acumulación de Fe³⁷. Las fuentes del incremento de la FS en la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD, del inglés *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) estarían relacionados al estado de inflamación subclínica y a la liberación de Ft por los leucocitos activados y la necrosis hepatocelular^{24,38}. El nivel de FS se asocia con la disfunción del tejido adiposo y se la ha relacionado con el riesgo de padecer eventos cardiovasculares³⁹. Por otra parte, la FS podría contribuir con el mecanismo patogénico de la enfermedad cardiovascular mediante sus propiedades pro-inflamatorias^{40,41}. No obstante, no está del todo establecido un efecto directo entre el nivel de FS y el riesgo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

La HEP es un reactante de fase aguda producida predominantemente por el hígado y su síntesis es regulada principalmente por el depósito de Fe y por la inflamación. En pacientes con síndrome metabólico, el estado de hiperinsulinemia puede alterar la expresión de la HEP⁴². También se ha observado un incremento de la HEP proveniente del tejido adiposo en la obesidad severa. En condiciones normales se estima que la expresión hepática de la HEP es 150 veces mayor comparada con la del tejido adiposo. Sin embargo, en presencia de obesidad severa esa relación se modifica y adquiere relevancia patogénica la HEP proveniente del tejido adiposo⁴³. Cabe mencionar que la pérdida de la masa grasa posterior a la cirugía bariátrica normaliza los niveles séricos de HEP al igual que la absorción de Fe⁴⁴.

Se considera que aproximadamente un tercio de los pacientes con MASLD tienen un incremento en el depósito de Fe, lo que podría acelerar la progresión de la esteatosis, fibrosis, cirrosis y sus complicaciones⁴⁵. Esta condición denominada síndrome de sobrecarga de Fe dismetabólica (DIOS, del inglés *Dysmetabolic Iron Overload Syndrome*), es definida por un incremento del Fe corporal no relacionado a hemocromatosis (HH), pero asociado con la presencia de esteatosis hepática y/o características metabólicas típicas

de resistencia insulínica. La alteración del metabolismo del Fe en el DIOS es probablemente multifactorial y es un proceso dinámico disparado por un exceso en el consumo de Fe y grasa, facilitado por cofactores ambientales y genéticos implicados en la relación entre el hígado y el tejido adiposo visceral⁴⁶. En los pacientes obesos existe una redistribución en el depósito de Fe, caracterizado por un incremento en el tejido adiposo⁴⁷. El Fe depositado en el tejido adiposo visceral puede disparar o agravar la resistencia insulínica a través de la producción de adipocinas, especialmente adiponectina, incrementando la expresión de HEP^{38,48-50}. Esto explicaría porque la FS sobreestima el valor de la sobrecarga de Fe hepática en pacientes con DIOS ya que se puede observar un aumento de la FS en aquellos pacientes con obesidad mórbida, pero sin incremento del contenido hepático de Fe. Asimismo, el DIOS podría estar relacionado con una alteración leve en la capacidad de la HEP para interactuar con la FPN, lo que provocaría sobrecarga de Fe. Los niveles de HEP están elevados en el DIOS y se ha sugerido que la actividad podría estar reducida apoyando el concepto de resistencia a la HEP⁵¹. Además, el DIOS puede facilitar la evolución a la DM tipo 2 al ocasionar disfunción de las células beta del páncreas, progresión de la enfermedad cardiovascular y hepática, y contribuir con la fibrogénesis y la carcinogénesis³⁸. En los estadios tempranos de MASLD/MASH (esteatohepatitis metabólica), los niveles de HEP no están reducidos y eventualmente disminuyen con la progresión de la enfermedad, similar a lo que ocurre en otras hepatopatías crónicas.

Los mediadores que actúan en la patogénesis de la MASH como TNF- α e IL-1 β pueden elevar el nivel de FS. Por otro lado, la FS ha mostrado ser un predictor independiente de fibrosis hepática avanzada y podría estar involucrada en la patogénesis del MASH^{52,53}. No obstante, el rol del Fe hepático en la progresión y en la patogénesis de la MASH es tema de discusión.

Hiperferritinemias en enfermedades hepáticas no hemocromatósicas

En las situaciones clínicas en que se produce lisis hepatocitaria la Ft se libera al plasma. El incremento en los niveles séricos puede ser muy importante en la hepatitis aguda, en la reactiva-

ción de una hepatitis autoinmune o en la falla hepática fulminante de cualquier etiología.

Algunas enfermedades hepáticas crónicas no hemocromatósicas cursan con sobrecarga secundaria de Fe, habitualmente leve. En el 5% al 20% de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica puede observarse en la histología siderosis leve de distribución mixta, incluso en ausencia de hepatopatía avanzada. Un efecto directo del alcohol sobre la producción de HEP podría estar involucrado⁵⁴. La hiperferritinemia se asocia frecuentemente con la hepatitis C. La patogénesis probablemente esté relacionada con la combinación de la liberación de Fe por la necrosis hepatocitaria, un efecto directo del virus sobre la homeostasia del Fe, la presencia de mutaciones del gen que codifica una proteína de membrana involucrada en la regulación del metabolismo del Fe (HFE) y/o desregulación de la FPN.

Hiperferritinemias hereditarias

La síntesis de las dos subunidades FtL y FtH está controlada por las IRP que se unen al IRE. Dependiendo de las mutaciones del IRE, las hiperferritinemias hereditarias pueden cursar con o sin sobrecarga de Fe^{55,56}.

