

Diagnóstico molecular de hiperferritinemia: hemocromatosis, hiperferritinemias metabólicas y más allá

Mayka Sánchez

Departamento de Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación Iron Metabolism: Regulation and Diseases, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès; BloodGenetics S.L. Diagnostics in Inherited Blood Diseases, Esplugues de Llobregat. Barcelona, España

Introducción

La hiperferritinemia es un hallazgo de laboratorio común y se define como una elevación anormal de los niveles de ferritina en sangre que puede deberse a diversas causas, tanto genéticas como adquiridas. Los valores normales de ferritina sérica son de 30 a 300 µg/l en hombres adultos y de 15 a 200 µg/l en mujeres adultas¹. La hemocromatosis (HC), una condición genética asociada con sobrecarga de hierro, otras hiperferritinemias hereditarias, las hiperferritinemias metabólicas y las hiperferritinemias debidas a disfunción hepática, son causas importantes de hiperferritinemia. A continuación se aborda el diagnóstico molecular de estas condiciones, incluidas las hiperferritinemias hereditarias menos conocidas, como el síndrome de hiperferritinemia con cataratas (HHCS, *hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome*) y la hiperferritinemia asociada con mutaciones en el gen *STAB1*².

Definición de hemocromatosis

La HC es una enfermedad genética caracterizada por una absorción excesiva de hierro en el intestino, lo que provoca una acumulación progresiva de este metal en diversos órganos, como el hígado, el corazón, el páncreas y las articulaciones. Esta acumulación puede llevar a complicaciones clínicas graves, como cirrosis hepática, diabetes, cardiomiopatía y artropatía.

El término «hemocromatosis» debe usarse exclusivamente para describir una condición genética con aumento de la saturación de transferrina, sobrecarga de hierro en el hígado (principalmente en los hepatocitos periportales) y signos o síntomas relacionados con esta sobrecarga³. No debe aplicarse a otras formas de sobrecarga de hierro con causas diferentes (como sobrecargas secundarias de hierro por transfusiones o anemias hereditarias, incluidas las anemias sideroblásticas).

Desde el punto de vista molecular, la HC es un trastorno genético causado por una deficiencia de hepcidina, una hormona reguladora clave del metabolismo del hierro⁴. La hepcidina, una pequeña hormona peptídica producida por el hígado, controla negativamente los niveles circulantes de hierro a través de su interacción con la ferroportina, el único exportador celular de hierro identificado en los humanos. Esta interacción inhibe la absorción de hierro dietético en el duodeno y su liberación por los macrófagos del bazo involucrados en el reciclaje del hierro de los eritrocitos senescentes.

Los defectos moleculares que causan deficiencia de hepcidina resultan en una absorción intestinal de hierro descontrolada, con acumulación progresiva de hierro en los tejidos, lo que finalmente lleva a la HC. En la mayoría de los casos, los defectos genéticos causan una producción insuficiente de hepcidina, mientras que en algunos casos poco frecuentes se observa resistencia de la ferroportina a la hepcidina (HC no HFE debida a mutaciones de ganancia de función en ferroportina).

Correspondencia:

Mayka Sánchez
E-mail: msanchezfe@uic.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000025

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):32-40

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Nueva clasificación de la hemocromatosis

Clasificación	Patrón molecular	Comentario
Hemocromatosis <i>HFE</i>	Homocigosis para p.Cys282Tyr (HC <i>HFE</i>) o heterocigosis compuesta de p.Cys282Tyr con otra variante patogénica rara del gen <i>HFE</i> o delección del gen <i>HFE</i> (HC <i>HFE</i> rara)	Penetrancia baja; considerar la presencia de cofactores ambientales o no ambientales para la sobrecarga de hierro En sujetos con otros genotipos de <i>HFE</i> (p. ej., heterocigosis compuesta p.Cys282Tyr/p.His63Asp o homocigosis para p.His63Asp), considerar pruebas genéticas de segundo nivel para variantes más raras en el gen <i>HFE</i> o en genes no <i>HFE</i>
Hemocromatosis no <i>HFE</i>	Variantes patogénicas raras en genes distintos del <i>HFE</i> : Relacionado con <i>HJV</i> Relacionado con <i>HAMP</i> Relacionado con <i>TFR2</i> Relacionado con <i>SLC40A1</i> (solo mutaciones de ganancia de función)	Potencialmente, las mutaciones en cualquier gen regulador de la hepcidina pueden ser causantes (los efectos de las nuevas mutaciones deben confirmarse mediante estudios funcionales y epidemiológicos) La caracterización de subtipos moleculares debe realizarse solo en centros especializados, pero el diagnóstico de HC no <i>HFE</i> es suficiente para iniciar flebotomías en centros no especializados*
Hemocromatosis digénica [†] (p. ej., <i>HFE</i> Cys282Tyr en heterocigosis más mutación patogénica en <i>TFR2</i> en heterocigosis)	Doble heterocigosis o doble homocigosis/heterocigosis para mutaciones en dos genes diferentes involucrados en el metabolismo del hierro (gen <i>HFE</i> o genes no <i>HFE</i>)	Con frecuencia, la mutación p.Cys282Tyr en el gen <i>HFE</i> puede coexistir con mutaciones patogénicas raras en otros genes; y con poca frecuencia, ambas mutaciones involucran dos genes no <i>HFE</i>
Hemocromatosis molecularmente no definida	Caracterización molecular (aún) no disponible después de la secuenciación de genes conocidos (diagnóstico provisional)	Los pacientes deben ser remitidos (o enviar el ADN) a centros especializados [‡]

*Si la sobrecarga de hierro se confirma mediante resonancia magnética. Cuando la caracterización de subtipos moleculares no es accesible, se necesita monitorizar la hemoglobina para evitar la aparición de anemia.

