

# Perfil dos pacientes com hiperferritinemia em acompanhamento ambulatorial em um serviço no sul do Brasil

## Profile of patients with hyperferritinemia in ambulatorial follow-up in southern Brazil

Fernanda Fagundes Ribeiro<sup>1</sup>, Thiago Mamôru Sakae<sup>2</sup>, Maria Zélia Baldessar<sup>3</sup>

### RESUMO

O achado de hiperferritinemia é comum na prática clínica. Além de representar os estoques de ferro no organismo, a ferritina se mostra como proteína de fase inflamatória, podendo elevar-se em comorbidades inflamatórias agudas ou crônicas e se associar com a chamada síndrome plurimetabólica. **Objetivo:** Avaliar as características clínicas de pacientes com hiperferritinemia em acompanhamento ambulatorial no período de janeiro de 2013 a novembro de 2016. **Métodos:** Estudo observacional transversal, desenvolvido em um serviço de Hematologia na cidade de Tubarão, Santa Catarina. Coletaram-se dados de 136 pacientes com o diagnóstico de hiperferritinemia através de prontuários digitais. Foram realizadas análises descritivas e associações com os testes qui-quadrado e t Student, quando apropriado. **Resultados:** Houve um predomínio do sexo masculino (83,50%) com idade média de 56,62 anos, a média de ferritina de 693,45mcg/L e de ferro sérico 121,52mcg/dL, sendo as causas secundárias de hiperferritinemia as predominantes. Ao se estratificar os valores de ferritina constatou-se que os pacientes com ferritina >1000mcg/L tiveram um risco 50% maior de possuir alterações ao ultrassom, 70% maior prevalência de HDL<40 e 40% maior prevalência de hipertrigliceridemia. Os pacientes com ferritina >400mcg/L tiveram duas vezes maior chance de apresentar resistência à insulina. **Conclusão:** As principais causas de hiperferritinemia foram secundárias a doenças crônicas metabólicas.

**Descritores:** Ferritina; Hemocromatose/congênito; Síndrome metabólica; Resistência à insulina/fisiologia

### ABSTRACT

Hyperferritinemia is common in the clinical practice. In aside from representing the stocks of iron in the organism, ferritin is also a inflammatory phase protein, witch can be elevated in chronic or acute inflammatory comorbidities and be associated with plurimetabolic syndrome. This study aims the evaluation of the clinical characteristics of ambulatory patients with hyperferritinemia between January-2013 and November-2016. **Methods:** It is a cross-sectional, descriptive study, developed in the hematology center of the medical specialties clinic in Tubarão – Santa Catarina. Data from 136 patients have been collected and then transferred to an Excel spreadsheet, imported to Epiinfo 7 and the expressed into absolute and relative numbers, graphics and figures. **Results:** It was found a predominance of males (83,50%) with a mean age of 56,62 years, a mean ferritin level of 693,45mcg/L and seric iron of 121,52mcg/dL being the secondary causes of hyperferritinemia the most predominant. When stratified the ferritin levels, it was verified that patients with a ferritin >1000mcg/L had 50% more risk of having ultrasound alterations, 70% more prevalence of HDL<40 and 40% more prevalence of having hypertriglyceridemia. Patients with a ferritin >400mcg/L had twice as many chances of having insulin resistance. **Conclusion:** The main causes of hyperferritinemia were secondary to chronic metabolic diseases.

**Keywords:** Ferritins; Hemochromatosis/congenital; Metabolic syndrome; Insulin resistance/physiology

<sup>1</sup> Estudante. Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL, Campus Tubarão/SC

<sup>2</sup> Médico Anestesiologista. Pós Doutor em Ciências da Saúde e Professor do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina- UNISUL. Doutor em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Mestre em Saúde Pública – UFSC. Universidade do Sul de Santa Catarina- UNISUL, Campus Tubarão/SC.

<sup>3</sup> Médica Hematologista. Serviço de Hematologia. Hospital Nossa Senhora da Conceição de Tubarão/SC. Mestre em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Professora. Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina- UNISUL, Campus Tubarão/SC.