El síndrome de hiperferritinemia con cataratas se caracteriza por niveles elevados de FS en ausencia de sobrecarga de Fe, cataratas congénitas y herencia autosómica dominante. La producción excesiva de Ft se debe a mutaciones en el IRE, en la región 5' no codificante del gen de la FtL⁵⁷. En condiciones normales cuando el IRE se une a la IRP inhibe la síntesis de Ft. La falta de regulación produce un exceso de FtL en el organismo que es independiente de las concentraciones de Fe. El exceso se acumula en el cristalino, lo que lleva al desarrollo de cataratas bilaterales^{57,58}. Si bien la determinación genética permite diferenciar esta afección de la HH, la presencia de cataratas orienta sobre esta mutación. El incremento de la FS puede también deberse a mutaciones en la codificación del gen de la FtL o síndrome de Kannengiesser. Esta mutación con herencia dominante, es considerada una hiperferritinemia benigna sin sobrecarga de Fe y ausencia de cataratas⁵⁹.

Otras mutaciones en el IRE han sido descritas. El ARNm de la subunidad H de la Ft presenta una mutación puntual, heterocigota, en la

posición 49, correspondiente al asa 5' IRE por la que una A esta sustituida por una U (A49U). La sobrecarga de Fe estaría relacionada a una alteración en la actividad ferroxidasa generada por el déficit en la subunidad H, esencial para la incorporación del Fe y almacenamiento dentro de la cápsula de Ft formada por la subunidad L. La mutación A49U condiciona una disminución de la incorporación del Fe a la FtH y que el metal se acumule en el citoplasma de las células. De herencia dominante, ocasiona sobrecarga de Fe en el hígado, páncreas y corazón, y niveles elevados de Fe y FS⁶⁰.

Recientemente, se ha identificado una hiperferritinemia hereditaria sin sobrecarga de Fe (herencia autosómica recesiva) en mutaciones bi-alélicas en el gen STAB1⁶¹.

Hiperferritinemia con sobrecarga de hierro

Las enfermedades por sobrecarga de Fe son clásicamente clasificadas como primarias, cuando son causadas por un defecto hereditario en la regulación del metabolismo del Fe y secundarias o adquiridas cuando son el resultado de otras enfermedades congénitas vinculadas principalmente a trastornos en la eritropoyesis, las asociadas a enfermedades hepáticas crónicas y las iatrogénicas, que son las relacionadas esencialmente con la administración parenteral de Fe⁵⁵.

Hemocromatosis hereditaria

La HH abarca un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la acumulación excesiva de Fe en el organismo. La magnitud y rapidez del depósito sistémico varían según la presencia de cofactores asociados. La HH es el resultado de una disfunción en el eje HEP-FPN, donde defectos genéticos conducen a una producción inadecuada de HEP, o a una ausencia de respuesta o sensibilidad de la FPN a la HEP⁵⁶.

Debido a la heterogeneidad genética de la HH, la identificación de nuevos genes (no HFE) y sus combinaciones, junto con la variabilidad en la presentación clínica, la clasificación de los diferentes tipos de la enfermedad está en constante evolución y es materia de debate. Recientemente, la BIOIRON Society ha propuesto una clasificación en cuatro tipos⁵⁶:

- *HH relacionada con el gen HFE (denominada previamente Tipo 1)*: Las variantes C282Y y H63D

del gen HFE del brazo corto del cromosoma 6, son los dos polimorfismos más frecuentemente asociados. La relacionada con la mutación homocigota C282Y del gen HFE es la más frecuente, conlleva el mayor riesgo de sobrecarga de Fe y es responsable de aproximadamente el 90% de los casos clínicos en la población anglosajona. La penetrancia bioquímica de la sobrecarga de Fe en homocigotos C282Y es alta (80-85%), pero la penetrancia clínica es baja (2%). La heterocigosis C282Y/H63D u homocigosis H63D son consideradas factores de susceptibilidad, que en combinación con otras causas genéticas o no genéticas, pueden incrementar la sobrecarga de Fe.

- *HH no relacionada con el gen HFE*: Incluye variantes poco frecuentes con mutaciones en los genes hemojuvelina (HJV), hepcidina (HAMP), receptor 2 de la transferrina (TFR2) o FPN (SLC40A1). Las variantes relacionadas con HJV, HAMP y TFR2 se heredan de forma autosómica recesiva, mientras que la relacionada con SLC40A1 tiene herencia autosómica dominante. La identificación de las variantes en los genes HAMP y HJV hizo posible definir una forma poco frecuente de HH, de inicio precoz, habitualmente antes de los 30 años, con similar gravedad para ambos sexos, caracterizada por las manifestaciones habituales, pero con prevalente compromiso cardíaco y endócrino. Tanto la proteína HJV mutada como las mutaciones en el gen HAMP ocasionan una disminución en la producción de HEP⁵⁶.

La enfermedad de la FPN (anteriormente conocida como HH tipo 4a) no resulta de una alteración en la síntesis de la HEP, sino a mutaciones de pérdida de función en el gen SLC40A1 que codifica a la FPN. Dos subtipos han sido descritos. En el tipo A, la FPN es incapaz de exportar el Fe presente en las células ocasionando acumulación del metal. Esta enfermedad suele ser asintomática y se caracteriza por FS elevada, pero con valores normales y/o bajos de STf y una tendencia a la anemia cuando son expuestos a flebotomías. La sobrecarga de Fe ocurre predominantemente en macrófagos del sistema reticuloendotelial del bazo y del hígado, pero no en los hepatocitos. El curso de esta entidad es de naturaleza benigna. El tipo B es menos frecuente, y se caracteriza por una ganancia de función de la FPN conservando la capacidad de exportación de Fe pero resulta resistente a la regula-

ción negativa de la HEP. Esta variante presenta un fenotipo similar a la HH relacionada con el gen HFE^{55,56}.