[†]Es necesaria una interpretación muy precavida de los resultados de herencia digénica a partir de los resultados de la NGS que informan de variantes en paneles de genes o por WES clínico. Se recomienda consultar a expertos genéticos en el campo. Siempre que sea posible, se deben adoptar criterios estrictos para definir las variantes patogénicas y corroborarlos mediante estudios de segregación familiar o estudios funcionales.

[‡]Consultar el listado de laboratorios en el GTR del NCBI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=NGS%20hemochromatosis&filter=testpurpose:diagnosis;method:2_7;location:724.

Nueva clasificación de la hemocromatosis

Recientemente se ha descrito una nueva clasificación para la HC que aborda tanto cuestiones clínicas como la precisión molecular³. Esta nueva clasificación permite una comprensión más precisa de la enfermedad y una mejor orientación en el tratamiento y el manejo de los pacientes.

La nueva clasificación de la HC se muestra en la **tabla 1** y considera cuatro tipos distintos:

- HC *HFE*: individuos con genotipo homocigoto para la mutación p.Cys282Tyr o heterocigosis compuesta para p.Cys282Tyr con otra variante patogénica rara, incluidas delecciones del gen *HFE* (HC *HFE* rara).
- HC no *HFE*: individuos con variantes patogénicas raras en genes distintos del *HFE*, como los genes *HJV*, *HAMP*, *TFR2* y *SLC40A1* (solo mutaciones de ganancia de función para el gen *SLC40A1*).
- HC digénica: genotipo doble heterocigosis o doble homocigosis/heterocigosis para mutaciones en dos

genes diferentes involucrados en el metabolismo del hierro (genes *HFE* o no *HFE*).

- HC molecularmente no definida, con caracterización molecular no disponible o negativa después de la secuenciación de genes conocidos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial de la hemocromatosis

El diagnóstico de la HC se basa en una combinación de estudios clínicos, bioquímicos y genéticos. Las principales investigaciones clínicas, bioquímicas y de imágenes para la sospecha de HC se informan en la **tabla 2**. Hacer el diagnóstico de HC en una etapa temprana y preclínica tiene la ventaja de prevenir el daño orgánico con un tratamiento relativamente simple y rentable (flebotomía), y de restablecer una esperanza de vida normal⁵.

Varios marcadores bioquímicos pueden indicar la presencia de HC; entre ellos, de especial importancia es la detección de un aumento de la ferritina sérica y de la

Tabla 2. Principales elementos clínicos, bioquímicos y de imagen para la sospecha de hemocromatosis

Criterios principales
Índice de saturación de transferrina $\geq 45\%$ (fundamental)
Ferritina sérica $\geq 200 \mu\text{g/l}$ en mujeres y $\geq 300 \mu\text{g/l}$ en hombres
Evidencia de sobrecarga de hierro en el hígado mediante imágenes (resonancia magnética* o biopsia [†])
Depósitos de hierro en los hepatocitos (si se realiza biopsia)
Ausencia de factores de riesgo adquiridos «predominantes» para la deficiencia de hepcidina (p. ej., abuso de alcohol o enfermedad hepática avanzada) y sobrecarga de hierro iatrogénica (p. ej., transfusiones regulares)
Ausencia de signos hematológicos de un trastorno primario de glóbulos rojos, como anemia [‡] o reticulocitosis
No siempre presentes
Signos o síntomas asociados con la sobrecarga de hierro: Pigmentación de la piel, astenia Aumento persistente de las aminotransferasas, hepatomegalia, cirrosis, carcinoma hepatocelular Dolor en las articulaciones, artritis, condrocalcinosis, reducción de la densidad mineral ósea Diabetes mellitus, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas

*La concentración de hierro en el hígado mediante resonancia magnética se puede obtener utilizando diferentes protocolos, que varían según la experiencia local y el equipo. Teniendo en cuenta estas limitaciones, cualquier valor por encima del límite normal superior (generalmente establecido en 36-40 $\mu\text{mol/g}$ de peso seco) debe considerarse para realizar flebotomías en pacientes con hemocromatosis. Además, una concentración de hierro en el hígado ≥ 100 -120 $\mu\text{mol/g}$ generalmente se considera como una sobrecarga de hierro manifiesta, y si es ≥ 240 -300 $\mu\text{mol/g}$ se considera como una sobrecarga de hierro grave.

[†]Debería considerarse la biopsia hepática en pacientes con ferritina $\geq 1000 \mu\text{g/l}$ o signos de daño hepático.

[‡]Pueden ocurrir excepciones (p. ej., en pacientes con hemocromatosis cuyo diagnóstico se retrasa después de la aparición de cirrosis hepática, en los que se puede observar anemia debido a hiperesplenismo o hemorragias gastrointestinales, o en sujetos con rasgo de beta-talasemia, cuya coexistencia con hemocromatosis puede ocurrir sobre todo en los países mediterráneos).

saturación de transferrina (TSAT). La ferritina, una proteína intracelular que almacena hierro, se encuentra en el suero en bajas concentraciones (30-200 $\mu\text{g/l}$ en mujeres y hasta 300 $\mu\text{g/l}$ en hombres). Su aumento puede deberse también a trastornos inflamatorios, citólisis hepática o síndrome metabólico, lo que puede llevar a diagnósticos erróneos y un uso excesivo de pruebas genéticas. La transferrina es una glucoproteína que transporta hierro en la sangre. La TSAT se calcula como la proporción entre el hierro sérico y la transferrina, con valores normales del 20-45%. Una TSAT elevada es característica de la HC, reflejando el exceso de hierro circulante debido a la insuficiente producción de hepcidina y precediendo al aumento de ferritina sérica.

