

Hiperferritinemia y sospecha de sobrecarga de hierro en pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre los años 2010 a 2020

Hyperferritinemia and suspected iron overload in patients at the Pablo Tobón Uribe Hospital, between 2010 and 2020

Yeinis Paola Espinoza-Herrera¹ , Octavio G. Muñoz-Maya² ,
José Arnoby Chacón-Cardona³ 

Resumen

Introducción. El objetivo de esta investigación fue comparar el perfil bioquímico y clínico de los pacientes con hiperferritinemia secundaria a hemocromatosis hereditaria (HH), frente a aquellos con hiperferritinemia por causas sospechosas de sobrecarga de hierro (Fe) diferentes a la HH. **Metodología.** Se estudiaron 92 pacientes (61 hombres y 31 mujeres), remitidos tras la detección de valores de ferritina >300 µg/L en hombres y >200 µg/L en mujeres. En todos se analizaron datos demográficos generales, comorbilidades, motivo de remisión para estudios de hiperferritinemia, manifestaciones clínicas, antecedente familiar de HH y tratamiento recibido. Los resultados de las pruebas de laboratorio, imagenología, hallazgos histopatológicos y estudios genéticos, se describieron según la disponibilidad. **Resultados.** El 96,74 % de los pacientes fueron evaluados en consulta externa, 86,96 % procedían de Medellín o de otros municipios de Antioquia, Colombia. La edad promedio de los participantes fue de 52 años, la principal razón para ser derivados para estudios fue la elevación de los marcadores de Fe sérico, la causa más frecuente de hiperferritinemia fueron los diagnósticos diferentes a la HH (64,13 %) y entre quienes no tenían HH, la etiología metabólica fue la más común (59,32 %). Los pacientes con HH tuvieron niveles más elevados de ferritina y Fe sérico, mientras que en el grupo sin HH se presentaron mayores elevaciones en la saturación de transferrina, transferrina y transaminasas. En pacientes con sobrecarga de Fe, la mutación más frecuentemente encontrada fue la homocigota H63D (36,67 %). Finalmente, 93,94 % de los pacientes con HH recibieron tratamiento con flebotomías, mientras que los cambios en el estilo de vida fueron indicados en el 55,93 % de los pacientes sin HH. **Conclusiones.** La hiperferritinemia es una

¹ Médica, Residente de Medicina Interna, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: yeinis.7220138151@ucaldas.edu.co.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Especialista en Microbiología Médica, MSc en Salud Pública. Profesor, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatology 2023;4:60-74. <https://doi.org/10.52784/27112330.167>.

Recibido el 12 de julio de 2022; aceptado el 16 de agosto de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023®.

presentación clínica frecuente y es importante hacer un abordaje sistemático para identificar sus causas. Aunque la HH es una causa importante de elevación persistente de ferritina, en el enfoque de los pacientes con esta condición, se deben descartar etiologías más frecuentes como la hiperferritinemia de etiología metabólica.

Palabras clave: ferritina, sobrecarga de hierro, hemocromatosis, gen, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Abstract

Introduction. The aim of this investigation was to compare the biochemical and clinical profile of patients with secondary hyperferritinemia caused by hereditary hemochromatosis (HH), versus those with hyperferritinemia due to suspected causes of iron (Fe) overload other than HH. **Methodology.** A total of 92 patients (61 men and 31 women) referred after the detection of ferritin values $>300 \mu\text{g/L}$ in men and $>200 \mu\text{g/L}$ in women were studied. General demographic data, comorbidities, referral reasons for hyperferritinemia studies, clinical manifestations, family history of HH, and treatment received were analyzed in all patients. The results of laboratory tests, medical imaging, histopathological findings, and genetic studies were described based on availability. **Results.** Of all patients, 96.74% were evaluated as outpatients, 86,96% from the municipality of Medellín in Antioquia, Colombia. The average age of the participants was 52 years, the main reason for being referred for studies was the elevation of serum Fe markers, the most frequent cause of hyperferritinemia in the population studied were conditions other than HH (64.13%), and among those who did not have HH, the metabolic etiology was the most common cause (60%). Patients with HH had higher levels of ferritin and serum Fe, while in the group without HH there were greater elevations of transferrin saturation, transferrin and transaminases. In patients with iron overload, the most frequently found mutation was the homozygous H63D (36.67%). Finally, 93.94% of the patients with HH received phlebotomy treatment, while changes in lifestyle were indicated in 55.93% of patients without HH. **Conclusions.** Hyperferritinemia is a frequent clinical presentation and it is important to make a systematic approach to identify its causes. Although HH is an important cause of persistent ferritin elevation, in the approach to patients with this condition, more frequent etiologies such as hyperferritinemia of metabolic etiology should be ruled out.

Keywords: ferritin, iron overload, hemochromatosis, gene, non-alcoholic fatty liver disease.

Introducción

El hierro (Fe) es un elemento químico esencial para numerosas funciones básicas a nivel celular: transporte de oxígeno y dióxido de carbono, síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), respuesta inmune celular y producción de colágeno, entre otras [1-3]. Aunque el porcentaje de Fe que procede de la dieta es pequeño, la absorción de este metal está altamente regulada por procesos en los cuales participan diversas proteínas y células, no obs-

tante, carece de mecanismos activos para su excreción [4]. Una de las proteínas reguladoras del metabolismo del Fe es la ferritina, la cual se encarga del almacenamiento tisular de este elemento metálico, protegiendo así a las proteínas, lípidos y al ADN, de la toxicidad potencial del Fe [5,6]. La ferritina es el parámetro más solicitado en el estudio del metabolismo del Fe, y como solo una pequeña proporción de este elemento circula libre en la sangre, constituye un marcador indirecto de los depósitos corporales de Fe [7]. Sin

embargo, mientras que valores bajos de ferritina son una evidencia absoluta de deficiencia de Fe, los valores elevados de esta (hiperferritinemia), predicen la sobrecarga férrica con mucha menos precisión, pues la ferritina es, además, un reactante de fase aguda [7,8].

