

Estudio de pacientes remitidos por elevación de la ferritina y/o saturación de la transferrina: importancia del hígado graso no alcohólico

F. Pérez-Aguilar, S. Benlloch y M. Berenguer

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la etiología de la elevación de la ferritina y/o de la saturación de la transferrina en pacientes en los que se han descartado las causas clásicas.

PACIENTES Y MÉTODO: Se estudió a 43 pacientes (35 varones y 8 mujeres) remitidos tras la detección de unos valores de ferritinemia > 300 ng/ml y/o un índice de saturación de transferrina (IST) > 40%. En todos se analizaron la glucemia, el colesterol, los triglicéridos, el ácido úrico, la bilirrubina total y fraccionada, las transaminasas, la gammaglutamiltranspeptidasa, la sideremia, el IST, la ferritina, las mutaciones del gen *HFE*, la ceruloplasmina y las porfirinas totales en orina de 24 h, y se les efectuó una ecografía abdominal. Se realizó una biopsia hepática a 14 pacientes.

RESULTADOS: El 53% presentaba sobrepeso y el 19%, obesidad. Se detectó alteración del metabolismo hidrocarbonado en el 33%, hipercolesterolemia en el 14%, hipertrigliceridemia en el 35% e hiperlipemia de tipo IIb en el 16%. El 32% presentaba una elevación aislada de la ferritina; el 12%, del IST, y el 56%, una elevación de ambas. En el 61%, las transaminasas eran normales. En 10 pacientes no se observó ninguna mutación del gen *HFE*, mientras que en 18 se detectó la mutación H63D/wt; en 1, la C262Y/wt; en 5, la C282Y/H63D; en 4, la C282Y/C282Y; en 3, la H63D/H63D, y en 1, la Ser65cys/wt. Se evidenció esteatosis ecográfica en 19 pacientes (44%). Los diagnósticos definitivos fueron hemocromatosis ligada al gen *HFE* (n = 4), hemocromatosis juvenil (n = 1), porfiria hepatocutánea (n = 1) e hígado graso no alcohólico (n = 22; 51%). La mayoría de los restantes pa-

cientes podían ser incluidos dentro del síndrome de resistencia a la insulina. Se efectuaron flebotomías en 25 pacientes, con mejoría clinicoanalítica.

CONCLUSIONES: La detección de un hígado graso no alcohólico es frecuente en pacientes remitidos por alteración del metabolismo férrico. En estos pacientes se debe buscar alteraciones metabólicas y realizar una ecografía hepática y, si procede, una biopsia. Las flebotomías pueden ser útiles en el tratamiento.

STUDY OF PATIENTS REFERRED FOR ELEVATED FERRITIN LEVELS AND/OR TRANSFERRIN SATURATION: SIGNIFICANCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

OBJECTIVE: To determine the etiology of increased ferritin concentrations and/or transferrin saturation in patients in whom classical causes were ruled out.

PATIENTS AND METHOD: We studied 43 patients (35 males and 8 females) who were referred for ferritinemia greater than 300 ng/ml and or a transferrin saturation index (TSI) greater than 40%. In all patients, glycemia, cholesterol, triglycerides, uric acid, total and fractionated bilirubin, transaminase, gammaglutamyltranspeptidase, sideremia, TSI, ferritin, *HFE* gene mutations, ceruloplasmin and total 24-hour urine porphyrin were evaluated and abdominal ultrasonography was performed. In 14 patients liver biopsy was performed.

RESULTS: Fifty-three percent was overweight and 19% was obese. Alterations in carbohydrate metabolism were detected in 33%, hypercholesterolemia was found in 14%, hypertriglyceridemia in 35%, and hyperlipemia type IIb in 16%. Thirty-two percent showed isolated elevated ferritin, 12% had elevated TSI and 56% showed elevation of both. Transaminase levels were normal in 61%. No mutation in the *HFE* gene was found in 10 patients, the H63D/wt mutation was found in 18, C262Y/wt in 1, C282Y/H63D in 5, C282Y/C282Y in 4, H63D/H63D in 3 and Ser65cys/wt in 1. Ultrasonography revealed steatosis in 19 patients (44%). De-

Este trabajo ha sido realizado en parte con la ayuda de la beca de la Red Nacional de Centros de Investigación en Gastroenterología y Hepatología del Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Aguilar.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: fperezaguilar@terra.es

Recibido el 8-3-2004; aceptado para su publicación el 12-7-2004.

definitive diagnoses were *HFE*-linked hemochromatosis (4 patients), juvenile hemochromatosis (1 patient), hepatocutaneous porphyria (1 patient), and non-alcoholic fatty liver disease (22 patients; 51%). Most of the remaining patients could be included under insulin resistance syndrome. Phlebotomy was performed in 25 patients, with improvement in clinical and laboratory parameters.