- **HH digénica:** Subtipo muy poco frecuente caracterizado por la combinación de variantes patogénicas en dos genes implicados en el metabolismo del Fe, donde la HH clásica asociada a HFE no es suficiente para explicar completamente el cuadro clínico del paciente. Más comúnmente, la mutación C282Y en el gen HFE puede coexistir con una mutación en otros genes; raramente ambas mutaciones involucran genes no HFE.

- **HH molecularmente indefinida:** La caracterización molecular no se establece tras la secuenciación de genes conocidos.

Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT) comprende un grupo de entidades adquiridas o familiares caracterizadas por deficiencia en la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD) hepática responsable de la conversión del uroporfirinógeno III a coproporfirinógeno III. Aproximadamente un 80% de las PCT son adquiridas (Tipo 1 o esporádica). La variante familiar o tipo 2 resulta de una mutación de herencia autosómica dominante de la UROD. Con baja frecuencia, menos del 5%, las PCT esporádicas pueden tener antecedentes familiares de PCT y estos pacientes son clasificados como PCT tipo 3. La mutación no es suficiente para reducir la actividad de la UROD hepática a menos del 20% de lo normal para que la PCT se manifieste clínicamente. Por lo tanto, incluso en los pacientes con PCT tipo 2, se requiere de factores adicionales adquiridos para la expresión fenotípica de la enfermedad. En la PCT una leve a moderada sobrecarga de Fe hepático está presente en más del 90% de los casos. Con predominio por el sexo masculino la PCT tipo 1 no es hereditaria y se asocia a una serie de factores desencadenantes como el alcohol, el tabaquismo, VIH, tratamiento con estrógenos y la hepatitis C.

Algunos estudios han demostrado una alta prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D en las PCT tipo I y II indicando que factores genéticos no relacionados con la biosíntesis del hemo pueden tener un rol adicional en el desarrollo y progresión de la enfermedad y deberán ser investigados. Además de las lesiones dermatológicas características de la PCT pueden observar-

se incremento de la FS y de la STf. El diagnóstico se establece por los elevados niveles de porfirinas urinarias carboxiladas⁶².

Aceruloplasminemia

La aceruloplasminemia es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por una mutación que produce ausencia o disfunción de la ceruloplasmina. La ceruloplasmina es una ferroxidasa plasmática que contiene cobre y está comprometida en la oxidación de Fe²⁺ y Fe³⁺ y en su exportación celular, permitiendo su posterior transporte por la Tf. Dos isoformas de ceruloplasmina son producidas, una soluble que está presente en el plasma y la otra de membrana, anclada al glicosilfosfatidilinositol (GPI). La primera es sintetizada principalmente por el hígado y transporta más del 95% del cobre plasmático. La isoforma de membrana anclada al GPI es producida y expresada fundamentalmente por los astrocitos, macrófagos, células pancreáticas y células retinales así como hepatocitos. Su rol principal es exportar el Fe de la célula cooperando con la FPN. Se cree que la ceruloplasmina es parte integrante de un complejo sistema que protege al cerebro tanto de la deficiencia de Fe como del daño oxidativo producido por la sobrecarga. La pérdida de esta regulación resulta en neurodegeneración, así como un incremento del Fe y toxicidad en otros órganos, especialmente en el hígado, páncreas y retina. La aceruloplasminemia es la única sobrecarga de Fe que presenta compromiso cerebral y sistémico. La tríada que habitualmente caracteriza a la aceruloplasminemia es la DM, retinopatía y manifestaciones neurológicas como ataxia cerebelosa, demencia y signos extrapiramidales. La acumulación hepática de Fe raramente evoluciona a la cirrosis o insuficiencia hepática. La enfermedad debe ser sospechada por la presencia de hiperferritinemia, anemia, disminución del cobre sérico y urinario, y ausencia de ceruloplasmina. En estadios no avanzados la STf suele ser normal. Esta entidad puede exhibir algunas similitudes con la enfermedad de Wilson. No obstante, la ausencia de ceruloplasmina asociada con una excreción de cobre urinario normal y sin un incremento en la concentración de cobre hepático, orientan el diagnóstico de aceruloplasminemia^{63,64}.

Hiperferritinemia en enfermedades neurodegenerativas

La FS elevada se observa en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Huntington, Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica⁶⁵.

Hiperferritinemia en la sobrecarga secundaria de hierro

La sobrecarga de Fe secundaria abarca enfermedades hematológicas y hepáticas crónicas, como las mencionadas anteriormente, aunque también puede deberse a suplementos dietéticos^{66,67}. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento dependen de la causa.

En la anemia por sobrecarga de Fe, la ferritina sérica (FS) está elevada. Esta condición es común en pacientes que reciben transfusiones, como aquellos con talasemia. En la talasemia dependiente de transfusiones, la sobrecarga de Fe es inevitable⁶⁸ y afecta el corazón, el hígado y el sistema endocrino desde una edad temprana⁶⁹. En la talasemia no dependiente de transfusiones, las complicaciones aparecen más tardíamente⁶⁹. La fibrosis hepática es común (20-45%) y la cirrosis se presenta en un 10% de los casos^{70,71}. El riesgo de hepatocarcinoma (HCC) es mayor⁷², y en pacientes trasplantados, la fibrosis hepática puede progresar⁷³. Es crucial reducir el Fe para prevenir este daño⁷⁴. Un nuevo tratamiento, el mitapivat, ha demostrado ser una alternativa terapéutica al inhibir la eritroferrona, una hormona que suprime la hepcidina y aumenta la absorción de Fe⁷⁵.

El síndrome mielodisplásico también causa sobrecarga de Fe, principalmente en el hígado, lo que se asocia con una menor supervivencia⁷⁶⁻⁷⁸. A diferencia de la talasemia, la siderosis miocárdica es muy rara.

En pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, el depósito de Fe en el hígado es común (60%)⁷⁹. La acumulación de Fe puede contribuir a la gravedad de la anemia. La administración de Fe debe ser regulada, ya que la FS y la saturación de transferrina (STf) no son marcadores fiables de sobrecarga de Fe en estos casos⁸⁰. Además, la acumulación de Fe no siempre se correlaciona con la gravedad de la fibrosis hepática^{81,82} y la inflamación sistémica contribuye a la hiperferritinemia⁷⁹.

Evaluación del paciente con hiperferritinemia

Un preciso diagnóstico de hiperferritinemia requiere una exhaustiva evaluación de antecedentes familiares, laborales y clínicos del paciente. En la mayoría de los casos la causa será identificada sin necesidad de requerir estudios invasivos. Es recomendable, previo a solicitar estudios complementarios, evaluar el perfil férrico en 2 ocasiones separadas entre sí entre 3 y 6 meses.

Los antecedentes familiares de hiperferritinemia podrían indicar una causa genética. Si el paciente tiene un familiar de primer grado conocido con HH, se deberá proceder directamente a evaluar la sobrecarga de Fe, solicitando estudios complementarios del metabolismo del Fe y eventualmente marcadores genéticos. También, aunque muy poco frecuente, la presencia de cataratas de inicio precoz y antecedentes familiares orientan al síndrome de hiperferritinemia y cataratas.

En la anamnesis se deberá evaluar si existen condiciones clínicas conocidas que pueden causar un aumento secundario de la FS. Es importante investigar el consumo de alcohol y otros factores de riesgo de enfermedad hepática, así como evaluar si el paciente reúne criterios de síndrome metabólico.

En presencia de hiperferritinemia y anemia, deberán descartarse enfermedades hematológicas familiares. Los antecedentes transfusionales son bien conocidos por los pacientes, surgen del interrogatorio y orientan sobre la causa de la sobrecarga de Fe. Además de las transfusiones, la hemólisis puede producir sobrecarga al igual que el suministro de Fe por vía parenteral, intravenoso o intramuscular y/o por la ingesta de suplementos que contengan Fe^{66,67,83}. En esta última condición se deberá evaluar algún trastorno genético asociado.

La anamnesis ocupacional puede definir la causa, una prolongada exposición a los humos de soldadura ha sido descripta recientemente como causal de sobrecarga de Fe en individuos que trabajan sin máscaras adecuadas⁶². También se encuentran en riesgo los trabajadores encargados de la producción de acero y el uso de ferroaleaciones. En algunas ocasiones el incremento de la FS es multifactorial resultando dificultoso

atribuirlo a un único mecanismo patogénico. Se estima que entre un 40% a un 70% de los casos presentan más de 2 etiologías.

Para una correcta interpretación de la hiperferritinemia también deberá interrogarse, el antecedente reciente de alguna infección aguda, las características de la menstruación, o si realizó donaciones de sangre que pueda reducir transitoriamente la FS a pesar de la presencia de sobrecarga de Fe.

Aunque la signo-sintomatología por sobrecarga de Fe es inespecífica, y habitualmente los pacientes son asintomáticos, algunas manifestaciones clínicas como la astenia, dolores articulares, impotencia, osteoporosis, diabetes e hiperpigmentación en zonas foto expuestas orientan sobre el incremento corporal. Además, en los pacientes que consultan por alteración bioquímica en las pruebas de funcionamiento hepático, el estudio del metabolismo del Fe debe ser parte integrante de la evaluación. Esta estrategia adquiere una notable importancia para establecer el diagnóstico de sobrecarga de Fe en un estadio precoz, cuando la eficacia del tratamiento es mayor. La presencia de ampollas y fragilidad en la piel, con cicatrices hiper e hipopigmentadas, en el dorso

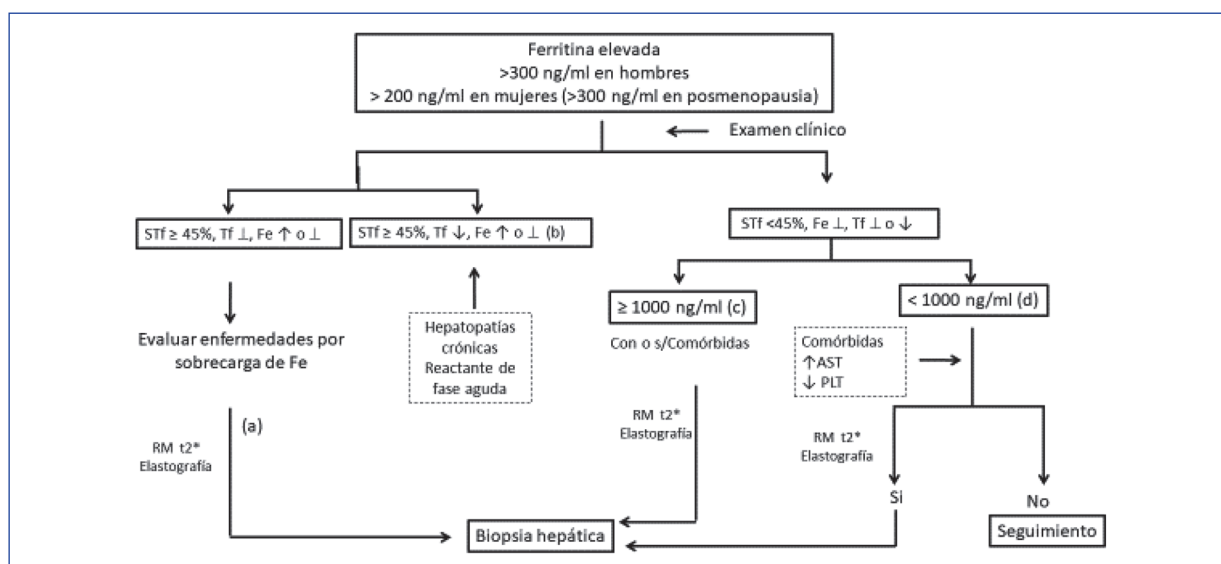
de ambas manos y otras áreas expuestas a la luz solar, orientan el diagnóstico de PCT.