La hiperferritinemia es un motivo de consulta frecuente [9]. Entre 47.965 mediciones de ferritina realizadas en el Laboratorio Clínico Hematológico de la ciudad de Medellín, Colombia, se encontró hiperferritinemia en el 8,58 % de las muestras (4.092 pacientes) [10], porcentaje similar al 5,91 % encontrado en la población de raza blanca en el estudio norteamericano de población multiétnica HEIRS (del inglés, *Hemochromatosis and Iron Overload Screening*), el cual también reportó prevalencias de hiperferritinemia de hasta el 19 % en asiáticos [10,11]. Dever y colaboradores [12] por su parte, en un estudio cuyos resultados fueron publicados en el año 2010, reportaron los casos de 270 pacientes con hiperferritinemia, derivados a un hospital de referencia en un periodo de cinco años, para el estudio de sobrecarga de Fe, siendo el principal motivo para esa remisión, los marcadores de Fe sérico elevados [12]. Aunque con frecuencia se asume que la hiperferritinemia representa sobrecarga de Fe, estudios como el de Wong y Adams [13] demostraron que en 482 pacientes ambulatorios con ferritina >1.000 µg/L, solo 142 (29,46 %) tenían sobrecarga de Fe, definida por una concentración de Fe en el hígado >35 µmol/g. Sin embargo, descartar sobrecarga de Fe es fundamental en pacientes con hiperferritinemia, pues la acumulación excesiva de este metal en el cuerpo puede causar disfunción de varios órganos como hígado, corazón y páncreas, y eventualmente presentarse un diagnóstico tardío de enfermedades como la hemocromatosis hereditaria (HH), una de las principales causas de sobrecarga de Fe [14,15].

La HH es la enfermedad genética más frecuente en personas europeas de raza blanca, con una frecuencia de 7 % y prevalencia de 1 en 200 a 500 [16]. El diagnóstico de esta condición se realiza en un individuo con sobrecarga de Fe y mutaciones en el gen *HFE* (*Hereditary Fe*) homocigotas (C282Y/C282Y, H63D/H63D) o heterocigotas compuestas (C282Y/H63D). Por el contrario, se descarta el diagnóstico de HH en un individuo que no tenga sobrecarga de Fe y tampoco una mutación *HFE* (o una mutación familiar, en casos raros de HH no relacionada al gen *HFE*) [17]. En los casos de mutaciones bialélicas *HFE* sin sobrecarga de Fe, que para la mutación homocigota C282Y/C282Y se describen con una frecuencia del 30 %, no se hace diagnóstico definitivo de HH, pero se les informa a los pacientes sobre su genotipo y fenotipo, se hace seguimiento del caso y se interviene si desarrolla sobrecarga de Fe [17,18]. Es por esta razón que guías, como la de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, no recomiendan la tamización para mutaciones *HFE* y no-*HFE* en la población general [18,19]. En los casos de familiares de primer grado de un paciente con HH, sí se recomienda el estudio genético para HH, así como en los individuos con hiperferritinemia persistente y saturación de transferrina (SAT) elevada, en ausencia de causas más probables de sobrecarga de Fe [20,21].

El perfil clínico de los pacientes con HH sintomática incluye: fatiga, debilidad, letargia, disminución de la libido y artralgias, en un paciente generalmente de sexo masculino, entre la cuarta a quinta décadas de la vida. Los hallazgos al examen físico consisten en hiperpigmentación de la piel, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema e ictericia [22,23]. En cuanto al perfil bioquímico de la HH, una SAT >45 % y capacidad total de fijación al hie-



ro (CTFH) $<26 \mu\text{mol/L}$, identifican a los pacientes homocigotos para la mutación C282Y en el 98 % a 100 % de los casos con ese valor de SAT, y con sensibilidad y especificidad del 90 % con ese nivel de CTFH [20]. Valores normales de ferritina, definidos por el estudio HEIRS como $<200 \mu\text{g/L}$ en mujeres premenopáusicas y $<300 \mu\text{g/L}$ en hombres y mujeres posmenopáusicas, junto a SAT $<45 \%$, tienen por su parte un valor predictivo negativo del 97 % para sobrecarga de Fe [11,20]. Sin embargo, algunos pacientes con HH pueden cursar con SAT $<45 \%$, si el diagnóstico se realiza en las fases tempranas [19].

Para la HH se han descrito cuatro estadios clínicos: un estadio 0 de predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin anomalías clínicas ni bioquímicas; estadios 1 y 2 con evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe, sin manifestaciones clínicas (en el 1 con elevación de SAT y en el 2 con hiperferritinemia); y finalmente, los estadios 3 y 4, en los cuales además de la evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe y de la presencia de las mutaciones *HFE*, hay expresión clínica de la enfermedad, con síntomas como astenia y dolor articular en el estadio 3, y con enfermedades derivadas de la acumulación de Fe, tales como cirrosis, cardiopatía, diabetes y hepatocarcinoma en el estadio 4 [16,23,24]. Adams y colaboradores [25] reportaron una menor supervivencia de pacientes con HH e hiperferritinemia, así como en aquellos con mayores niveles de SAT, y compromiso hepático y cardíaco por la enfermedad. Otros estudios han descrito, además, mayor deterioro de la calidad de vida en pacientes con HH y ferritina elevada, lo cual señala la importancia del diagnóstico temprano de esta entidad [26].