CONCLUSIONS: Non-alcoholic fatty acid disease is frequently detected in patients with iron metabolism disorders. These patients should undergo investigations for metabolic alterations and liver ultrasonography and, if necessary, biopsy. Phlebotomy can be useful in the treatment of these patients.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de situaciones de sobrecarga férrica están relacionadas con la ingesta excesiva de alcohol, hemopatías, hemocromatosis hereditarias, porfirias y hepatopatías por el virus de la hepatitis C, varios trabajos avalan que también pueden asociarse al hígado graso no alcohólico¹⁻⁸. La sobrecarga de hierro suele detectarse de manera precoz por la elevación del índice de saturación de la transferrina (IST), y más tardíamente por el de la ferritina. Las elevaciones de la ferritina con una saturación normal de la transferrina se presentan asociadas a inflamación, neoplasias, hepatopatías y etilismo. Por tanto, la hiperferritinemia no refleja necesariamente un incremento del hierro hepático, sino que puede ser tan sólo un efecto inespecífico de la necroinflamación.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es la enfermedad genética más frecuente en la población caucásica y se puede efectuar un diagnóstico precoz, incluso en estadios asintomáticos, gracias a la determinación oportuna del IST y de la ferritina. La reciente identificación del gen *HFE* implicado en la mayoría de casos de HH constituye un gran avance para el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, hay otras formas de HH no relacionadas con el gen *HFE*. Sólo la mutación C282Y con carácter homocigoto y en ocasiones la H63D en estado heterocigoto combinada con la C282Y (genotipo C282Y/H63D) deberían ser consideradas como indicativas de HH ligadas al *HFE*, siempre asociadas a un fenotipo compatible⁹.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) debe ser integrada en una entidad de espectro más amplio, el hígado graso no alcohólico (HGNA), que abarca desde la esteatosis hepática como forma inicial, pasando por la EHNA propiamente dicha, hasta la cirrosis hepática, a menudo filiada como criptogenética por haber perdido sus características específicas, en el otro extremo del espectro. La EHNA es similar histológicamente a la hepatitis alcohólica y se caracteriza por esteatosis macrovesicular, necroinflamación, degeneración balonizante de los hepatocitos y fibrosis. Desde que fue descrita por Ludwig et al en 1980¹⁰, el impacto epidemiológico y el número de publicaciones recientes sobre esta entidad han sido enormes; se ha estimado una prevalencia de HGNA en la población general del 20% y de EHNA del 2-3%, por lo que la HGNA sería potencialmente la hepatopatía más común en Estados Unidos¹¹⁻¹³.

Dada la frecuencia con la que se remite a pacientes a nuestra consulta (con especial dedicación al control de las hepatopatías metabólicas y congénitas), decidimos iniciar un estudio para averiguar la etiología de la elevación de la ferritina y/o de la saturación de la transferrina en pacientes en los que se han descartado las causas clásicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Durante los años 2000-2002 hemos estudiado a los pacientes remitidos por digestólogos o hematólogos a nuestra consulta para descartar HH en muchos de los casos, tras detectar ferritinemias > 300 ng/ml y/o IST > 40%. En todos ellos comprobamos que dichos parámetros continuaban elevados al comienzo de nuestro estudio.

Previamente se excluyó a los pacientes con antecedentes de ingesta de alcohol > 30 g/día en varones o 20 g/día en mujeres, a los que habían recibido transfusiones de sangre, tomaban suplementos de hierro, presentaban enfermedades eritropoyéticas, eran portadores del virus de la hepatitis C o tenían enfermedades inflamatorias concomitantes, con elevación de la proteína C reactiva, del factor reumatoide sérico o de la velocidad de sedimentación globular.

En todos los pacientes se recogieron los datos demográficos, así como el peso y la talla, y se calculó su índice de masa corporal (IMC). Según dicho IMC, los sujetos fueron clasificados en distintos grados de obesidad de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Española de Endocrinología, Diabetes y Obesidad (SEEDO, 2002): normopeso (IMC < 25), sobrepeso de grado I (IMC 25-26,9), sobrepeso de grado II (IMC 27-29,9), obesidad de grado I (IMC 30-34,9), obesidad de grado II (IMC 35-39,9), obesidad de grado III o mórbida (IMC 40-49,9) y obesidad de grado IV o extrema (IMC > 40).

Variables analizadas

En todos los pacientes se realizaron las siguientes determinaciones analíticas: glucemia, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, sideremia, IST, ferritina, mutaciones del gen *HFE*, ceruloplasmina y porfirinas totales en orina de 24 h. A todos se les efectuó una ecografía abdominal para detectar alteraciones hepáticas, sobre todo la presencia de esteatosis manifestada por una ecogenicidad hepática aumentada (hígado brillante), que debía ser confirmada en una segunda exploración.