El paciente con hiperferritinemia se encuentra enrolado en dos categorías: aquellos que presentan sobrecarga de Fe ya sea primaria o secundaria y los que no la evidencian. Algunas condiciones clínicas pueden evolucionar con o sin sobrecarga de Fe y la STf es un parámetro útil para distinguirlas (Figura 4). Esta diferenciación de la hiperferritinemia es esencial, ya que el manejo, tratamiento y pronóstico difieren notablemente. Es importante considerar que tanto en las enfermedades hepáticas crónicas como en las insuficiencias hepáticas agudas la Tf puede estar disminuida y la STf elevada sin reflejar un estado de sobrecarga férrica. También, la síntesis de Tf puede verse afectada en los estados inflamatorios, cáncer y en enfermedades hepáticas crónicas.

Bajo condiciones fisiológicas la STf es de aproximadamente del 30%⁸⁴. En presencia de un incremento en la STf $\geq 45\%$ la posibilidad de sobrecarga de Fe es elevada y se deberá evaluar la presencia de HH independientemente de la clínica que presente el paciente (Figura 4). Es de destacar, que a pesar de la variabilidad biológica

Figura 4 | Evaluación del paciente con hiperferritinemia

(a) Frente a la sospecha de enfermedad hepática avanzada considerar biopsia hepática (ej. Ft >1000 ng/ml, plaquetas <150 000, elastografía >6.4 kPa, con o sin incremento de la aspartato transferasa); (b) Saturación elevada con Tf disminuida evaluar hepatopatías crónicas y/o inflamación; (c) Ferritina sérica ≥ 1000 ng/ml con o sin comórbidas evaluar sobrecarga de hierro y fibrosis hepática y eventual realización de una biopsia hepática; (d) Ferritina sérica <1000 ng/ml con sospecha de enfermedad hepática (ej. comórbidas, plaquetopenia e hipertransaminasemia) evaluar con Rmt2*, elastografía y eventual realización de biopsia hepática



ca y las fluctuaciones diurnas del Fe sérico, la muestra de sangre para la determinación de la STf no es necesario realizarla en ayunas^{85,86}

La identificación de las mutaciones C282Y y H63D del gen *HFE* así como aquellas relacionadas con la enfermedad han mejorado sustancialmente la interpretación fisiopatológica y el diagnóstico. No obstante, a diferencia de lo observado en los países anglosajones, la penetrancia de esas mutaciones en nuestro medio no supera el 15%⁸⁷. Por lo tanto, en aquellos casos con aumento de la FS y de la STf pero en ausencia de genotipos *HFE* se requerirá el empleo de otros métodos para arribar al diagnóstico como la resonancia magnética (RM) o la biopsia hepática^{62,88}.

La FS también es un predictor de riesgo de cirrosis cuando el valor supera los 1000 ng/ml mostrando una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 70%¹³.

Es de recalcar que a diferencia de la presentación clínica de la HH descrita en el pasado, con cirrosis, diabetes, pigmentación cutánea, disfunción endocrina y falla cardíaca, la enfermedad en la actualidad se diagnostica frecuentemente en estadio clínico asintomático⁸⁹⁻⁹¹.

Mientras que existe generalmente una estrecha relación entre la sobrecarga de Fe en la HH y la progresión de la enfermedad hepática y de la insuficiencia de las células beta del páncreas; el potencial efecto patológico en otras enfermedades, especialmente por sobrecarga secundaria, es menos conocido. Esta diferencia sobre las consecuencias de la sobrecarga de Fe ha hecho que existan discrepancias en el modo de evaluar en el tiempo a los diferentes tipos de hiperferritinemias, así como las medidas terapéuticas a implementar.

La elevación de la FS sin evidencia de sobrecarga de Fe es un hallazgo común en la práctica clínica. Se estima que menos del 10% de los casos con niveles aumentados de FS están asociados con aumento de los depósitos de Fe. En la mayoría de los casos, este aumento se relaciona con procesos inflamatorios, consumo excesivo de alcohol, síndrome metabólico, necrosis celular o neoplasias malignas. En estas situaciones, STf suele ser normal o baja.

La elevación de otros reactantes puede orientar sobre la etiología inflamatoria de la hiperfe-

ritinemia, aunque un valor normal de PCR no excluye un proceso inflamatorio sistémico. En la inflamación subclínica, comúnmente observada en el síndrome metabólico y en la enfermedad hepática grasa no alcohólica, la PCR no correlaciona habitualmente con los niveles de FS. No obstante, la elevación de la PCR es un importante indicador de mayor gravedad del síndrome metabólico y de inflamación sistémica como así también predice el riesgo de eventos cardiovasculares⁹⁰⁻⁹². Es de remarcar que la PCR, además de ser sintetizada por el hígado también la producen las células del endotelio vascular, músculo liso y tejido adiposo. Estos están afectados habitualmente en el síndrome metabólico y por consiguiente se asocia en pacientes con MASLD. Es desconocido el beneficio en la práctica clínica del empleo de la PCR de alta sensibilidad vs. la PCR convencional para orientar sobre la etiología de la hiperferritinemia. Si la PCR está en el rango normal y se sospecha inflamación sistémica, deberá evaluarse si el paciente está recibiendo alguna medicación que interfiera con la síntesis, como las estatinas o los fibratos, o que exista una deficiencia de ácido ascórbico¹⁹.