Para efectos pronósticos y de tratamiento está indicado evaluar la presencia de cirrosis o de fibrosis hepática, en casos de HH ligada o no al gen *HFE*, con un valor

de ferritina $>1.000 \mu\text{g/L}$ o ante elevación de aminotransferasas [17-20,26]. En estos casos, la biopsia hepática es la prueba de elección [19,20]; sin embargo, por su carácter invasivo, las guías existentes apoyan el uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) no solo para evaluar los depósitos de Fe en el hígado, sino también para verificar la respuesta a la terapia de quelación, con rendimientos diagnósticos que varían ampliamente, ante la ausencia de protocolos estandarizados para la realización de este examen [20,27]. Finalmente, la terapia en los pacientes con HH tiene dos pilares: eliminar el exceso de Fe, y tratar y prevenir las enfermedades asociadas [28]. Desde sus primeras descripciones por Davis y Arrowsmith en el año 1950, la flebotomía terapéutica continúa siendo la primera línea de tratamiento para eliminar el Fe en todos los casos de sobrecarga de este metal, siempre que el paciente no presente anemia o falla cardíaca graves, ni tampoco inestabilidad hemodinámica [20,21,29]. La administración de quelantes del Fe como el deferasirox, la deferoxamina o la deferiprona, así como el procedimiento de eritrocitaféresis, son opciones en los casos raros en donde el paciente no tolere las flebotomías [20,28]. En un análisis retrospectivo de 106 pacientes con hemocromatosis causada por la mutación C282Y, quienes además tenían fibrosis severa o cirrosis, Bardou-Jacquet y colaboradores [29] demostraron que, tras un promedio de 9,5 años de tratamiento, el estadio de fibrosis mejoró en el 41,5 % de los pacientes, lo cual se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer hepático (HR=0,081; 0,011-0,623). Así mismo, es importante tratar otros factores que pueden contribuir a la sobrecarga de Fe, tales como el consumo excesivo de alcohol, la administración de fármacos hepatotóxicos, infecciones asociadas por virus hepatotropos, y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) [28,29].

Teniendo en cuenta lo anterior, el principal objetivo de este estudio fue comparar el perfil bioquímico y clínico de los pacientes con hiperferritinemia secundaria a HH, frente a aquellos con hiperferritinemia por causas sospechosas de sobrecarga de Fe diferentes a la HH, en pacientes ingresados al Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de Medellín, Colombia, entre enero de 2010 a enero de 2020. Además, se establecieron como algunos de los objetivos secundarios de la investigación: determinar la frecuencia de las mutaciones encontradas en los pacientes con HH a quienes se les hicieron estudios genéticos, describir el tratamiento que recibieron los pacientes incluidos en el estudio, y determinar cuáles fueron los diagnósticos más frecuentes en el grupo de pacientes sin HH.

Metodología

Obtención de datos

Los registros de los pacientes remitidos al HPTU por hiperferritinemia, fueron revisados retrospectivamente durante el periodo de 2010 a 2020. Los datos fueron extraídos de las historias clínicas del HPTU, previa solicitud al Departamento de Informática en Salud de dicho hospital. Se realizó la búsqueda de los registros clínicos con el código de diagnóstico principal E-831 (trastornos del metabolismo del hierro), desde enero de 2010 hasta enero de 2020, en pacientes de cualquier sexo y procedencia, con edad ≥ 18 años. La información fue almacenada en una base de datos en Excel, con estratificación de los pacientes con y sin HH.

Criterios de selección

Se encontraron 446 registros clínicos con el código de diagnóstico principal (E-831), de los cuales 298 correspondieron a registros clínicos repetidos, dos pacientes se excluyeron porque la hiperferritinemia se documentó antes de 2010, y otros tres pacien-

tes tampoco fueron incluidos por registros clínicos incompletos. El criterio de inclusión para hiperferritinemia fue un valor de ferritina $>200 \mu\text{g/L}$ en mujeres, y $>300 \mu\text{g/L}$ en hombres. Finalmente, se excluyeron los registros clínicos de 42 pacientes, quienes no tenían diagnóstico final de la causa de la hiperferritinemia. Un total de 92 pacientes fueron incluidos en el análisis del estudio.

Variables

De los expedientes clínicos se obtuvieron las siguientes variables: datos demográficos generales, enfermedades asociadas, motivo de remisión para estudios de hiperferritinemia, manifestaciones clínicas, antecedente familiar de HH, resultados de pruebas de laboratorio, imagenología, hallazgos histopatológicos y tratamiento. Las pruebas de laboratorio, imágenes y estudios genéticos se describieron según la disponibilidad.

Los pacientes fueron estratificados en dos grupos, según el diagnóstico final consignado en la historia clínica por el especialista tratante: con HH y sin HH, y se comparó el perfil bioquímico y clínico entre ellos.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias o proporciones y se compararon mediante test de chi cuadrado o test de Fisher, según correspondiera. Para las variables numéricas discretas y continuas, se expresaron de acuerdo a su distribución como medias (desvío estándar) o medianas (rango intercuartil), y se compararon mediante las pruebas de *t* de Student o la de U Mann-Whitney, según correspondía. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HPTU y de la Universidad



de Caldas, y se ajustó a la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Resultados

Un total de 92 pacientes fueron evaluados por hiperferritinemia durante el periodo del estudio: 61 (66,30 %) hombres y 31 (33,69 %) mujeres, 96,74 % en el servicio de consulta externa. De los pacientes, 50 (54,35 %) eran procedentes de Medellín y 42 (45,65 %) de otros municipios de Colombia. La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 52 años (18 a 72 años), y el 44,56 % de ellos tenían edades entre los 45 a 60 años (**tabla 1**). Las razones de remisión para estudios de hiperferritinemia fueron: elevación de los marcadores de Fe sérico en 45 pacientes (48,91 %), historia conocida de HH en 20 (21,74 %), antecedente familiar de HH en 2 casos

(2,17 %), y hallazgo casual de hiperferritinemia en 25 (27,17 %) (**figura 1**). La mayoría (64,13 %) de los pacientes del estudio no tenía diagnóstico de HH, y en este grupo el diagnóstico más frecuente fue la hiperferritinemia de etiología metabólica (**figura 2**). La HH fue diagnosticada en 33 de los 92 pacientes (35,87 %), que incluyeron 7 mujeres y 26 hombres, con edad promedio de 52 y 56 años, respectivamente. De este grupo, 17 (51,51 %) fueron derivados para estudios por historia conocida de HH, mientras que el principal motivo de remisión en los casos en que se definió que el incremento de la ferritina era de etiología metabólica, fueron los marcadores de Fe sérico elevados (57,14 %). Entre los 20 pacientes derivados para estudios por hiperferritinemia e historia conocida de HH, se encontró que en tres de ellos el diagnóstico de HH se había hecho erróneamente, mientras que en los dos casos con hiperferritinemia y antecedente familiar de HH, se confirmó este diagnóstico.