**Autor Correspondente:** Thiago Mamôru Sakae. E-mail: thiagosakae@gmail.com

**Conflito de Interesses** - Nenhum

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUL sob o número 55049516.7.0000.5369.

## INTRODUÇÃO

O ferro (Fe) é um dos elementos essenciais no organismo, por participar de diversas reações bioquímicas fundamentais. Sua sobrecarga determina a deposição em múltiplos órgãos, podendo ser geneticamente adquirida - na Hemocromatose Hereditária - ou ocorrer por diversas condições secundárias.<sup>(1-3)</sup> Existem diferentes métodos para se avaliar o grau de sobrecarga de ferro, incluindo os níveis séricos de ferritina, a biópsia hepática e exames de imagem como Ressonância Magnética e Ultrassonografia.<sup>(4)</sup>

Os níveis de ferritina são um marcador confiável dos estoques de ferro do corpo; sendo que, com baixos valores fornecidos, evidenciam absoluta diminuição da reserva. No entanto, os níveis elevados são muito menos específicos para a sobrecarga sistêmica de ferro, por ser a ferritina um reagente de fase aguda, definido como uma proteína cuja concentração altera pelo menos vinte e cinco por cento durante os estados inflamatórios clínicos e subclínicos, neoplasias e infecções.<sup>(5,6)</sup>

Os intervalos de referência variam entre os laboratórios devido às diferenças nas técnicas analíticas e nas populações de referência. Idade e sexo também são determinantes importantes com pontos de corte mais baixos aceitáveis para as mulheres, devido ao aumento da perda de ferro pela menstruação, gravidez e lactação.<sup>(7)</sup> Os níveis entre 30-300 para homens e 15-200 para mulheres são considerados normais, o que reflete a variação significativa na ferritina sérica presente na população.<sup>(8)</sup>

Níveis elevados de ferritina sérica estão sendo cada vez mais reconhecidos em pacientes com características da síndrome metabólica e resistência à insulina. Isto é particularmente relevante no cenário da doença hepática não alcoólica, que é a manifestação hepática da síndrome metabólica. Sendo assim, a fim de determinar a causa da elevação da ferritina, o cenário clínico pode ser muito útil. Pacientes com história de ingestão crônica de álcool ou características da síndrome metabólica (obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão) frequentemente apresentam hiperferritinemia. Da mesma forma, os doentes com condições inflamatórias crônicas, insuficiência renal, malignidade e insuficiência medular podem se apresentar de forma semelhante.<sup>(9)</sup>

As manifestações de sobrecarga de ferro em geral se tornam evidentes após a idade de 40 no sexo masculino e mais tarde no sexo feminino. Incluem doença hepática, pigmentação da pele, diabetes mellitus, artropatia, impotência nos homens e débito cardíaco, alargamento com ou sem insuficiência cardíaca ou defeitos de condução.<sup>(10)</sup> Uma ligeira sobrecarga é considerada preditor de

danos cardiovasculares. A depleção de ferro, obtida por flebotomia, tem sido relacionada à melhora da resistência à insulina e redução do risco cardiovascular.

A hiperferritinemia, aos olhos do hepatologista, traz sempre a lembrança do diagnóstico de hemocromatose hereditária (HH), mais comumente devido a mutações no gene HFE que é uma desordem autossômica recessiva em que estas mutações provocam o aumento da absorção intestinal de ferro. Entretanto, a maior parte dos pacientes com ferritina aumentada não têm HH (60-80%), mesmo em centro de referência para esta doença, o que sugere a necessidade de que sejam investigadas outras causas que justifiquem esta alteração.<sup>(11)</sup>

Baseado nas exposições anteriores, é de grande relevância lembrar a existência de inúmeras causas as quais justificam a hiperferritinemia. Embora seja uma das causas, o diagnóstico de HH não é único e não é o mais frequente. Cabe ao médico responsável avaliar criteriosamente o paciente, tendo em mente que este achado poderá ser atribuído com frequência à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), síndrome plurimetabólica e outros estados de inflamação clínica ou subclínica.