Estudio histológico

Sólo se efectuó biopsia hepática si se sospechaba el diagnóstico de HH ligada o no al gen *HFE*, con un valor inicial de ferritina > 1.000 ng/ml, para descartar una fibrosis (por el riesgo de un desarrollo ulterior de hepatocarcinoma¹⁴) o en casos de duda diagnóstica. No se consideró necesaria en los casos en los que había una sospecha fundada de esteatosis por los hallazgos ecográficos o clínicoanalíticos, excepto si persistía la elevación de las transaminasas después de 3 meses de dieta hipocalórica (de 1.500 calorías), ejercicio físico (paseo diario de al menos media hora) y tratamiento con fármacos hipoglucemiantes o hipolipemiantes, si eran precisos. Se consideró dudosa la indicación de efectuar esta técnica invasiva en casos de HGNA, ya que no se dispone de tratamientos con una mayor eficacia probada que los ya utilizados en nuestros pacientes y al no ser objeto del presente trabajo la estadificación de esta entidad. Las biopsias fueron obtenidas mediante aguja de biopsia bajo control ecográfico. El diagnóstico de EHNA se basó en la presencia de esteatosis e inflamación lobulillar, con o sin fibrosis; no se consideraron esenciales para el diagnóstico la presencia de cuerpos de Mallory y la balonización de los hepatocitos¹⁵.

Análisis estadístico

Se muestran los porcentajes en caso de variables categóricas, y las medidas de tendencia central y de dispersión en caso de variables continuas.

Se compararon los datos categóricos mediante la prueba de la χ^2 o el test de Fisher en los casos indicados. Las variables continuas se expresaron como mediana y rangos y se compararon mediante el análisis de la t

TABLA I. Características de los pacientes remitidos para estudio de elevación de ferritina y/o saturación de transferrina (n = 43)

Sexo (varones/mujeres)	35 (81%)/8 (19%)
Mediana de edad (rango)	55 años (21-70)
IMC	
< 24,9, normopeso	11 (26%)
25-26,9, sobrepeso de grado I	12 (28%)
27-29,9, sobrepeso de grado II	12 (28%)
30-34,9, obesidad de grado I	4 (9%)
35-39,9, obesidad de grado II	3 (7%)
40-49,9, obesidad de grado III	0
> 50, obesidad de grado IV (extrema)	1 (2%)
Alteración metabolismo hidrocarbonado	14 (33%)
Perfil lipídico	
Normal	15 (35%)
Hipercolesterolemia	6 (14%)
Hipertrigliceridemia	15 (35%)
Hiperlipemia de tipo IIb	7 (16%)
Transaminasas	
Normales	26 (61%)
Elevación GOT	1 (2%)
Elevación GPT	4 (9%)
Elevación GOT y GPT	12 (28%)
Alteración metabolismo férrico	
Elevación ferritina	14 (32%)
Elevación IST	5 (12%)
Elevación ambas	24 (56%)
Análisis mutaciones gen <i>HFE</i>	
wt/wt	10 (23%)
H63D/wt	18 (42%)
C282Y/wt	1 (2%)
C282Y/H63D	5 (12%)
C282Y/C282Y	4 (9%)
H63D/H63D	4 (9%)
Ser65cys/wt	1 (2%)
Esteatosis ecográfica	19 (44%)
Pacientes biopsiados	14 (33%)

IMC: índice de masa corporal; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; IST: índice de saturación de la transferrina; wt: *wild type* (alelo tipo salvaje).

de Student (o mediante el test de Mann-Whitney si no seguían una distribución normal). Para relacionar las variables cuantitativas con las cualitativas con más de 2 categorías se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). En caso de que las distribuciones no cumplieran la normalidad o la homocedasticidad, se aplicó el test de Kruskal-Wallis. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió a un total de 43 pacientes durante el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2002. Las características de los 43 pacientes con hiperferritinemia y/o elevación de la saturación de la transferrina se muestran en la tabla I.

En cuanto a la distribución por sexos, la mayoría fue varón ($n = 35$), con una mediana de talla de 1,71 m (rango, 1,55-1,84 m) y de peso de 78 kg (rango, 63-145 kg). Se calculó el IMC en todos ellos y se obtuvo una media de 28,1 (desviación típica = 6). Como se ha expuesto en el apartado Material y método, los sujetos fueron clasificados según el IMC. Un 56% presentaba distintos grados de sobrepeso y un 18%, de obesidad (tabla I).

Se detectó una alteración del metabolismo hidrocarbonado en 14 casos (33%), mientras que el perfil lipídico estaba alterado en un elevado porcentaje de los pacientes remitidos, ya fuera por hipercolesterolemia o por hipertrigliceridemia. En cuanto a las alteraciones del metabolismo férrico, el 32% tenía una elevación aislada de la ferritina; el 12%, del IST, y el 56%, de ambas.