Tabla 1. Edad, procedencia e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con hiperferritinemia (n=92).

Variables		Con HH (n)	Sin HH (n)	Valor p
Grupos de edad (años)	<45	11	15	0,562
	45 a 60	15	26	
	>60	7	18	
	Total	33	59	
Procedencia	Fuera de Medellín	16	26	0,425
	Medellín	17	33	
	Total	33	59	
IMC (kg/m ²)	Sin dato	20	39	0,045 Fisher
	Obeso	0	5	
	Normal	7	3	
	Sobrepeso	6	12	
	Total	33	59	

HH: hemocromatosis hereditaria.

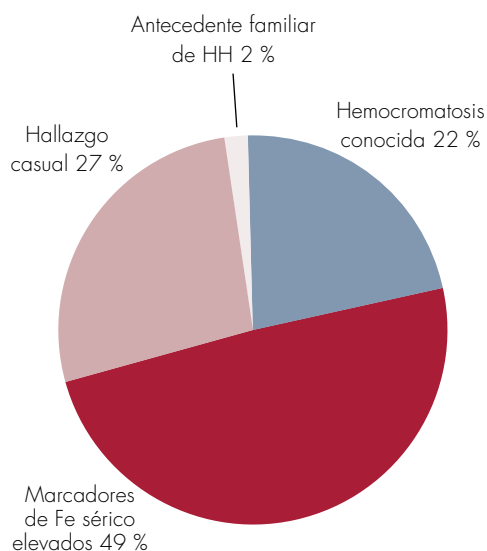


Figura 1. Motivos de remisión para estudios de hiperferritinemia (n=92). Fe: hierro; HH: hemocromatosis hereditaria.

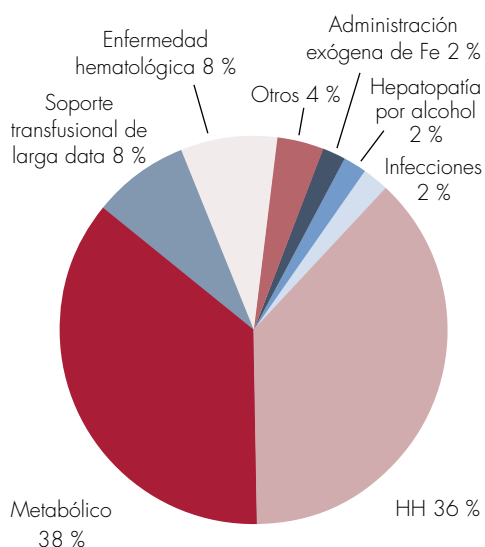


Figura 2. Diagnósticos de los pacientes referidos por hiperferritinemia (n=92). Fe: hierro, HH: hemocromatosis hereditaria.

Manifestaciones clínicas

La mayoría (59,78 %) de los pacientes eran asintomáticos, y fue mayor el porcentaje de los pacientes que en el grupo con HH manifestaron algún síntoma, que en el grupo sin este diagnóstico (51,51 % frente a 33,89 %). Las artralgias fueron el síntoma más frecuente en los pacientes con HH (47,06 %), mientras que los síntomas inespecíficos como tos, insomnio, palpitaciones, lumbalgia y disestesias predominaron en el grupo de pacientes sin HH (35 %). Cuatro pacientes en el grupo con HH presentaron astenia y adinamia, y cinco pacientes en el grupo sin HH presentaron también estos síntomas. Ningún paciente con HH manifestó dolor abdominal, mientras que en los pacientes sin HH la frecuencia de este síntoma fue del 15 %; además, en este grupo no se presentó hiperpigmentación de la piel ni disminución de la libido, a diferencia de los que tenían HH, quienes presentaron cada uno de estos síntomas

con una frecuencia de 50 % y 5,88 %, respectivamente (figura 3).

De manera similar, la mayoría (82,61 %) de los pacientes del estudio no tenían hallazgos anormales al examen físico, y la proporción de pacientes que tenía alguna anomalía al examinarlos fue similar tanto en el grupo con HH, como en el grupo sin HH (18,18 % y 16,95 %, respectivamente). La hepatomegalia fue la anomalía más común en el grupo sin HH (50 %), mientras que en los pacientes con HH fue del 16,67 % (figura 3). Finalmente, los pacientes sin HH tuvieron una mayor frecuencia de sobrepeso que los pacientes con HH (60 % frente a 46,15 %, respectivamente), y este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,045$) (tabla 1).

Antecedentes personales

En contraste con las manifestaciones clínicas, la mayoría (88,04 %) de los pacientes

incluidos en el estudio tenía por lo menos un antecedente personal patológico, con una frecuencia muy similar en ambos grupos (87,88 % en los pacientes con HH y 88,13 % en aquellos sin HH). El 28,39 % de los pacientes tenía varias enfermedades asociadas como antecedente personal. La combinación de hipertensión arterial (HTA), hipotiroidismo y dislipidemia fue la más frecuente, presentándose en el 10,34 % de los pacientes con HH y en el 3,85 % de aquellos sin HH. Las asociaciones tanto de HTA, diabetes mellitus (DM) y dislipidemia, como de enfermedad renal crónica (ERC) e HTA, estuvieron presentes cada una en el 9,61 % de los pacientes sin HH, mientras que ningún paciente con HH presentó estas dos combinaciones como antecedente personal. La HTA fue el antecedente más frecuente tanto en el grupo de pacientes con HH, como en aquellos sin HH, presentándose en el 34,48 % de los pacientes con HH y hasta en el 50 % de los pacientes sin HH. Finalmente, un mayor porcentaje de pacientes con HH presentaron hipotiroidismo o DM como antecedentes únicos (27,59 % y 13,79 %, respectivamente), mientras que 11,59 % de los pacientes sin HH tenían historia o de hipotiroidismo o de DM. En contraste, fue más frecuente encontrar dislipidemia en el grupo de pacientes sin HH (30,77 %), frente al 20,69 % de los pacientes que tenían este diagnóstico como antecedente en el grupo con HH (figura 4).