La biopsia hepática, anteriormente criterio de referencia para el diagnóstico de HC, revela la deposición

de hierro en los hepatocitos. Sin embargo, hoy en día, la homocigosidad para la mutación p.Cys282Tyr del gen *HFE* junto con niveles elevados de ferritina sérica y TSAT son suficientes para el diagnóstico de HC. La biopsia hepática sigue siendo útil para establecer el pronóstico en pacientes con ferritina sérica superior a 1000 $\mu\text{g/l}$, permitiendo la detección temprana de fibrosis avanzada o cirrosis subclínica. Actualmente, la resonancia magnética se utiliza ampliamente para determinar la concentración de hierro en el hígado, debido a su naturaleza no invasiva.

El diagnóstico genético molecular de la HC se basa principalmente en pruebas genéticas para identificar mutaciones específicas, en concreto en el gen *HFE*. La prueba para detectar la mutación p.Cys282Tyr, en especial en personas de ascendencia caucásica y con saturación de transferrina elevada, es fundamental, aunque la penetrancia clínica puede variar debido a factores genéticos y ambientales. La detección de la variante patogénica p.Cys282Tyr del gen *HFE* se puede realizar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) seguida de la técnica de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*), o mediante tiras reactivas para pruebas genéticas, aunque las técnicas de PCR en tiempo real y la secuenciación Sanger o la secuenciación de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*) son métodos estándar de referencia debido a sus altas precisión y sensibilidad. La figura 1 muestra una propuesta de algoritmo para el diagnóstico de HC.

Hay que resaltar que la heterocigosidad compuesta para las variantes del gen *HFE* p.Cys282Tyr y p.His63Asp ya no se considera como prueba diagnóstica de HC por sí sola, recomendándose la realización de estudios genéticos más avanzados (paneles de genes o WES clínico) y evaluar la presencia de otros factores no genéticos, como alcoholismo, síndrome metabólico y enfermedades hepáticas, para una evaluación más completa³.

Cuando el paciente no es homocigoto para la mutación p.Cys282Tyr se requieren pruebas genéticas de segundo nivel en centros especializados mediante paneles de genes o WES clínico para la detección de variantes raras de HC (HC *HFE* rara o HC no *HFE*) (puede consultarse un listado de laboratorios en el Gene Test Registry [GTR] del National Center for Biotechnology Information [NCBI] para España en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=NGS%20hemochromatosis&filter=testpurpose:diagnosis;method:2_7;location:724).

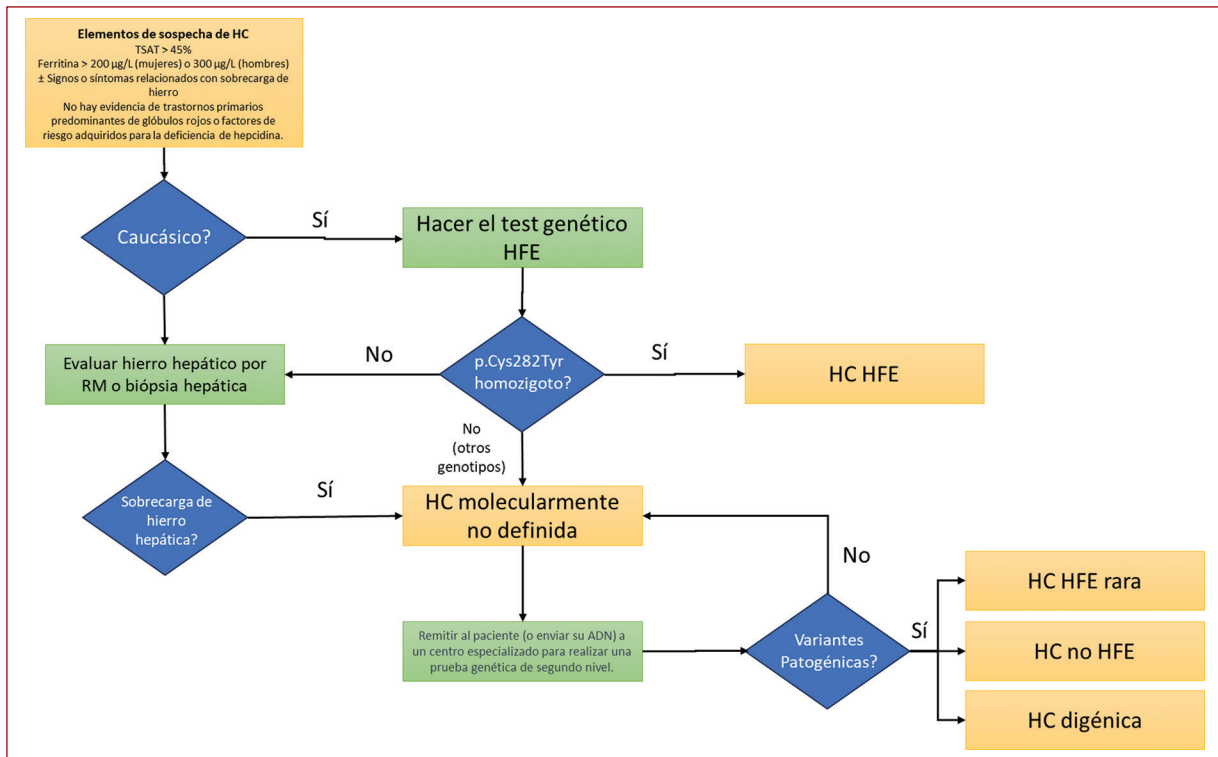


Figura 1. Propuesta de un algoritmo para el diagnóstico de hemocromatosis (HC), desde estudios clínicos, bioquímicos y de imagen hasta la confirmación molecular. Nota importante: en los individuos de ascendencia caucásica se recomienda la genotipificación del gen *HFE* con el propósito específico de detectar la homocigosis para la mutación p.Cys282Tyr, y si se confirma, recomendar un tratamiento preventivo apropiado mediante flebotomías. En sujetos asiáticos, africanos y nativos americanos con un fenotipo de HC definido, se podría remitir directamente a pruebas genéticas de segundo nivel. En poblaciones con un componente frecuente de ascendencia del norte de Europa, como afroamericanos e hispanos, todavía podría tener algún papel la prueba genética del gen *HFE*. TSAT: saturación de transferrina (*adaptada de ref. 1*).