O objetivo do estudo foi avaliar as características clínicas de pacientes com hiperferritinemia em acompanhamento ambulatorial no período de janeiro de 2013 a novembro de 2016.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com pacientes portadores de hiperferritinemia atendidos em nível ambulatorial no período de janeiro de 2013 a novembro de 2016. Foi feita a amostra do tipo censo, a qual incluiu todos os 136 pacientes atendidos no local do estudo no período proposto.

Os dados foram coletados na Multmed Clínica de Especialidades Médicas a partir de uma ficha de coleta de dados. Não foi abordado nenhum paciente ao longo do estudo. Não houve critérios de exclusão na coleta dos dados em prontuários.

As variáveis analisadas foram gênero, idade, escolaridade, comorbidades, perfil genético, exames laboratoriais e ultrassonografia de abdome.

Os dados foram tabulados no programa Excel e analisado através do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Foram utilizados os testes de qui-quadrado e t-student (de acordo com o indicado) para análise das associações. O nível de significância adotado foi de 95%. O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUL sob o número 55049516.7.0000.5369.

## RESULTADOS

No período estudado foram avaliados 136 pacientes portadores de hiperferritinemia. Dos pacientes 69,1% eram do gênero masculino e, a idade média foi de 56,60 anos (DP=16,72) e, quanto à instrução, 41,2% apresentavam 1º grau completo.

Quanto aos hábitos de vida, 93,4% mostraram-se sedentários; 77,2% etilistas e 15,4% relatavam uma alimentação rica em ferro. Quanto ao uso de medicamentos, 69,1% utilizava uma ou mais classes medicamentosas.

Apenas 16,9% dos pacientes eram hígidos; 31,7% apresentavam mais de uma comorbidades e, entre as mais prevalentes, estavam: hipertensão arterial sistêmica (22,5%); outras doenças hematológicas (19,6%) e diabetes mellitus tipo II (16%). O perfil genético para Hemocromatose mostrou-se positivo em 23,5% dos casos de hiperferritinemia e, quanto ao perfil genético: 62,5% mostraram-se heterozigoto H63D, 21,8% homozigoto H63D, 25% heterozigoto C28ZY e 6,25% homozigoto C28ZY - sendo que mais de um gene pode estar alterado em um mesmo paciente. (Tabela 1).

Ao avaliar os sintomas, as queixas inespecíficas predominavam em 32,2%, seguido por astenia com 19,1%

- os pacientes com ferritina >700 mcg/L tiveram três vezes maior prevalência de astenia quando comparados aos com <700 (RP=3,53; IC 95%: 2,57 - 4,83) com p<0,00001). Dor abdominal e artralgia, ambas estavam presentes em 9,4%.

As alterações ultrassonográficas nos pacientes com hiperferritinemia foram observadas em 52,9% e, destes, 25,7% apresentavam esteatose hepática leve. (Tabela 2).

Na tabela 3 estão apresentados os parâmetros laboratoriais, sendo a média dos valores de ferritina 693,4 e de ferro 121,1. A média da glicemia de jejum foi de 108,5, e do perfil lipídico: colesterol total com média de 205,54, LDL de 120,2, HDL de 43,1 e dos triglicerídeos de 181,4. As enzimas hepáticas tiveram média de 34,2 AST, 39,4 ALT e 43,2 Gama GT .

Ao estratificar os valores de ferritina foi observado que os pacientes com ferritina >1000mcg/L tiveram um risco 50% maior de possuir alterações ao ultrassom em comparação àqueles com ferritina <1000 (RP: 1,54; IC: 1,12-2,12; p=0,038), 70% maior prevalência de HDL<40 (RP: 1,70; IC: 1,22 - 2,37; p=0,015) e, 40% maior prevalência de hipertrigliceridemia (TG>150) (RP: 1,42; IC: 1,09 - 1,86; p=0,054). Os pacientes com ferritina >400mcg/L tiveram duas vezes maior chance de apresentar resistência à insulina (glicemia>100mg/dL) (RP: 2,18; IC: 1,01 - 5,22; p=0,032).