Respecto a las mutaciones del gen *HFE*, el hallazgo más frecuente fue la mutación H63D/wt (en el 42% de los pacientes estudiados), seguida por la C282Y/H63D. Cabe destacar que 10 pacientes (23%) no presentaron ninguna mutación (wt/wt) (tabla I).

En la mayoría de los pacientes que presentaban elevación de las transaminasas (39%), ésta fue inferior al doble de lo normal y sólo en 3 casos superó ligeramente el triple. Después de 3 meses de dieta y ejercicio físico, las transaminasas se normalizaron en todos salvo en un paciente con esteatosis, sobrepeso e hiperlipidemia de tipo IIb. Es posible que la elevación persistente de las transaminasas en este caso fuera debida al tratamiento con estatinas, ya que se normalizaron poco después de retirar el fármaco y en la biopsia sólo se observó una esteatosis de mediana vacuola y una mínima siderosis. En 19 pacientes (44%) se observó una esteatosis hepática mediante ecografía.

Se realizó una biopsia hepática a 14 pacientes, en 4 de ellos por sospecha de HH ligada al gen *HFE*, en 1 por sospecha de HH juvenil y en 1 por porfiria hepatocutánea, todos ellos por presentar valores de ferritina > 1.000 ng/ml, para descartar fibrosis. En los 4 pacientes con sospecha de HH se observó una gran acumulación de hierro de predominio hepatocitario, con una cirrosis ya instaurada en un paciente de 72 años y esteatosis de gruesa vacuola; la fibrosis fue leve, moderada y nula en los otros 3 pacientes, respectivamente. Sólo se determinó la concentración hepática de hierro en 2 de los pacientes que planteaban dudas diagnósticas de HH y se consideró que era indicativa de HH si los valores eran > 1.500 $\mu\text{g/g}$, en 1 por no tener ninguna mutación en el gen *HFE* y por sospecha de HH juvenil, y en 1 que presentaba porfiria hepatocutánea y, además, las mutaciones C282Y/H63D. En 6 pacientes se realizó la biopsia por elevación de transaminasas sin que se hubiera detectado esteatosis ecográfica, y en 2 con esteatosis ecográfica y ferritinas cercanas a 1.000 ng/ml, para descartar fibrosis. Entre estos 6 pacientes biopsiados, en 5 se detectó esteatosis histológica, en 2 de gruesa vacuola y en 3 de mediana. En los 6 se apreció una siderosis escasa de predominio en las células de Kupffer, en 5 sin componente inflamatorio y en 2 con fibrosis. En 1 de estos 2 casos con fibrosis, ésta fue leve y se asoció a esteatosis de gruesa vacuola. En el segundo, un varón de 67 años con hiperglucemia, se objetivó una esteatosis de mediana y gruesa vacuola con un importante componente inflamatorio lobulillar, una necrosis en sacabocados y una marcada fibrosis de predominio portal con tendencia a la formación de puentes, así como la mutación H63D/wt, sin que en la ecografía se hubiese detectado la esteatosis. Fue el único paciente diagnosticado de EHNA.

Se constató la presencia de esteatosis mediante biopsia sin que la ecografía la hubiese detectado en 3 pacientes: en el único diagnosticado de EHNA con hiperglucemia, en 1 con esteatosis de mediana burbuja e hiperlipidemia de tipo IIb, y en 1 con porfiria hepatocutánea y diabetes mellitus. Por tanto, se podía considerar que un total de 22 pacientes (51%) presentaba HGNA.

TABLA II. Características de los pacientes diagnosticados de HGNA frente a los no diagnosticados de HGNA

	HGNA (n = 22)	No HGNA (n = 21)	P
Sexo (varones/mujeres)	18/4	17/4	NS
Media de edad (desviación típica)	52,6 (11,5)	52 (13,4)	NS
IMC			
< 24,9, normopeso	4 (18%)	7 (33%)	NS
25-26,9, sobrepeso de grado I	5 (23%)	7 (33%)	NS
27-29,9, sobrepeso de grado II	8 (36%)	4 (19%)	NS
30-34,9, obesidad de grado I	3 (14%)	1 (5%)	NS
35-39,9, obesidad de grado II	2 (9%)	1 (5%)	NS
40-49,9, obesidad de grado III	0	0	NS
> 50, obesidad de grado IV (extrema)	0	1 (5%)	NS
Alteración metabolismo hidrocarbonado	6 (27%)	8 (38%)	NS
Perfil lipídico			
Normal	7 (32%)	8 (38%)	NS
Hipercolesterolemia	2 (9%)	4 (19%)	NS
Hipertrigliceridemia	9 (41%)	6 (28%)	NS
Hiperlipemia tipo Iib	4 (18%)	3 (14%)	NS
Transaminasas			
Normales	11 (50%)	15 (71%)	0,06
Elevación GOT	1 (4,5%)	0	0,06
Elevación GPT	4 (18%)	0	0,06
Elevación GOT y GPT	6 (27%)	6 (29%)	0,06
Alteración metabolismo férrico			
Elevación ferritina	11 (50%)	3 (14%)	0,04
Elevación IST	2 (9%)	3 (14%)	0,04
Elevación ambas	9 (41%)	15 (71%)	0,04
Análisis mutaciones gen HFE			
wt/wt	7 (32%)	3 (14%)	NS
H63D/wt	9 (41%)	9 (43%)	NS
C282Y/wt	1 (5%)	0	NS
C282Y/H63D	1 (5%)	4 (19%)	NS
C282Y/C282Y	1 (5%)	3 (14%)	NS
H63D/H63D	3 (14%)	1 (5%)	NS
Ser65cys/wt	0	1 (5%)	NS
Esteatosis ecográfica	19 (86%)	0	< 0,01
Esteatosis histológica	7 (32%)	0	< 0,01
Siderosis intensa en la biopsia	2/7	4/7	NS
Fibrosis (cualquier grado)	4/7	2/7	NS