Pruebas de laboratorio

En cuanto a las pruebas de laboratorio, los pacientes con HH tuvieron en promedio valores más elevados de ferritina sérica en comparación con los pacientes sin HH (737 µg/L frente a 628,9 µg/L), así como de Fe sérico (144,8 µg/dL frente a 115,5 µg/dL) y de triglicéridos (184 mg/dL frente a 136 mg/dL). A medida que aumentaba el valor de ferritina, era más probable el diagnóstico de HH (tabla 2). Los pacien-

tes sin HH tuvieron por su parte valores más elevados tanto de SAT (54 % frente a 50 %) como de transferrina (257 mg/L frente a 188 mg/L), aspartato aminotransferasa (30 U/L frente a 25 U/L), alanina aminotransferasa (38,5 U/L frente a 27,5 U/L) y colesterol total (197 mg/dL frente a 187 mg/dL). Los valores de los niveles de hormona estimulante de la tiroides, glucosa sérica, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa y proteína C reactiva, fueron similares en ambos grupos. Ninguna de las asociaciones anteriores fue estadísticamente significativa (tabla 3).

Imágenes

La RMN se realizó en el 50 % de los pacientes, evidenciando sobrecarga de Fe en el 84,21 % de los pacientes con HH y en el 51,85 % de los pacientes sin HH. Al 58,67 % de los pacientes se le realizó ultrasonografía (USG) abdominal o tomografía computarizada (TC) de abdomen, evidenciando esteatosis hepática en el 66,67 % de los pacientes con hiperferritinemia secundaria a causas diferentes a HH. En contraste, solo el 22,22 % de los pacientes con HH a quienes se les hizo alguno de estos dos exámenes, presentó hallazgos de infiltración grasa.

Pruebas genéticas

Se realizaron 51 pruebas genéticas con resultado confirmatorio para HH en el 58,82 % de los casos. La mutación más frecuentemente encontrada fue la homocigota H63D (36,67 %), seguida por la homocigota C282Y (30 %) y la heterocigota C282Y/H63D (23,33 %). Un paciente presentó la mutación heterocigota C282Y, otro la heterocigota H63D, y un caso fue positivo para la mutación heterocigota S65C. En estos tres pacientes se evidenció sobrecarga de Fe en la RMN, sin esteatosis en la USG, con valores de ferritina de 1.500 µg/L, 722,6 µg/L y 536 µg/L,

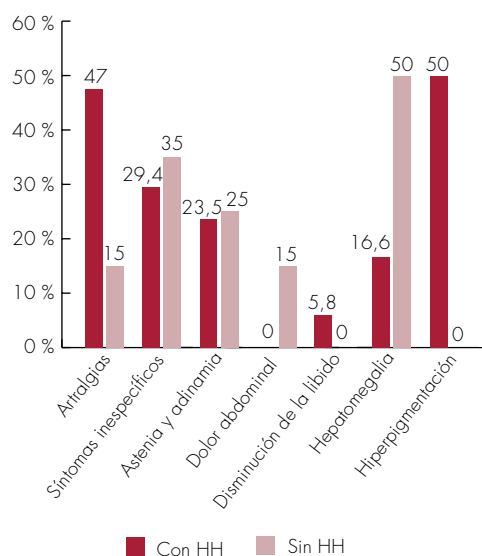


Figura 3. Manifestaciones clínicas en los pacientes referidos por hiperferritinemia (n=37). HH: hemocromatosis hereditaria.

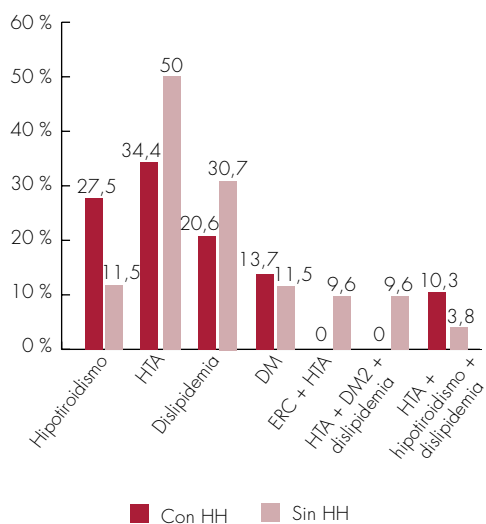


Figura 4. Antecedentes personales en los pacientes referidos por hiperferritinemia (n=81). HH: hemocromatosis hereditaria; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica.

respectivamente. Finalmente, a tres pacientes se les había confirmado el diagnóstico de HH cuando fueron derivados al HPTU por hiperferritinemia, y no se registró en la historia clínica el resultado de los estudios genéticos realizados en estos casos y estas pruebas no fueron repetidas como parte del estudio por elevación de ferritina.

Histopatología

A 17 pacientes se les realizó biopsia hepática, evidenciando sobrecarga de Fe en el 76,47 % de los casos. La mayoría

(61,54%) de estos pacientes con sobrecarga de Fe en la biopsia no fueron diagnosticados con HH. A 35,29 % de los pacientes con depósito histológico de Fe se le realizó además RMN, evidenciando también sobrecarga de Fe en el 66,67 % de los casos.

Otros diagnósticos

La hiperferritinemia de origen metabólico fue el diagnóstico más frecuente (59,32 %) en la población de pacientes sin HH, seguida por el soporte transfusional de larga

Tabla 2. Niveles de ferritina sérica en pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH) (n=24).

	Niveles de ferritina sérica (µg/L)			
	300-400	401-500	501-600	601-1.000
HH, n (%)	4 (12,12)	4 (12,12)	6 (18,18)	10 (30,30)

Tabla 3. Resultados de los exámenes de laboratorio en los pacientes derivados con hiperferritinemia.