Es crucial realizar un diagnóstico preciso para evitar diagnósticos erróneos que pueden llevar a tratamientos innecesarios y ansiedad en los pacientes. La detección temprana es clave para prevenir daños orgánicos y asegurar una vida normal a los pacientes.

Para el diagnóstico diferencial de la HC es esencial verificar la ausencia de signos hematológicos, como anemia o reticulocitosis, y descartar trastornos primarios de los glóbulos rojos. La HC se diferencia de otras condiciones de sobrecarga de hierro, como las anemias hereditarias y las anemias con sobrecarga de hierro, que suelen estar asociadas a mutaciones genéticas distintas o a una eritropoyesis ineficaz. Estas condiciones no se deben a mutaciones en los genes que afectan el eje hepcidina-ferroportina y, por lo tanto, requieren tratamientos distintos. También hay que descartar factores de riesgo adquiridos «predominantes» para la deficiencia de hepcidina (p. ej., abuso de alcohol o enfermedad hepática en etapa avanzada) y

sobrecarga de hierro iatrogénica (p. ej., transfusiones regulares).

Tratamiento de la hemocromatosis

El tratamiento principal para la HC es la flebotomía, un procedimiento para eliminar el exceso de hierro del cuerpo mediante extracciones regulares de sangre. En los casos en que la flebotomía no es viable, se pueden utilizar agentes quelantes del hierro. Además, se recomienda evitar el consumo de alcohol (sustancia hepatotóxica) y minimizar la ingesta de suplementos de hierro (suplementos vitamínicos o alimentos fortificados con hierro).

Los niveles de ferritina sérica se utilizan para guiar la terapia de reducción del hierro en la HC.

Otras hiperferritinemias hereditarias

Además de la HC, existen otras formas hereditarias de hiperferritinemia, entre ellas el HHCS⁶, la

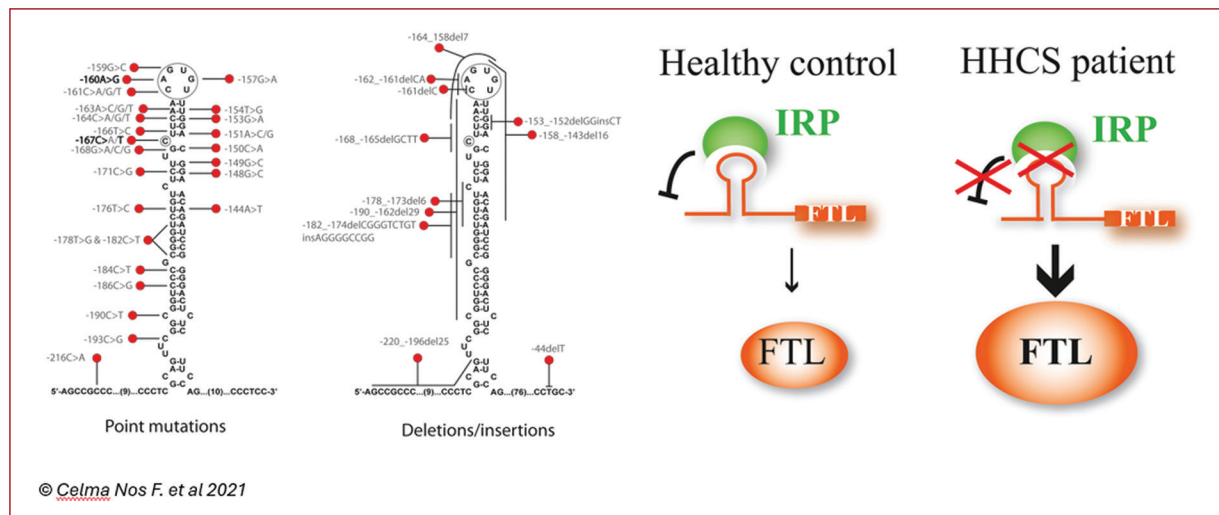


Figura 2. Mutaciones en el 5'IRE de FTL en el síndrome de hiperferritinemia con cataratas y regulación de su expresión por el sistema regulador postranscripcional IRP/IRE. Las mutaciones en el 5' IRE del mRNA de FTL impiden la interacción IRP-IRE y se produce una pérdida de la regulación postranscripcional, lo que resulta en un exceso de ferritina L que puede detectarse en suero como hiperferritinemia.

hiperferritinemia asociada a variantes patogénicas bialélicas del gen *STAB1*² y la enfermedad de la ferroportina.

Síndrome de hiperferritinemia con cataratas

El HHCS es una enfermedad genética rara caracterizada por niveles elevados de ferritina sérica (incluso superiores a 1000 µg/l) sin sobrecarga de hierro hepática y presencia de cataratas bilaterales a edad temprana. Este trastorno está asociado con mutaciones en IRE (*iron responsive element*), situado en 5' UTR del gen *FTL*, que codifica la subunidad L de la ferritina⁶. En condiciones de deficiencia de hierro, las proteínas reguladoras del hierro (IRP, *iron regulatory proteins*) se unen al IRE en el 5' del mRNA de la ferritina L para reprimir su expresión. Las mutaciones en el IRE del gen *FTL* anulan este bloqueo, produciendo una expresión excesiva de la proteína ferritina L, reflejada en un aumento de la ferritina sérica, compuesta principalmente por subunidades de la cadena L de la ferritina, debido a su mayor estabilidad en el torrente sanguíneo (Fig. 2).