HGNA: hígado graso no alcohólico; IMC: índice de masa corporal; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; IST: índice de saturación de la transferrina; wt: *wild type* (alelo tipo salvaje); NS: no significativo.

Diagnósticos

El diagnóstico de HH ligada al gen *HFE* se realizó en 4 pacientes (2 de ellos, mujeres) basándose en que todos presentaron la mutación C282Y/C282Y. También se confirmó el diagnóstico de HH juvenil en un paciente de 21 años con enfermedad de Crohn ileal, por el importante depósito de hierro intrahepatocitario, con una concentración de hierro hepático de 6.386 µg/g y fibrosis incipiente, sin que se observara ninguna de las mutaciones relacionadas con el gen *HFE*. Este paciente sigue requiriendo flebotomías semanales después de más de año y medio de haberlas iniciado. Otro paciente diabético fue diagnosticado de porfiria hepatocutánea por las lesiones cutáneas vesiculocostrosas en la cara y las manos, con un valor de porfirinas en la orina de 1.291 mg/24 h (valor normal, 50-300 mg/24 h), en cuya biopsia se observó la acumulación de hierro hepatocitario, esteatosis de gran vacuola y fibrosis portal moderada. Este paciente presentaba, además, la mutación C282Y/H63D, lo cual planteó el posible diagnóstico de HH asociada, que finalmente se descartó por tener una concentración de hierro hepático de 970 µg/g y

requerir sólo 14 flebotomías semanales, y luego cada varios meses.

En última instancia, los diagnósticos definitivos fueron: a) HH ligada al gen *HFE* en 4 pacientes; b) HH juvenil en 1; c) porfiria hepatocutánea en 1, y d) HGNA en 22 pacientes. La mayoría de los restantes pacientes podrían estar incluidos en el síndrome de resistencia a la insulina, 8 por presentar dislipemia (4 con obesidad asociada) y 5 por diabetes o intolerancia hidrocarbonada (3 con una dislipemia asociada).

Actitudes terapéuticas

Todos realizaron una dieta hipocalórica y ejercicio físico; además, 7 pacientes necesitaron estatinas; 3, antidiabéticos orales, y 2, insulina. En uno de los pacientes que recibía estatinas por hiperlipemia Iib, fue preciso suspender el fármaco por la persistencia de la elevación de las transaminasas a los 3 meses de la dieta y el ejercicio físico; los valores de las enzimas se normalizaron 1 mes después de la retirada del fármaco y en la biopsia se observó esteatosis de mediana vacuola y escasa siderosis.

Se efectuaron flebotomías en 25 pacientes; los 5 pacientes diagnosticados de HH requirieron flebotomías semanales hasta un total de 30-100 y el que presentaba porfiria hepatocutánea sólo precisó 14; en los 19 pacientes con HGNA se efectuaron flebotomías cada 2 meses, con un total de 4-6, hasta que se normalizaron los parámetros de ferritina y la saturación de transferrina, con una excelente tolerancia y una mejoría subjetiva en la totalidad de ellos.