Prueba	HH, mediana (RIC)	Sin HH, mediana (RIC)	Valor p
Ferritina (µg/L)	737,0 (493,0-1049,0) n=33	628,9 (455,0-863,0) n=59	0,5178
Hierro sérico (µg/dl)	144,8 (105,0-178,0) n=19	115,5 (85,5-165,5) n=24	0,2404
TSH (mU/L)	1,93 (1,54-3,14) n=25	2,1 (1,27-3,26) n=35	0,9164
Glucosa (mg/dl)	92,0 (87,0-108,0) n=23	93,0 (86,0-102,0) n=38	0,9347
SAT (%)	50,0 (39,0-57,5) n=24	54,0 (37,0-64,0) n=47	0,4960
Transferrina (mg/L)	188,0 (164,0-224,0) n=13	257,0 (206,0-273,0) n=14	0,0019
AST (U/L)	25,0 (20,8-39,0) n=31	30,0 (20,0-39,0) n=54	0,4483
ALT (U/L)	27,5 (21,0-43,0) n=30	38,5 (22,0-54,0) n=54	0,2177
BT (U/L)	0,71 (0,65-1,20) n=26	0,78 (0,57-1,13) n=42	0,4954
BD (U/L)	0,34 (0,16-0,40) n=20	0,30 (0,20-0,45) n=36	0,6258
FA (U/L)	87,5 (64,5-121,0) n=28	83,0 (62,0-110,0) n=46	0,6397
GGT (U/L)	39,0 (32,0-83,0) n=19	41,0 (22,5-100,2) n=40	0,7641
TG (mg/dl)	184,0 (141,5-213,0) n=20	136,0 (105,5-183,0) n=42	0,0651
CT (mg/dl)	187,0 (163,0-218,0) n=23	197,0 (151,0-247,0) n=43	0,6913
PCR (mg/dl)	0,15 (0,03-2,20) n=6	0,36 (0,13-1,30) n=16	0,0896

HH: hemocromatosis hereditaria; RIC: rango intercuartil; TSH: hormona estimulante de la tiroides; SAT: saturación de transferrina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transferasa; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; PCR: proteína C reactiva.

data y diferentes enfermedades hematológicas (11,86 % cada una).

Tratamiento

El 93,94 % de los pacientes con HH fueron manejados con flebotomías, y en un caso con deferasirox. Solo un paciente con HH fue dejado bajo observación. Este paciente tenía una SAT de 50,8 %. En el grupo de pacientes con diagnósticos diferentes a HH como causa de la hiperferritinemia, el 6,78 % requirieron también manejo con flebotomías. Los cambios en el estilo de vida, por su parte, en algunos casos asociados a estatinas, a vitamina E o flebotomías, fueron el tratamiento más frecuentemente indicado (55,93 %) a los pacientes sin HH (figura 5).

Discusión

La hiperferritinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica, el cual en muchas ocasiones plantea la posibilidad de sobrecarga de Fe. Sin embargo, la naturaleza inespecífica de la ferritina sérica, sumado a la resistencia de muchos profesionales médicos de someter a los pacientes a una serie de estudios e incluso a procedimientos invasivos para aclarar la etiología de esta, puede conducir a no hacer un diagnóstico temprano de enfermedades como la HH [30]. Una guía para orientar al clínico en el enfoque de pacientes con hiperferritinemia persistente, es proceder con la medición de SAT; si esta es mayor a 45 %, solicitar estudios para mutaciones asociadas

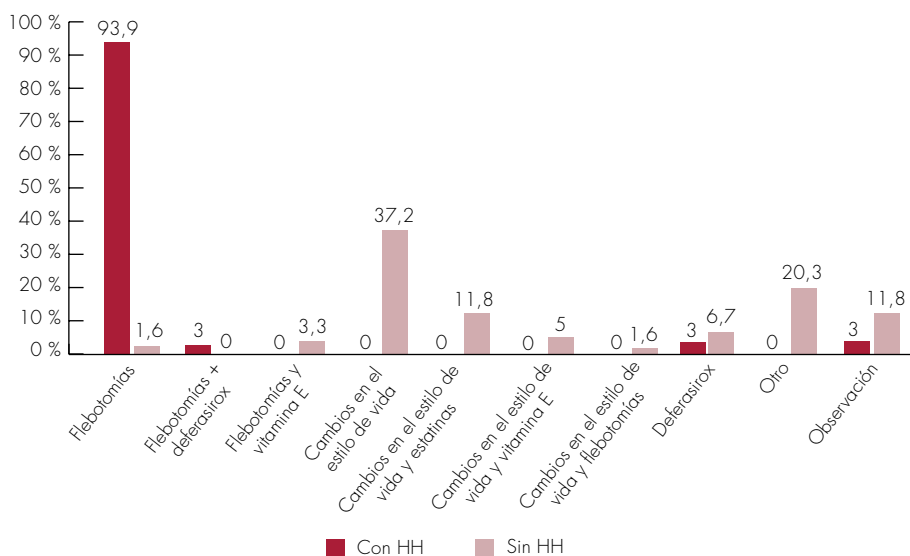


Figura 5. Tratamiento indicado en los pacientes con hiperferritinemia (n=92).

al gen *HFE*, y si estas mutaciones no están presentes, a continuación se debe solicitar una RMN con protocolo para sobrecarga de Fe o una biopsia hepática en búsqueda de depósitos de Fe [31]. En el presente estudio, no a todos los pacientes se les midió la SAT, al 21,74 % de quienes tenían SAT >45 % no se les pidieron estudios genéticos para la mutación *HFE* y en tres de estos casos, negativos para la mutación *HFE*, no se realizó ni biopsia hepática ni RMN. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que pese a haber sido solicitados, algunos de estos estudios pudieron no haber sido realizados a los pacientes por diferentes razones, una de las cuales podría ser la no autorización por parte de la entidad prestadora de salud del paciente.