La evolución en el tiempo de los niveles de FS con STf normal son útiles para orientar la posible etiología. La hiperferritinemia inducida por consumo de alcohol, esteatosis hepática y sus variantes, o por cualquier forma de inflamación usualmente tienen fluctuaciones o mantienen un nivel estable en el tiempo, contrariamente a la HH u otras condiciones genéticas. Por otra parte, una lenta pero constante elevación de la FS en el tiempo con un incremento en la STf confirmaría la sobrecarga de Fe^{93,94}.

En los pacientes con criterios de síndrome metabólico y FS aislada menor de 1000ng/ml, STf normal y clínicamente asintomáticos, es apropiado continuar con un periodo de observación de 6 meses modificando el estilo de vida. Variar la dieta, suspender el consumo de alcohol, dejar de fumar e incrementar la actividad física suelen disminuir el nivel de FS⁹⁵. Cuando la hiperferritinemia en el síndrome metabólico se asocia a un incremento en la STf debería evaluarse una alteración primaria adicional en el metabolismo del Fe. No obstante, al ser la Tf un reactante de fase aguda negativo, un nivel de saturación elevado podría también estar relacio-

nado con inflamación o hepatopatía crónica no hemocromatósica.

Con una FS ≥ 1000 ng/ml estable en el tiempo y una STf en el rango normal, sin una causa definida, con o sin alteración en la bioquímica hepática, es recomendable solicitar estudios adicionales para evaluar sobrecarga de Fe por RM o eventualmente la realización de una biopsia hepática, ya que ese valor se asocia con un mayor riesgo de fibrosis hepática^{96,97}.

Frente a la sospecha de sobrecarga de Fe por los niveles de FS y el aumento en la STf con o sin presencia de mutaciones del gen *HFE* y con o sin comorbilidades asociadas, será fundamental demostrar la cantidad de Fe acumulado y la presencia de fibrosis hepática. Además del tradicional uso de la biopsia hepática emergen métodos por imágenes para cuantificar el Fe hepático. La determinación de la concentración de Fe en el hígado por resonancia magnética (RM) ha mostrado una aceptable correlación con el obtenido por la biopsia hepática y es considerado un método adecuado para detectar moderada a severa sobrecarga⁸⁸. La RM t2 estrella (RMt2*) permite determinar la concentración hepática de Fe además de analizar la concentración de Fe en otros parénquimas como el bazo, páncreas, cerebro, y corazón, esta última de gran relevancia pronóstica.

La biopsia hepática estaría indicada si la RMt2* muestra una acumulación moderada o severa de Fe, o en aquellos casos que la RM este contraindicada o existieran sospechas de hepatopatía crónica. También, la biopsia deberá ser considerada en pacientes con FS ≥ 1000 ng/mL⁹⁸. La histología define el exceso de Fe cuando la concentración supera 1.8 mg/g seco de tejido hepático. En los casos en que la cuantificación de Fe no esté disponible, el análisis histológico y su distribución parenquimatosa orientan sobre la etiología. En la HH el Fe se deposita en el citoplasma de los hepatocitos siguiendo un gradiente portocentral; inicialmente se observa en la zona periportal, extendiéndose con la progresión de la acumulación a las zonas 2 y 3 del lobulillo. Ello resulta en un gradiente de tinción desde las triadas portales hacia la vena central.

Todos los pacientes con sobrecarga de Fe deberían ser evaluados para determinar la presencia de fibrosis hepática. El empleo de la elasto-

grafía en pacientes con sobrecarga de Fe no está aún validado. No obstante, en pacientes con una medición ≤ 6.4 kPa tiene un buen valor predictivo negativo y ha sido propuesto para excluir fibrosis avanzada^{99,100}. Por el contrario, es predictivo de fibrosis avanzada los casos que presentan una medición >13.9 kPa^{99,100}. La elastografía subdiagnosticaría la fibrosis hepática excepto en aquellos pacientes con un valor de FS que excede los 1000 ng/ml. La biopsia hepática estaría recomendada para la evaluación de fibrosis cuando la FS es ≥ 1000 ng/ml y/o en presencia de incremento de las enzimas hepáticas.

Una marcada elevación de la FS, >10000 ng/ml, habitualmente se relaciona con procesos inflamatorios agudos graves como la enfermedad de Still, LHH o falla hepática. No obstante, esos niveles también han sido observados en neoplasias, insuficiencia renal e infecciones graves.

En algunos casos no se logra establecer el diagnóstico etiológico de la hiperferritinemia. En estos pacientes además de observar el comportamiento del nivel de FS y de la STf en el tiempo, es recomendable evaluarlos durante el seguimiento para neoplasias y enfermedades autoinmunes, y plantearse entre los probables diagnósticos diferenciales condiciones genéticas poco frecuentes como la aceruloplasminemia.