A diferencia de la ferritina tisular, la ferritina sérica está pobremente cargada de hierro, lo que indica que su función principal en el suero no está asociada al almacenamiento de hierro. En el caso concreto del HHCS, la hiperferritinemia no refleja unas

reservas excesivas de hierro en el organismo, sino una desregulación de la producción de ferritina sérica. En cuanto a la clínica, este síndrome es relativamente benigno y se manifiesta principalmente con la aparición de cataratas bilaterales debido a la deposición de ferritina en el cristalino del ojo. Por tanto, es importante recalcar que en este síndrome no hay sobrecarga de hierro en el organismo.

Es de vital importancia no confundir el HHCS con la HC y no aplicar flebotomías (tratamiento adecuado en la HC) en estos pacientes, ya que esto induciría anemia.

El HHCS se hereda de manera autosómica dominante, lo que significa que una sola copia del gen mutado es suficiente para causar la enfermedad. Los individuos con HHCS tienen una probabilidad del 50% de transmitir la mutación a su descendencia. El diagnóstico molecular del HHCS está disponible en varios laboratorios de diagnóstico genético en España (consultar en el GTR del NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=C1833213&filter=testtype:clinical;location:724>).

Además de las mutaciones en IRE 5' del gen *FTL* que producen HHCS, también se han descrito varias mutaciones *missense* en la región codificante (parte N-terminal) de este gen que conducen a una hiperferritinemia benigna sin cataratas ni sobrecarga de hierro⁷. En estos pacientes se ha observado una hiper glucosilación de ferritina sérica del 90-99% (rango normal: 50-80%)⁸.

Tabla 3. Criterios propuestos para el diagnóstico actualizado de la hiperferritinemia metabólica¹¹

Criterios de inclusión
Concentraciones séricas de ferritina: > 300 µg/l en hombres y > 200 µg/l en mujeres* Además de evidencia de hígado graso: biopsia hepática, imágenes (incluyendo resonancia magnética, ultrasonografía, tomografía computarizada), parámetro de atenuación continua por elastografía transitoria, biomarcadores no invasivos o índices (como el índice de hígado graso, limitado a estudios epidemiológicos) Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 u obesidad (ajustada por etnia, IMC > 30 kg/m² en personas de origen europeo) Dos o más características de metabolismo alterado asociadas con resistencia a la insulina: Sobrepeso (ajustado por etnia, IMC > 25 kg/m² en personas de origen europeo) o aumento de la circunferencia abdominal (ajustada por sexo y etnia, > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres de origen europeo) Niveles elevados de triglicéridos en circulación (> 150 mg/dl) Colesterol HDL bajo (< 45 mg/dl en hombres y < 55 mg/dl en mujeres) Niveles elevados de glucosa en ayunas (> 100 mg/dl) Hipertensión arterial (> 130/85 mmHg o uso de agentes antihipertensivos) Evidencia de hiperinsulinemia en ayunas o resistencia a la insulina (validado localmente, como con un índice HOMA-IR > 2,7)
Criterios de exclusión
Hemocromatosis confirmada genéticamente, o evidencia de aumento persistente de las reservas corporales de hierro con saturación de transferrina > 50% u otros trastornos genéticos que afecten el metabolismo del hierro; estos incluyen trastornos del metabolismo del hierro (como la enfermedad de ferroportina), anemias con sobrecarga de hierro (como las talasemias y las anemias diseritropoyéticas) y trastornos hemolíticos Alta ingesta de alcohol (> 60 g/día en hombres y > 40 g/día en mujeres en los últimos 6 meses)[†] Anemia, cuando no es leve y está relacionada con el rasgo talasémico o presenta otras variantes de hemoglobina (como la anemia falciforme)[‡] Terapia de transfusión de glóbulos rojos o transfusiones de glóbulos rojos sostenidas anteriores (como después de un trauma mayor o enfermedad crítica), o terapia de infusión de hierro reciente (en los últimos 5 años) Enfermedad renal terminal o diálisis Otras formas de sobrecarga de hierro secundaria (p. ej., debido a la exposición a humos de soldadura)
Reevaluar después de la resolución del desencadenante [§]
Trastornos inflamatorios (infecciones activas demostradas, trastornos autoinflamatorios activos, niveles de proteína C reactiva por encima del límite superior del rango normal, neoplasias avanzadas, sepsis y fallo multiorgánico)[¶] Lesión hepática aguda (enzimas hepáticas > 5 veces el límite superior normal) Consumo moderado de alcohol (< 60 g/día en hombres y < 40 g/día en mujeres) o consumo excesivo de alcohol en las 6 semanas precedentes** Diabetes <i>mellitus</i> mal controlada

(Continúa)

Tabla 3. Criterios propuestos para el diagnóstico actualizado de la hiperferritinemia metabólica¹¹ (continuación)

Reevaluar después de la resolución del desencadenante [§]
Suplementos orales de hierro, multivitamínicos con hierro, suplementos de vitamina C

*Este umbral necesita ser validado en cada población. De hecho, esto debería ser un objetivo de investigación en sí mismo.

†En línea con la definición de hígado graso asociado a disfunción metabólica, una ingesta de alcohol baja o incluso moderada (> 30 g/día en hombres y > 20 g/día en mujeres) se considera un cofactor, pero no descarta la contribución de la disfunción metabólica a la hiperferritinemia ni la posibilidad de diagnosticar acumulación de hierro dismetabólico.

‡La presencia de mutaciones en heterocigosis que afectan el hierro o la eritropoyesis no se considera un criterio de exclusión.

§La gradación debe determinarse preferentemente después de al menos 3 meses de asesoramiento sobre cambio de estilo de vida, cuando sea factible (no es obligatorio para estudios epidemiológicos transversales o en centros clínicos cuando no sea logísticamente factible). Cuando esté disponible, la cuantificación de la acumulación de hierro en el hígado mediante resonancia magnética debe tener prioridad sobre la evaluación de las concentraciones séricas de ferritina para calificar la hiperferritinemia metabólica.