La HH es uno de los trastornos por sobrecarga de Fe mejor descritos y es reconocida como una de las enfermedades de transmisión autosómica recesiva más comunes en Europa [7]. Carvajal-Carmona y colaboradores [32] plantean un aporte europeo en el origen de ciertas comunida-

des de Antioquia (noroeste de Colombia). Ante esto, algunos autores han sugerido, que una de cada 140.000 personas de dicha región, sería homocigota para la mutación C282Y, que una de cada 192 sería heterocigota para esta misma mutación y que una de cada 34 personas podría ser homocigota para la mutación H63D [33]. El 86,96 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían como lugar de procedencia Medellín o algún otro municipio de Antioquia, lo cual podría explicar en parte, que hasta el 35,87 % de los pacientes derivados para estudios por hiperferritinemia fueran diagnosticados con HH (tabla 1). Sin embargo, se desconoce el resultado del estudio genético en tres de los pacientes incluidos en el estudio a quienes se les hizo diagnóstico de HH, mientras que otros tres pacientes con mutaciones no diagnósticas de HH (heterocigota C282Y, heterocigota H63D y heterocigota S65C) no fueron llevados a biopsia hepática, con el propósito de descartar sobrecarga secundaria de Fe. A propósito de esto, Chérifane y colaboradores [34], publicaron en el año 2013 los

resultados de una investigación en donde hasta al 53 % de los pacientes con mutaciones no diagnósticas de HH, se les había diagnosticado esta enfermedad, teniendo incluso al menos un factor de riesgo claro de sobrecarga secundaria de Fe. En dos tercios de los casos, el diagnóstico erróneo fue realizado por un médico no especialista. Lo anterior, resalta la importancia de publicaciones como esta, en donde a través de un tema como la hiperferritinemia, que por su elevada frecuencia de presentación puede generar interés por la comunidad médica, se introduce al lector a una enfermedad rara, como es la HH, invitándolo de alguna manera a tener presente en qué casos puntuales debe sospecharse esta entidad y a solicitar los exámenes confirmatorios, más aún, teniendo en cuenta que en muchos lugares del país no es fácil el acceso a una evaluación oportuna por un especialista en Hepatología.

En cuanto al perfil clínico de los pacientes con hiperferritinemia incluidos en el estudio, similar a lo reportado en estudios como el de Dever y colaboradores [12], las artralgas fueron un síntoma importante en los pacientes con HH, así como la disminución de la libido y el hallazgo de hiperpigmentación en cuello y cara, mientras que los síntomas inespecíficos, el dolor abdominal y la hepatomegalia, predominaron en el grupo sin HH (**figura 3**). Es importante destacar que más pacientes en el grupo sin HH presentaron sobrepeso y que este resultado fue estadísticamente significativo, lo cual podría ser explicado porque la hiperferritinemia de etiología metabólica fue el diagnóstico más frecuente en el grupo sin HH, e incluso en la totalidad de los pacientes incluidos en el presente estudio (**figura 2**). La EHGNA fue diagnosticada en 294 pacientes que consultaron al servicio de Hepatología del HPTU entre los años 2006 a 2011. El índice de masa corporal promedio de este grupo de pacientes fue de 28,7 kg/m²; 52,3 % de los

pacientes tenían sobrepeso, 18,1 % obesidad grado I, 8,3 % obesidad grado II y 3,2 % obesidad mórbida [35]. La EHGNA es un problema importante de salud pública, se observa en todo el mundo y es el trastorno hepático más común en los países industrializados occidentales, donde sus principales factores de riesgo (obesidad central, DM tipo 2, dislipidemia y síndrome metabólico) son frecuentes [36,37]. El 51,46 % de los pacientes incluidos en el presente estudio tenían antecedente personal de dislipidemia y 25,38 % de DM (**figura 4**). Teniendo en cuenta lo anterior, no sorprende que precisamente la EHGNA haya sido la principal etiología de la hiperferritinemia en los pacientes incluidos en el presente estudio, lo cual destaca una vez más, la importancia de la promoción de hábitos de vida saludables en la población general. En cuanto a la explicación fisiopatológica del fenómeno, la hiperferritinemia en la EHGNA parece estar relacionada principalmente con la inflamación, que en algunos casos, puede conducir a una leve acumulación de Fe hepático [38]. El estrés oxidativo causado por el Fe también ha sido propuesto como uno de los mecanismos responsables del desarrollo de esteatosis y fibrosis en la EHGNA [15].

Haciendo referencia al perfil bioquímico de los pacientes con hiperferritinemia, Dever y colaboradores [12] encontraron valores más altos de ferritina sérica y de SAT en pacientes con HH que en aquellos con hiperferritinemia secundaria tanto a infección por virus de la hepatitis C como a EHGNA. Wong y colaboradores [13], por su parte, describieron mayor frecuencia de HH a medida que aumentaban tanto los valores de ferritina como los de SAT, especialmente en el grupo de pacientes con ferritina >1.000 µg/L y SAT >50 % [13]. En nuestro estudio, aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes con HH también presentaron un valor promedio de ferritina sérica más elevado que los

pacientes sin HH, y de igual forma fue más frecuente encontrar un diagnóstico de HH a medida que aumentaba el nivel de ferritina, principalmente en el grupo con valores entre 601 µg/L a 1.000 µg/L (tablas 2 y 3). En los pacientes con HH, la mutación homocigota C282Y fue más frecuente que la heterocigota C282Y/H63D. Lo anterior está en concordancia con estudios como el de Dever y colaboradores [12], en el cual el porcentaje de pacientes con HH homocigotos para la mutación C282Y fue del 79 %.

El presente estudio tiene limitaciones por su carácter retrospectivo, entre estas la dificultad para conseguir la totalidad de los datos de los pacientes, en ocasiones por el diligenciamiento incompleto de algunas de las historias clínicas y en otros casos porque por diferentes razones, algunos exámenes no fueron realizados a todos los pacientes. Con base en la revisión de las historias clínicas, registramos una condición que se presume como la única causa de la hiperferritinemia de los pacientes. Lo anterior tiene sus propios sesgos, pues es difícil asignar un solo diagnóstico a una condición que puede ser de etiología multifactorial. Finalmente, los pacientes del estudio proceden solo de una institución, que es uno de los sitios de referencia en Colombia en el área de Hepatología, lo cual puede no reflejar las enfermedades o condiciones que podrían ser más frecuentes como causa de hiperferritinemia en la práctica médica general.