Análisis comparativo de los pacientes con y sin HGNA

En la tabla II se muestran las características de los pacientes con esteatosis comprobada ecográficamente o por biopsia (y, por tanto, con diagnóstico de HGNA) y se comparan con las de los pacientes no diagnosticados de HGNA. Como se desprende de dicha tabla, los pacientes diagnosticados de HGNA presentan hiperferritinemia con mayor frecuencia que los pacientes sin HGNA ($p = 0,04$). Además, en ellos eran más frecuentes el sobrepeso, la obesidad y la hipertrigliceridemia, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Patrón de alteración del metabolismo férrico y su relación con distintas variables

Al estudiar la relación del patrón de trastorno del metabolismo férrico (hiperferritinemia, elevación del IST o ambas situaciones) con otras variables (tabla III), se observó una relación lógica con la mutación del gen *HFE*. Además, como se ha mencionado con anterioridad, la hiperferritinemia fue más frecuente en pacientes con HGNA. La edad (test de Kruskal-Wallis), el sexo, el IMC, el patrón de elevación de las transaminasas, la presencia y el tipo de

TABLA III. Diferencias entre los pacientes con distintas alteraciones del metabolismo férrico

	Elevación ferritina (n = 14)	Elevación IST (n = 5)	Elevación ferritina e IST (n = 24)	p
Sexo (varones/mujeres)	11/3	3/4	21/3	NS
Mediana de edad (rango)	46 (29-66)	52 (28-60)	57 (21-75)	0,05
IMC				
< 24,9, normopeso	1 (7%)	2 (40%)	8 (33%)	NS
25-26,9, sobrepeso de grado I	3 (21%)	1 (20%)	8 (33%)	NS
27-29,9, sobrepeso de grado II	6 (43%)	1 (20%)	5 (21%)	NS
30-34,9, obesidad de grado I	2 (14%)	1 (20%)	1 (4%)	NS
35-39,9, obesidad de grado II	1 (7%)	0	2 (8%)	NS
40-49,9, obesidad de grado III	0	0	0	NS
> 50, obesidad de grado IV (extrema)	1 (7%)	0	0	NS
Alteración metabolismo hidrocarbonado	4 (28%)	2 (40%)	8 (33%)	NS
Perfil lipídico				
Normal	6 (43%)	2 (40%)	7 (29%)	NS
Hipercolesterolemia	1 (7%)	0	5 (21%)	NS
Hipertrigliceridemia	4 (28%)	1 (20%)	10 (42%)	NS
Hiperlipemia de tipo IIb	3 (21%)	2 (40%)	2 (9%)	NS
Transaminasas				
Normales	7 (50%)	4 (80%)	15 (63%)	NS
Elevación GOT	1 (7%)	0	0	NS
Elevación GPT	2 (14%)	0	2 (8%)	NS
Elevación GOT y GPT	4 (29%)	1 (20%)	7 (29%)	NS
Análisis mutaciones gen <i>HFE</i>				
wt/wt	6 (43%)	0	4 (17%)	0,03
H63D/wt	4 (27%)	3 (60%)	11 (46%)	0,03
C282Y/wt	1 (7%)	0	0	0,03
C282Y/H63D	0	2 (40%)	3 (12%)	0,03
C282Y/C282Y	0	0	4 (17%)	0,03
H63D/H63D	3 (21%)	0	1 (4%)	0,03
Ser65cys/wt	0	0	1 (4%)	0,03
Esteatosis ecográfica	10 (71%)	2 (40%)	7 (29%)	0,04
Diagnóstico de HGNA	11 (79%)	2 (40%)	9 (37%)	0,04

IMC: índice de masa corporal; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; IST: índice de saturación de la transferrina; wt: *wild type* (alelo tipo salvaje); HGNA: hígado graso no alcohólico; NS: no significativo.

hiperlipemia y la hiperglucemia no influyeron en el tipo de alteración del metabolismo férrico (test de la χ^2), ni tampoco lo hicieron los valores sanguíneos de GGT, GOT, GPT, ferritina, IST, hierro, glucemia, colesterol total, triglicéridos o ceruloplasmina (test de ANOVA) (datos no expuestos en la tabla). Sí que se observó que la esteatosis ecográfica se relacionaba significativamente con el grado de elevación del IST y la sideremia (test de la t de Student).

DISCUSIÓN

La detección de una elevación de la ferritina, bien aisladamente o en combinación con la del IST, supone un reto en la práctica clínica, sobre todo tras descartar las causas comunes, tales como etilismo, hemopatías e infección crónica por el virus de la hepatitis C. En este estudio se pone de manifiesto que, en un porcentaje relevante de casos, el factor causante es el HGNA asociado al síndrome de resistencia a la insulina.

El hecho de que la mayoría de los pacientes con sobrecarga férrica sean varones parece deberse a que las mujeres están parcialmente protegidas por las pérdidas fisiológicas de hierro con la menstruación.