¶La proteína C reactiva persistentemente por encima del límite superior del rango normal se considera un criterio de exclusión y debe motivar la evaluación de diagnósticos alternativos.

**La hipótesis a probar es que la ingesta de alcohol por debajo de este umbral puede considerarse un cofactor más que una causa exclusiva de hiperferritinemia, en línea con la definición de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD).

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina en la evaluación homeostática; IMC: índice de masa corporal.

Hiperferritinemia hereditaria asociada a mutaciones en el gen *STAB1*

Recientemente se ha descrito que las mutaciones bialélicas en el gen *STAB1* causan hiperferritinemia sin sobrecarga de hierro². Este gen codifica la proteína estabilina-1, un receptor multifuncional que se une a múltiples ligandos e interactúa con diversas proteínas y moléculas para regular la adhesión celular y otras funciones celulares.

Se identificaron variantes patogénicas del gen *STAB1* en diez sujetos de siete familias diferentes mediante secuenciación del exoma completo y mapeo de homocigosidad. Los análisis inmunohistoquímicos y de citometría de flujo en biopsias hepáticas y monocitos confirmaron la reducción o la ausencia de la proteína estabilina-1. Este hallazgo sugiere una nueva causa genética de hiperferritinemia sin sobrecarga de hierro, implicando una función, por el momento desconocida, de la estabilina-1 en el metabolismo de la ferritina.

Enfermedad de la ferroportina

Es importante resaltar que la enfermedad de la ferroportina (anteriormente llamada HC de tipo 4a) ha sido excluida como HC debido a su fenotipo distintivo³. La enfermedad de la ferroportina representa un síndrome de sobrecarga de hierro con características clínicas, bioquímicas y

Tabla 4. Criterios propuestos para la clasificación de la hiperferritinemia metabólica¹¹

Con o sin acumulación de hierro
En ausencia de evaluación no invasiva, la acumulación de hierro puede sospecharse si la ferritina es > 550 µg/l después de cambios en el estilo de vida, identificado como el mejor umbral para discriminar la presencia de acumulación de hierro hepático en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico En estudios clínicos y en la práctica clínica en pacientes con ferritina > 550 µg/l, la acumulación de hierro puede determinarse con evidencia de tinción histológica de hierro en una biopsia hepática (patrón no parenquimatosos o mixto) o una concentración de hierro hepático > 2000 µg/g de tejido hepático seco, o un hierro eliminado para alcanzar la depleción > 3,5 g en hombres o > 2,5 g en mujeres, o un aumento de los depósitos de hierro hepático detectado no invasivamente por resonancia magnética (según los protocolos clínicos locales) con R2 > 70 s-1 como enfoque preferido de primera línea
Clasificación de la hiperferritinemia metabólica*
Grado 1: sin acumulación significativa de hierro (ferritina < 550 µg/l, R2 < 70 s-1 equivalente a < 36 µmol/g de hierro hepático) Grado 2 (acumulación de hierro dismetabólica): acumulación leve de hierro (ferritina 550-1000 µg/l, o hiperferritinemia metabólica y R2 70-140 s-1, equivalente a 36-74 µmol/g de hierro en el hígado) Grado 3 (síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica[†]): acumulación moderada o grave de hierro (ferritina > 1000 µg/l, o hiperferritinemia metabólica y R2 > 140 s-1, equivalente a > 74 µmol/g de hierro en el hígado)

*La clasificación debe realizarse preferiblemente después de al menos 3 meses de asesoramiento sobre cambios en el estilo de vida, cuando sea factible (no es obligatorio para estudios epidemiológicos transversales o en centros clínicos cuando esto no sea logísticamente factible). Cuando esté disponible, la cuantificación de la acumulación de hierro en el hígado mediante resonancia magnética debe tener prioridad sobre la evaluación de las concentraciones séricas de ferritina para clasificar la hiperferritinemia metabólica.

[†]El diagnóstico de acumulación de hierro dismetabólica y el síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico requieren la demostración no invasiva de acumulación de hierro hepático.

patológicas distintivas que no encajan en la definición de HC. Estas incluyen niveles normales o bajos de TSAT, retención de hierro en el bazo y en células macrófagos hepáticas (células de Kupffer), y a veces poca tolerancia a las flebotomías estándar con posible desarrollo de anemia leve. A pesar de que los pacientes con la enfermedad de la ferroportina pueden presentar niveles muy altos de ferritina, incluso los sujetos jóvenes, el fenotipo de esta enfermedad suele ser más leve que en la HC, posiblemente debido a una menor toxicidad de la acumulación de hierro en los macrófagos en comparación con los hepatocitos⁹.

En esta enfermedad, el defecto molecular subyacente es la presencia de variantes patogénicas de pérdida de función en el gen *SLC40A1* que reducen la expresión o la capacidad de exportar hierro de la ferroportina en la superficie celular. Por lo tanto, el hierro queda atrapado en los macrófagos encargados del reciclaje del

hierro (principalmente en el bazo), lo que resulta en una reducción del hierro circulante y una tendencia a la eritropoyesis restringida por hierro. Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, se recomienda adoptar una terminología específica para esta condición y denominarla «enfermedad de la ferroportina».

Hay que remarcar que la antigua HC de tipo 4b debida a variantes muy raras de ganancia de función en el gen *SLC40A1* sí se considera HC y se clasifica como HC no HFE (Tabla 1). Las mutaciones de ganancia de función en el gen *SLC40A* conducen a la resistencia o la insensibilidad de la ferroportina a la hepcidina, y causan condiciones de sobrecarga de hierro fenotípica y bioquímicamente indistinguibles de la HC deficiente en hepcidina¹⁰.