Conclusiones

El nivel de la FS es un marcador del estado del Fe, y presenta variabilidad que depende del sexo, la edad y la etnia. Una evaluación clínica exhaustiva es crucial para orientar el diagnóstico, dado que la FS también es un reactante de fase aguda y puede estar elevada en enfermedades donde la inflamación es un componente central. Solo el 10% de las hiperferritinemias presentan sobrecarga de Fe. Una elevación de la FS con una STf superior al 40%-45% indican una alta probabilidad de sobrecarga de Fe. En esta situación el estudio genético con la detección de la mutación homocigota C282Y del gen *HFE* confirma el diagnóstico de HH. Es de remarcar que en nuestro medio el porcentaje de mutaciones es baja, oscila en el 20%, y la ausencia no excluye la sobrecarga de Fe por HH no relacionadas al gen *HFE*. Una FS $\geq$ de 1000 ng/ml debe advertir de la posibilidad de presencia de fibrosis hepática y deben considerarse estudios complementarios

para identificarla. El seguimiento de los niveles de FS y STf a lo largo del tiempo puede ofrecer pistas sobre la etiología, ya que la hiperferritinemia inducida por alcohol o síndrome metabólico tiende a ser estable o disminuir con la correc-

ción de los factores de riesgo. En pacientes sin una causa identificada, se recomienda un control periódico cada 6 a 12 meses.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Fonseca Ó, Ramos AS, Gomes LTS, et al. New perspectives on circulating ferritin: its role in health and disease. *Molecules* 2023; 28:7707.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117:285–97.
3. Anderson CP, Shen M, Eisenstein RS, et al. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823:1468–83.
4. Theil EC. Ferritin protein nanocages-the story. *Nanotechnol Perceptions* 2012; 8:7–16.
5. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1975; 1275:161–203.
6. Santambrogio P, Levi S, Cozzi A, et al. Production and characterization of recombinant heteropolymers of human ferritin h and l chains. *J Biol Chem* 1993; 268:12744–8.
7. Levi S, Santambrogio P, Cozzi A, et al. The role of the l-chain in ferritin iron incorporation. studies of homo and heteropolymers. *J Mol Biol* 1994; 238:649–54.
8. Leggett BA, Fletcher LM, Ramm GA, et al. Differential regulation of ferritin h and l subunit mrna during inflammation and long-term iron overload. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:21–7.
9. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99:3505–16.
10. Cozzi A, Corsi B, Levi S, et al. Overexpression of wild type and mutated human ferritin h-chain in hela cells: in vivo role of ferritin ferroxidase activity. *J Biol Chem* 2000; 275:25122–9.
11. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, et al. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 30:84–9.
12. Cragg SJ, Wagstaff M, Worwood M. Detection of a glycosylated subunit in human serum ferritin. *Biochem J* 1981; 199:565–71.
13. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800:760–9.
14. Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood* 2004; 103:2369–76.
15. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018; 181:331–40.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448–54.
17. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90:4979–86.
18. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:107–11.
19. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381:1148–57.
20. Moreira AC, Teles MJ, Silva T, et al. Iron related biomarkers predict disease severity in a cohort of portuguese adult patients during covid-19 acute infection. *Viruses* 2021; 13:2482.
21. Qeadan F, Tingey B, Gu LY, et al. Prognostic values of serum ferritin and d-dimer trajectory in patients with covid-19. *Viruses* 2021; 13:419.
22. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of covid-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020; 369:eabc8511.
23. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99:3505–16.
24. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017; 29:401–9.
25. Zhang W, Meng Y, Yang L, et al. Ferritin as a diagnostic, differential diagnostic, and prognostic marker for immune-related adverse events. *Cancer Biol Med* 2021; 18:1109–17.
26. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult-onset still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era

- of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51:858–74.
27. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol* 2018; 191:220–8.
 28. Annous Y, Manning S, Khoujah D. Ferritin, fever, and frequent visits: hyperferritinemic syndromes in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2021; 48:249–54.
 29. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (caps): descriptive analysis of 500 patients from the international caps registry. *Autoimmun Rev* 2016; 15:1120–4.
 30. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (asia) in 2023. *Autoimmun Rev* 2023; 22:103287.
 31. Li S. Identification of iron-loaded ferritin as an essential mitogen for cell proliferation and postembryonic development in drosophila. *Cell Res* 2010; 20:1148–57.
 32. Tesfay L, Huhn AJ, Hatcher H, et al. Ferritin blocks inhibitory effects of two-chain high molecular weight kininogen (hka) on adhesion and survival signaling in endothelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e40030.
 33. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836:245–54.
 34. Salatino A, Aversa I, Battaglia AM, et al. H-ferritin affects cisplatin-induced cytotoxicity in ovarian cancer cells through the modulation of ros. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019:3461251.
 35. Hann HW, Levy HM, Evans AE. Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Research* 1980; 40:1411–3.
 36. Marcus DM, Zinberg N. Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:791–5.
 37. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *Plos One* 2008;3: e3547.
 38. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol* 2011; 55:920–32.
 39. Liu J-R, Liu Y, Yin F-Z, et al. Serum ferritin, an early marker of cardiovascular risk: a study in chinese men of first-degree relatives with family history of type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:82.
 40. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of h-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep* 2020; 10:12232.
 41. Wen H, Hun M, Zhao M, et al. Serum ferritin as a crucial biomarker in the diagnosis and prognosis of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:941739.
 42. Altamura S, Kopf S, Schmidt J, et al. Uncoupled iron homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95:1387–98.
 43. Bekri S, Gual P, AntyR, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and nash. *Gastroenterology* 2006; 131:788–96.
 44. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:2010–6.
 45. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:448–57.
 46. Dongiovanni P, Lanti C, Gatti S, et al. High fat diet subverts hepatocellular iron uptake determining dysmetabolic iron overload. *Plos One* 2015; 10:e0116855.
 47. Orr JS, Kennedy A, Anderson-Baucum EK, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes* 2014; 63:421–32.
 48. Altamura S, Mudder K, Schlotterer A, et al. Iron aggravates hepatic insulin resistance in the absence of inflammation in a novel db/db mouse model with iron overload. *Mol Metab* 2021; 51:101235.
 49. Moreno-Navarrete JM, Novelle MG, Catalán V, et al. Insulin resistance modulates iron-related proteins in adipose tissue. *Diabetes Care* 2014; 37:1092–100.
 50. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2012; 122:3529–40.
 51. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. *Liver International* 2016; 36:1540–8.

52. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, 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.
53. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, hfe mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39:179–87.
54. Duane P, Raja KB, Simpson RJ, Peters TJ. Intestinal iron absorption in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992; 27:539–44.
55. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83:447–55.
56. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the bioiron society. *Blood* 2022; 139:3018–29.
57. Nos FC, Hernández G, Ferrer-Cortès X, et al. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: ferritin l gene and physiopathology behind the disease—report of new cases. *Int J Mol Sci* 2021; 22:5451.
58. Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997; 90:814–21.
59. Kannengiesser C, Jouanolle A-M, Hetet G, 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; 94:335–9.
60. Kato J, Fujikawa K, Kanda M, et al. A mutation, in the iron-responsive element of h ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 2001; 69:191–7.
61. Monfrini E, Pelucchi S, Hollmén M, et al. A form of inherited hyperferritinemia associated with bi-allelic pathogenic variants of stab1. *Am J Hum Genet* 2023; 110:1436–43.
62. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, et al. Hyperferritinemia—a clinical overview. *J Clin Med* 2021; 10:2008.
63. Fasano A, Colosimo C, Miyajima H, et al. Aceruloplasminemia: a novel mutation in a family with marked phenotypic variability. *Mov Disord* 2023; 23:751–5.
64. Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, et al. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019; 13:325.
65. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* 2018; 147:293–305.
66. Barton JC, Lee PL, West C, et al. Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases. *Am J Hematol* 2006; 81:760–7.
67. Lands R, Isang E. Secondary hemochromatosis due to chronic oral iron supplementation. *Case Rep Hematol* 2017; 2017:2494167.
68. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88:7–15.
69. Tantiworawit A, Charoenkwan P, Hantrakool S, et al. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: association with genotype and clinical risk factors. *Int J Hematol* 2016; 103:643–8.
70. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. a multicenter study of 117 cases. *Haematologica* 2004; 89:1179–86.
71. Chan LKL, Mak VWM, Chan SCH, et al. Liver complications of haemoglobin h disease in adults. *Br J Haematol* 2021; 192:171–8.
72. Moukhadder HM, Halawi R, Cappellini MD, et al. Hepatocellular carcinoma as an emerging morbidity in the thalassemia syndromes: a comprehensive review. *Cancer* 2017; 123:751–8.
73. Ghavamzadeh A, Mirzania M, Kamalian N, et al. Hepatic iron overload and fibrosis in patients with beta thalassemia major after hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015; 9:55–9.
74. Rostami T, Monzavi SM, Poustchi H, et al. Analysis of determinant factors of liver fibrosis progression in ex-thalassemic patients. *Int J Hematol* 2021; 113:145–57.
75. Guerra A, Parhiz H, Rivella S. Novel potential therapeutics to modify iron metabolism and red cell synthesis in diseases associated with defective erythropoiesis. *Haematologica* 2023; 108:2582–93.
76. Mantovani LF, Santos FPS, Perini GF, et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by t2* magnetic resonance (mri) in patients with myelodysplastic syndrome: a cross-sectional study. *Leuk Res* 2019; 76:53–7.
77. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981; 304:319–24.
78. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006; 81:858–63.

79. Carrilho P, Fidalgo P, Lima A, et al. Post-mortem liver and bone marrow iron quantification in haemodialysis patients: a prospective cohort study. *EBioMedicine* 2022;77:103921.
80. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:77–83.
81. Pinyopornpanish K, Tantiworawit A, Leerapun A, et al. Secondary iron overload and the liver: a comprehensive review. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11:932–41.
82. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. Kdoqi us commentary on the 2012 kdigo clinical practice guideline for the evaluation and management of ckd. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:713–35.
83. Saven A, Beutler E. Iron overload after prolonged intramuscular iron therapy. *N Engl J Med* 1989; 321:331–2.
84. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820:188–202.
85. European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022; 77:479–502.
86. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet* 2007; 370:1855–60.
87. Yamasato F, Daruich J. Hemochromatosis hereditaria. *ACTA Gastroenterol Latinoam* 2023; 53:113–25.
88. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014:210–5.
89. Deugnier Y, Morcet J, Lainé F, et al. Reduced phenotypic expression in genetic hemochromatosis with time: role of exposure to non-genetic modifiers. *J Hepatol* 2019; 70:118–25.
90. Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:193–7.
91. Mouliou DS. C-reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases* 2023; 11:132.
92. Bisaria S, Terrigno V, Hunter K, et al. Association of elevated levels of inflammatory marker high-sensitivity c-reactive protein and hypertension. *J Prim Care Community Health* 2020; 11:2150132720984426.
93. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358:221–30.
94. Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, et al. The natural history of serum iron indices for hfe c282y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2008; 135:1945–52.
95. Buzzetti E, Petta S, Manuguerra R, et al. Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019; 39:1325–34.
96. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011; 55:453–8.
97. Hamdi-Rozé H, Beaumont-Epinette M-P, Ben Ali Z, et al. Rare hfe variants are the most frequent cause of hemochromatosis in non-c282y homozygous patients with hemochromatosis. *Am J Hematol* 2016; 91:1202–5.
98. Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, et al. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: asian pacific association for the study of the liver. *Hepatol Int* 2023;17(3):522-41
99. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in c282y homozygous hfe hemochromatosis. *Liver Int* 2015; 35:1731–8.
100. Ong SY, Khoo T, Nicoll AJ, et al. Utility and limitations of hepascor and transient elastography to detect advanced hepatic fibrosis in hfe hemochromatosis. *Sci Rep* 2021; 11:14654.