El diagnóstico de HGNA se efectuó mayoritariamente por ecografía. Es posible que una realización más frecuente de biopsias hepáticas hubiese conducido a este diagnóstico, incluyendo alguno de EHNA, en un número mayor de casos. Este elevado porcentaje de HGNA entre los pacientes remitidos por sobrecarga de hierro concuerda con

el de los estudios de otros autores¹⁻⁸. No obstante, debemos resaltar que nuestro estudio se ha llevado a cabo en una clínica con especial dedicación al estudio de metabopatías hepáticas y previamente se habían excluido las causas más frecuentes de acumulación de hierro. La mayor parte de los pacientes parece que puede ser incluida en un grupo homogéneo caracterizado por sobrecarga de hierro leve o moderada y síndrome de resistencia a la insulina, ya que la mayoría presentaba sobrepeso u obesidad, hiperlipemias o diabetes. Es importante resaltar que, seguramente, la sobrecarga férrica sólo se presenta en un espectro no muy amplio de los muy numerosos pacientes con HGNA. La resistencia a la insulina parece ser un factor patogénico clave y reproducible en la EHNA¹⁶⁻¹⁸. Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en tejidos diana típicos, como el muscular esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Este concepto se engloba dentro del denominado síndrome metabólico o síndrome X, en el que se asocian varias entidades clínicas como obesidad, hiperlipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus, y que confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El HGNA podría considerarse como la manifestación hepática del síndrome de resistencia a la insulina.

Se ha descrito que la mayoría de los pacientes con sobrecarga primaria de hierro no debida a HH presenta resistencia a la insulina¹⁹⁻²², la cual puede mejorar con la realización de flebotomías²³⁻²⁶. La resistencia a la insulina provoca una mayor expresión de los receptores de la transferrina en la superficie celular y un incremento de la

exocitosis de los receptores intracelulares preexistentes, asociándose a concentraciones elevadas de ferritina sérica^{19,21,27} y a un aumento de hierro hepático en algunos pacientes⁵. Se postula que el exceso de hierro hepático puede ser uno de los cofactores que provocan estrés oxidativo. El hierro produce peroxidación lipídica, con la formación de melandialdehído y 4-hidroxinonenal, moléculas que inducen una activación de las células estrelladas, estimulándose así la fibrogénesis; este mecanismo parece comprobado tanto en la hemocromatosis hereditaria como en la talasemia. Queda por aclarar si una sobrecarga leve o moderada de hierro en la EHNA interviene en la patogenia de esta entidad, está relacionada con anomalías metabólicas asociadas o se debe a factores ambientales o genéticos no identificados. Por ejemplo, mutaciones heterocigotas del gen *HFE*, con frecuencia detectadas en estos pacientes, podrían incrementar la acumulación de hierro hepático², aunque no son predictores independientes de fibrosis hepática. Por tanto, la hiperferritinemia no refleja necesariamente un incremento del hierro hepático, sino que puede ser un efecto inespecífico de necroinflamación hepática debida a la propia EHNA, como un reactante de fase aguda.

George et al¹ y Bonkovsky et al² han observado que los pacientes con EHNA y sobrecarga de hierro tienen una mayor afección hepática y una fibrosis más acusada, y lo atribuyen a una mayor prevalencia de la mutación C282Y. Por el contrario, Younossi et al³ y Angulo et al⁴ no han observado ninguna relación entre el hierro y las manifestaciones clínicas o histológicas en pacientes con HGNA. Por su parte, Mendler et al⁵ no han detectado una mayor sobrecarga de hierro en pacientes con EHNA que en los que sólo tienen esteatosis hepática. Este autor ya indicó que una sobrecarga inexplicada de hierro hepático aparece casi constantemente asociada al síndrome de resistencia a la insulina. Asimismo, Chitturi et al⁶ observaron que los pacientes con HGNA a menudo presentan hiperferritinemia (resultados similares a los de nuestro estudio) pero con saturaciones de la transferrina normales, sin que las mutaciones del *HFE* confiriesen un mayor riesgo de fibrosis. Fargion et al⁷ observaron que los pacientes con esteatosis hepática a menudo presentan valores elevados de ferritina con saturaciones de la transferrina normales, lo que refleja una sobrecarga de hierro sólo en aquellos en los que es persistente a pesar de una dieta apropiada; el trastorno simultáneo del metabolismo del hierro y de la glucosa y/o de los lípidos, en la mayoría de los casos asociado a resistencia a insulina, causaría la hiperferritinemia persistente y permitiría identificar a los pacientes con riesgo de EHNA. Finalmente, Moirand et al⁸ describieron un nuevo síndrome de sobrecarga de hierro relacionado con trastornos metabólicos y resistencia a la insulina.

En un estudio realizado en Barcelona²⁸, de 55 personas con sobrecarga férrica sin diagnóstico de HH se objetivó la mutación C282Y/C282Y en el 5,5%, la C282Y/H63D en el 3,6%, la H63D/H63D en el 5,5% y la wt/wt en el 85,5% restante. En el Área de Salud 16 de Alicante²⁹, de 118 personas estudiadas por sobrecarga de hierro, la mu-

tación C282Y/C282Y se presentó en el 16%; la C282Y/wt, en el 1%; la C282Y/H63D, en el 6%; la H63D/H63D, en el 7%, y la H63D/wt, en el 4%. Cabe resaltar que más de la mitad de nuestros pacientes presenta la mutación H63D, por lo que creemos que podría estar implicada en la patogenia de la sobrecarga ligera de hierro.