Hiperferritinemias dismetabólicas

La ferritina, aparte de ser un valioso biomarcador del hierro corporal total en condiciones de sobrecarga de hierro como la HC, también actúa como reactante de fase aguda, y sus niveles a menudo se elevan en condiciones inflamatorias crónicas, como en caso de resistencia a la insulina y disfunción metabólica¹¹. Las concentraciones séricas de ferritina se han asociado con la cantidad de acumulación de lípidos hepáticos, la gravedad de la resistencia a la insulina y las características de la disfunción metabólica, incluso en ausencia de inflamación activa¹¹.

La hiperferritinemia relacionada con disfunción metabólica fue denominada inicialmente síndrome de sobrecarga hepática de hierro asociada a resistencia a la insulina, y luego se definió como síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico (DIOS, *dysmetabolic iron overload syndrome*) o hiperferritinemia dismetabólica¹²⁻¹⁴.

A diferencia de los pacientes con HC, los pacientes con DIOS tienen una producción de hepcidina razonablemente conservada. Además, en estos individuos, los niveles elevados de ferritina sérica están asociados con una saturación de transferrina normal¹². En los pacientes con DIOS o hiperferritinemia dismetabólica, las reservas de hierro en el cuerpo varían desde normales hasta una sobrecarga moderada, generalmente por debajo de los valores alcanzados en la HC¹². El patrón de sobrecarga de hierro también es distinto en ambas condiciones: en el DIOS, la sobrecarga de hierro ocurre predominantemente en los macrófagos (células de Kupffer), mientras que en la HC se observa sobre todo en las células hepáticas parenquimatosas (hepatocitos).

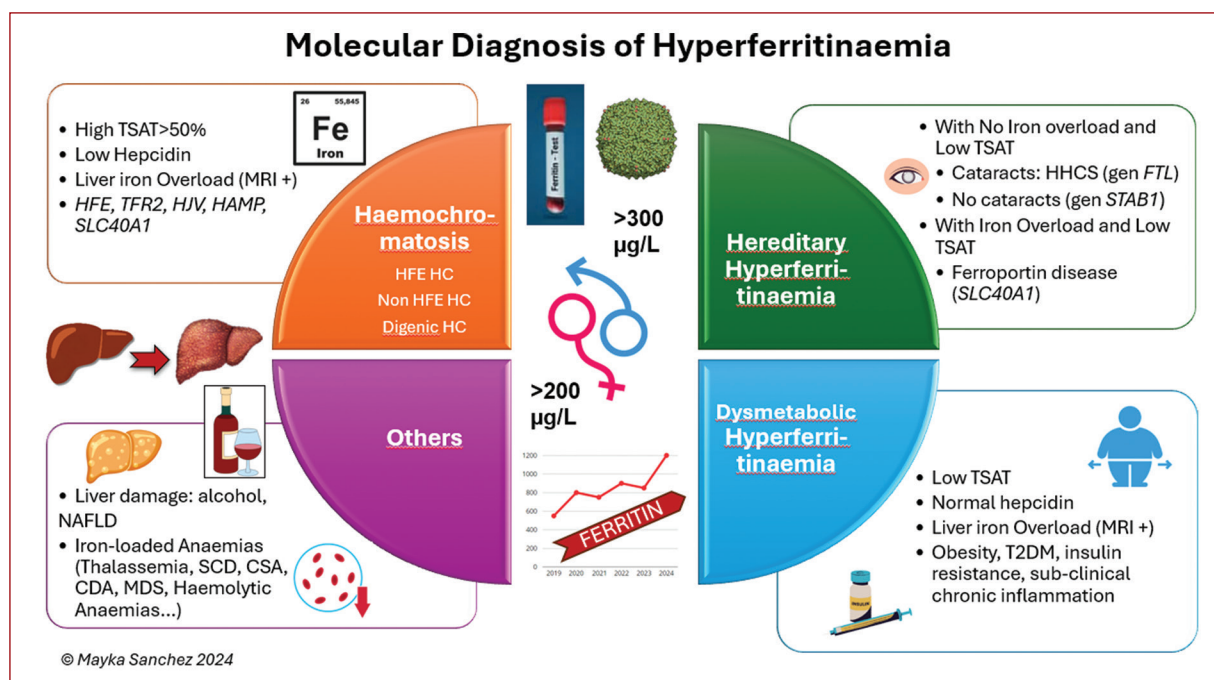


Figura 3. Esquema de diagnóstico molecular de las hiperferritinemias. La hemocromatosis, una condición genética asociada con sobrecarga de hierro, otras hiperferritinemias hereditarias, las hiperferritinemias metabólicas y las hiperferritinemias debidas a disfunción hepática o a anemias con sobrecarga de hierro, son causas importantes de hiperferritinemia. CDA: *congenital dyserythropoietic anaemia* (anemia diseritropoyética congénita); CSA: *congenital sideroblastic anaemia* (anemia sideroblástica congénita); HHCS: *hereditary hyperferritinaemia with cataracts syndrome* (síndrome de hiperferritinemia con cataratas); MDS: *myelodysplastic syndrome* (síndrome mielodisplásico); SCD: *sickle cell disease* (anemia drepanocítica); TSAT: saturación de transferrina.

Recientemente se han propuesto unos criterios actualizados para el diagnóstico de la hiperferritinemia metabólica (Tabla 3) y un sistema de clasificación provisional para esta condición, acordados por un panel global multidisciplinario de expertos¹¹ (Tabla 4).

La hiperferritinemia metabólica refleja alteraciones en el metabolismo del hierro que facilitan la acumulación de hierro en el cuerpo, y está asociada con un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas y hepáticas.

La evaluación no invasiva por resonancia magnética multiórgano podría permitir la determinación simultánea de los niveles de lípidos en el hígado, la inflamación, la fibrosis y la concentración de hierro hepático y esplénico, y la función cardíaca⁹.