En resumen, la hiperferritinemia es una presentación clínica frecuente, y es importante hacer un abordaje sistemático para identificar las causas. Aunque la HH es una causa importante de hiperferritinemia, en el enfoque de los pacientes con esta condición se deben excluir etiologías más frecuentes como la EHGNA. Finalmente, nuestros resultados sirven como punto de partida para la realización de estudios

descriptivos sobre la caracterización de los pacientes con HH en nuestra institución, con el propósito de aportar a la detección de un mayor número de casos de esta enfermedad de manera temprana o en fases preclínicas, y así mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Agradecimientos

Al Doctor Mario Santacoloma Osorio y a la Doctora Daniela Cáceres Escobar, por la revisión crítica del artículo.

Referencias

1. Dunn LL, Suryo-Rahmanto Y, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007;17:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.12.003>.
2. Conde-Diez S, de Las Cuevas-Allende R, Conde-García E. Current status of iron metabolism: Clinical and therapeutic implications. *Med Clin (Barc)* 2017;148:218-224. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.047>.
3. Espinoza-Herrera Y, Restrepo-Gutiérrez J. Hemocromatosis hereditaria. Texto de Medicina Interna. 2da ed. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. Universidad del Cauca: Ed. Gamar Editores; 2021. p. 3935-3940.
4. Mesa-Latorre JM, García-Díaz JD, Corps-Fernández D, Valbuena-Parra AR. Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. *Medicine* 2016;12:1094-1106. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.027>.
5. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181:331-340. <https://doi.org/10.1111/bjh.15166>.
6. Carrillo-Esper R, Peña-Pérez C, Zepeda-Mendoza A, Mesa-Márquez J, Neri-Maldonado R, Mesa-Ayala C. Ferritina y síndrome hiperferritínico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter In* 2015;29:157-166.



7. **Altés A, Pérez-Lucena MJ, Bruguera M.** Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. *Med Clin* 2014;142:412-417. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.06.010>.
8. **Beaton MD, Adams PC.** Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol* 2012;11:294-300.
9. **Bardou-Jacquet E, Hamdi-Roze H, Paisant A, Decraecker M, Bourlière M, Ganne-Carrié N, et al.** Non-invasive diagnosis and follow-up of hyperferritinaemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101762. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101762>.
10. **Campuzano-Maya G.** Estudio del paciente con hiperferritinemia. *Med Lab* 2017;23:411-442. <https://doi.org/10.36384/01232576.19>.
11. **Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al.** Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041534>.
12. **Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV.** Phenotypic characteristics and diagnoses of patients referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci* 2010;55:803-807. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1080-1>.
13. **Wong K, Adams PC.** The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol* 2006;20:467-470. <https://doi.org/10.1155/2006/357340>.
14. **Beutler E.** Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006;57:331-347. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131310>.
15. **Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB.** How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med* 2016;33:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.05.014>.
16. **Murillo-Godínez G.** Hemocromatosis. *Med Int Mex* 2019;35:896-905. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90378>
17. **Bacon B, Pradyumna P, Mentzer W, Lindor K, Tirnauer J, L. K.** Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Massachusetts, USA: UpToDate; 2022. Acceso 22 de abril de 2022. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hereditary-hemochromatosis>.
18. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>.
19. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>.
20. **Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V.** ACG Clinical Guideline: Hereditary hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315>.
21. **Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olsson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ.** Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sang* 2020;115:255-262. <https://doi.org/10.1111/vox.12896>.
22. **Santacoloma M, Gutiérrez-Londoño H, Limas LM.** Hemocromatosis hereditaria: Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol* 2010;25:198-203.
23. **Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y.** Haemochromatosis. *Lancet* 2016;388:706-716. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01315-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01315-x).
24. **Deugnier Y, Brissot P, Loréal O.** Iron and the liver: Update 2008. *J Hepatol* 2008;48:S113. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.014>.
25. **Adams PC, Barton JC, Guo H, Alter D, Speechley M.** Serum ferritin is a biomarker for liver mortality in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Ann Hepatol* 2015;14:348-353.
26. **Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O.** Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.16>.
27. **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. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.027>.

28. Bacon BR, Phatak P, Means RT, Tirnauer JS. Management and prognosis of hereditary hemochromatosis. Massachusetts, USA: UpToDate; 2022. Acceso 25 de abril de 2022. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-hereditary-hemochromatosis>.
29. Bardou-Jacquet E, Morandea E, Anderson GJ, Ramm GA, Ramm LE, Morcet J, et al. Regression of fibrosis stage with treatment reduces long-term risk of liver cancer in patients with hemochromatosis caused by mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1851-1857. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.010>.
30. Olynyk JK, Gan E, Tan T. Predicting iron overload in hyperferritinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:359-362. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.010>.
31. Ruefer A, Bapst C, Benz R, Bremerich J, Cantoni N, Infanti L, et al. Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14550. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14550>.
32. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al. Strong Amerind/white sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet* 2000;67:1287-1295. [https://doi.org/10.1016/s0002-9297\(07\)62956-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9297(07)62956-5).
33. Avila-Gomez IC, Latorre-Sierra G, Restrepo-Gutierrez JC, Correa-Arango G, Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. Analysis of the HFE gene (H63D and C282Y) mutations in patients with iron overload, family members and controls from Antioquia, Northwest Colombia. *Clin Genet* 2008;73:92-93. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00919.x>.
34. Cherfane CE, Hollenbeck RD, Go J, Brown KE. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *Am J Med* 2013;126:1010-1015. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.013>.
35. Vanegas R CM, Restrepo R C, Vargas G N, Marín C AE, Martínez S LM, Yepes D CE, et al. Caracterización de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólica en un hospital de alta complejidad, Colombia 2013. *Rev Colomb Gastroenterol* 2014;29:342-346.
36. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524-530.e521. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.020>.
37. Sheth S, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Massachusetts, USA: UpToDate. Acceso 07 de mayo de 2022. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-adults>.
38. Moris W, Verhaegh P, Jonkers D, Deursen CV, Koek G. Hyperferritinemia in nonalcoholic fatty liver disease: Iron accumulation or inflammation? *Semin Liver Dis* 2019;39:476-482. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693114>.