Nos hemos planteado si la realización de flebotomías terapéuticas podrían retrasar e incluso revertir el daño hepático en pacientes con sobrecarga de hierro y HGNA. En estos casos, no parece que la dieta, el ejercicio físico y la corrección de las entidades clínicas asociadas al síndrome de resistencia a la insulina sean suficientes para disminuir los valores de ferritina o los depósitos de hierro. Por ello, sometimos a flebotomías cada 2 meses a los 19 pacientes con HGNA y comprobamos que mientras éstos sólo requerían de 4 a 6 flebotomías bimensuales para normalizar la ferritina y la saturación de la transferrina, los diagnosticados de HH las necesitaban semanalmente. Un método fiable para evaluar el hierro almacenado es el número de flebotomías requeridas para conseguir eliminar su exceso; se calcula dividiendo por 2 el volumen de sangre extraído, asumiendo que 1 litro de sangre contiene 0,5 g de hierro. Fachini et al²⁶ observaron que la realización de flebotomías en pacientes con intolerancia hidrocarbonada y HGNA producía una mejoría de las concentraciones de insulina plasmática, tanto en ayunas como tras el estímulo con glucosa, y una casi normalización de las transaminasas, lo que indicaría el efecto ahorrador de insulina en la depleción de hierro y el papel clave, tanto del hierro como de la hiperinsulinemia, en la patogenia del HGNA. Guillyomarc'h et al²⁵ indicaron que la realización de flebotomías a pacientes con una sobrecarga de hierro hepático asociada a la resistencia a la insulina no sólo lograba una mejoría subjetiva sin efectos adversos, sino que podía reducir el riesgo de fibrosis hepática, cáncer o enfermedad cardiovascular. Nosotros hemos logrado el control de las anomalías metabólicas en la mayoría asociando dieta, ejercicio físico, flebotomías y tratamiento farmacológico cuando procedía, con una mejoría subjetiva y sin efectos colaterales. Hasta el momento parece que la dieta y el ejercicio físico son las medidas más eficaces en el tratamiento del HGNA; además, pueden ser útiles la metformina³⁰ o las tiazolidinedionas³¹⁻³⁴, al corregir la resistencia a la insulina. A partir de este estudio, postulamos el beneficio adicional de la realización de flebotomías en los pacientes que presenten una sobrecarga férrica.

En conclusión, la detección de HGNA es frecuente en los pacientes remitidos por alteración del metabolismo férrico, generalmente con síndrome de resistencia a la insulina. Por ello, estimamos que todos los individuos que presentan hiperferritinemias, asociadas o no a elevación de la saturación de la transferrina, deben ser valorados de manera completa para detectar posibles alteraciones metabólicas, además de efectuar una ecografía hepática para evidenciar esteatosis y, si procede, una biopsia para descartar EHNA; dichas alteraciones deben ser corregidas y se deben realizar más estudios que avalen la utilidad de las flebotomías.

BIBLIOGRAFÍA

- George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
- Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increase prevalence of mutations of the *HFE* gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.
- Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 1999;30:847-50.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapay T, Guyadere D, et al. Insuline resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
- Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. *HFE* mutations, hepatic iron, and fibrosis, ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36:142-9.
- Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2448-55.
- Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.
- Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:342-8.
- El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chamas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence of patients management. *Br Radiology* 1992;65:774-8.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
- Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999;2:1067-71.
- Pérez-Aguilar F. Hemocromatosis hereditaria: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:103-10.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- Marceau P, Biron S, Hould F-S, Hould FS, Marceau S, Simard S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-7.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zoll M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Fernández-Real JM, Ricart Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.
- Cavallo Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism* 1955;44:281-6.
- Tuomainen TP, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 1997;20:426-8.
- Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988;318:809-14.
- Desai TK. Phebotomy reduces transaminases levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:A975.
- Nitecki J, Jackson FW, Allen ML. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:A1474.
- Guillyomarc'h A, Mendler R, Moirand R, Lainé F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001;35:344-9.
- Fachini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
- Remacha AF, Carrasco M, Sardá MP, Barceló MJ, Belsa I, Baiget M. Screening for iron overload and *HFE* mutations in a university hospital. *Haematologica* 2000;85:873-5.
- Sánchez-Moya A. Presencia de hemocromatosis hereditaria en el Área de Salud número 16 de Alicante [tesis doctoral]. 2003.
- Lin HZ, Yang SQ, Kujhada F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses nonalcoholic fatty liver disease in obese leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
- Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang ZW, Pan W, Shimomura I, et al. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8536-41.
- Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:519-25.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
- Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentration are closely correlated to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200-6.