Las variantes genéticas que modulan la homeostasis del hierro y los niveles de hierro en los tejidos son los principales determinantes de las concentraciones séricas de ferritina en individuos con disfunción metabólica, lo que sugiere que la acumulación de hierro podría estar implicada en la patogénesis de la resistencia a la insulina y el daño orgánico relacionado. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia clara de beneficios de la terapia de depleción de hierro en las hiperferritinemias metabólicas.

Hiperferritinemias por disfunción hepática

La hiperferritinemia también puede estar causada por disfunción o daño hepático, como en la enfermedad del hígado graso¹⁵ y el alcoholismo¹⁶. El hígado es el principal órgano de almacenamiento de ferritina y desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo del hierro en el cuerpo. El daño hepático puede resultar en hiperferritinemia. Su buen funcionamiento se puede evaluar mediante una combinación de pruebas de función hepática (transaminasas [alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa], fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina), estudios de imagen mediante ecografía abdominal, tomografía computarizada y resonancia magnética y elastografía hepática, y pruebas específicas de medida de ferritina y hierro. Además, se ha descrito que el consumo de alcohol estimula la liberación de ferritina desde el hígado¹⁶.

La enfermedad del hígado graso y el síndrome metabólico están estrechamente vinculados a través de mecanismos como la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica. La presencia de uno de estos trastornos puede agravar el otro, y ambos

requieren un enfoque integral en su manejo para mejorar la salud del paciente y prevenir complicaciones graves.

Conclusiones

- La hiperferritinemia se define como un aumento anormal de los niveles de ferritina en sangre y puede ser atribuida a factores tanto genéticos como adquiridos (Fig. 3).
- Las causas de hiperferritinemia incluyen HC, otras hiperferritinemias hereditarias, hiperferritinemias metabólicas y por disfunciones hepáticas (Fig. 3).
- La HC es una enfermedad genética caracterizada por una absorción excesiva de hierro en el intestino, que se acumula en diversos órganos y puede provocar complicaciones graves. La HC se debe principalmente a una deficiencia de hepcidina, una hormona crucial en la regulación del metabolismo del hierro.
- La clasificación actual de la HC la divide en cuatro tipos: HC HFE, HC no HFE, HC digénica y HC molecularmente no definida. Esta clasificación mejora la precisión en el tratamiento y el manejo de los pacientes.
- El diagnóstico de la HC se basa en una combinación de estudios clínicos, bioquímicos y genéticos. La combinación de unos niveles elevados de ferritina sérica y TSAT, junto con pruebas genéticas, es esencial para un diagnóstico preciso.
- La HC es tratable si se diagnostica a tiempo. La flebotomía es el tratamiento principal, y los agentes quelantes del hierro son una alternativa en casos específicos. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y la toma de suplementos de hierro.
- Otras hiperferritinemias hereditarias incluyen el HHCS y la hiperferritinemia asociada a mutaciones en el gen *STAB1*. Estos trastornos se caracterizan por niveles elevados de ferritina sin sobrecarga de hierro y con TSAT normal.
- El HHCS se distingue por unos niveles elevados de ferritina sérica sin sobrecarga de hierro hepática, una TSAT normal y presencia de cataratas bilaterales a edad temprana.
- La enfermedad de la ferroportina es una hiperferritinemia hereditaria clínicamente menos grave que la HC y que se caracteriza por TSAT normal, sobrecarga de hierro hepática en macrófagos y mutaciones de pérdida de función del gen *SLC40A1* que codifica para la ferroportina.
- Las hiperferritinemias metabólicas a menudo están asociadas con el síndrome metabólico, que se manifiesta con obesidad, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. El mecanismo subyacente implica una

inflamación crónica de bajo grado que incrementa la producción de ferritina como reactante de fase aguda.

- Se ha propuesto un sistema de clasificación para la hiperferritinemia metabólica, junto con criterios actualizados para su diagnóstico.
- La hiperferritinemia también puede resultar de disfunciones hepáticas, como la enfermedad del hígado graso, siendo un hallazgo común asociado con la disfunción metabólica.
- El diagnóstico molecular de la hiperferritinemia es crucial para diferenciar entre las múltiples etiologías posibles. La identificación de mutaciones específicas permite un manejo más preciso y personalizado de los pacientes. Las nuevas formas genéticas, como la hiperferritinemia asociada a *STAB1*, abren nuevas vías de investigación y potenciales tratamientos.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240000124>.
2. Monfrini E, Pelucchi S, Holmén M, Viitala M, Mariani R, Bertola F, et al. A form of inherited hyperferritinemia associated with bi-allelic pathogenic variants of *STAB1*. *Am J Hum Genet*. 2023;110:1436-43.
3. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022;139:3018-29.
4. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823:1434-43.
5. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, Ryan JD. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2020;72:1469-82.
6. Celma Nos F, Hernández G, Ferrer-Cortés X, Hernández-Rodríguez I, Navarro-Almenzar B, Fuster JL, 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.
7. Cadenas B, Fita-Torró J, Bermúdez-Cortés M, Hernández-Rodríguez I, Fuster JL, Llinares ME, et al. L-ferritin: one gene, five diseases; from hereditary hyperferritinemia to hypoferritinemia — report of new cases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12:17.
8. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica*. 2009;94:335-9.
9. Vlasveld LT, Janssen R, Bardou-Jacquet E, Venselaar H, Hamdi-Roze H, Drakesmith H, et al. Twenty years of ferroportin disease: a review or an update of published clinical, biochemical, molecular, and functional features. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12:132.
10. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38:143-54.
11. Valenti L, Corradini E, Adams LA, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, et al. Consensus statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19:299-310.
12. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55:920-32.
13. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117:1155-63.
14. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med*. 2017;46:e306-11.
15. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta BM, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:568-75.
16. Moirand R, Lescoat G, Delamaire D, Lauvin L, Campion JP, Deugnier Y, et al. Increase in glycosylated and non-glycosylated serum ferritin in chronic alcoholism and their evolution during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15:963-9.