**Tabela 1.** Perfil sócio demográfico dos pacientes com hiperferritinemia

Variável	N	%
<b>Gênero</b>		
Masculino	94	69,1
Feminino	42	30,8
<b>Escolaridade</b>		
1º grau completo	56	41,2
2º grau completo	38	27,9
Superior incompleto	11	8,1
Superior completo	31	22,8
<b>Sedentarismo</b>		
Sim	127	93,4
Não	9	6,6
<b>Alimentação</b>		
Balanceda	115	84,6
Rica em Fe	21	15,4
<b>Perfil Genético</b>		
Negativo	104	76,4
Heterozigoto H63D	20	62,5
Homozigoto H63D	7	21,8
Heterozigoto C28ZY	8	25
Homozigoto C28ZY	4	6,2
<b>Medicamentos</b>		
Nenhum	42	30,9
Anti-hipertensivo	57	41,5
AINE	23	16,6
Hipoglicemiante	20	14,4
Estatinas	19	13,9
Fibratos	3	2,1
Insulina	6	4,2
Outros	71	53,4

Fonte: MultMed Clínica de Especialidades Médicas.

**Tabela 2.** Alterações ultrassonográficas nos pacientes com hiperferritinemia

Variável	N	%
USG normal	64	47,1
<b>USG Alterado</b>		
Esteatose leve	72	52,9
Esteatose moderada	19	14
Esteatose grave	4	2,9
Alteração inespecífica	14	10,1

Fonte: MultMed Clínica de Especialidades Médicas

**Tabela 3.** Parâmetros laboratoriais nos pacientes com hiperferritinemia

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Ferritina (mcg/L)	130	264	693,4	299,4
Ferro Sérico (mcg/dL)	12	281	121,1	52,6
Glicemia (mg/dL)	71	313	108,5	36,3
Colesterol total (mg/dL)	79	354	205,54	50,2
LDL-colesterol (mg/dL)	41	238	120,2	39,1
HDL-colesterol (mg/dL)	28	155	43,1	13,7
TG-colesterol (mg/dL)	46	1086	181,4	104,7
AST (UI/L)	8	115	34,2	18
ALT (UI/L)	8	424	39,4	41,9
Gama GT (UI/L)	14	217	43,2	25,9

Fonte: MultMed Clínica de Especialidades.

## DISCUSSÃO

A ferritina, uma proteína relacionada aos estoques corporais de ferro, representa um importante marcador do status deste metal no organismo, sendo útil para se avaliar o grau de acúmulo de ferro na HH e também é uma proteína de fase aguda que, em casos de inflamação, apresenta 25% de elevação e, ocorre também, em casos de obesidade, diabetes mellitus tipo II e síndrome metabólica.

Na avaliação do perfil dos pacientes com hiperferritinemia o gênero masculino foi mais prevalente, semelhante aos estudos de alguns autores.<sup>(12,13)</sup> com 93,3% e 83,8%, respectivamente. A média de idade mostrou diferença de quase dez anos a mais em relação ao estudo de Melo et al.,<sup>(13)</sup> sendo de 48 anos no último. Os valores de ferritina (693,45) encontrados tiveram um valor intermediário entre os estudos anteriores com médias de 884,28 µg/L<sup>(13)</sup> e 932 µg/L<sup>(12)</sup>. O etilismo (22,8%) teve prevalência próxima a outros estudos (20%<sup>(12)</sup>), assim como o tabagismo também (16,9%<sup>(14)</sup>).

A pesquisa genética para hemocromatose foi de acordo com a literatura pesquisada<sup>(12,13)</sup> em que se apresentou negativa em 60%<sup>(12)</sup> e 62%<sup>(13)</sup> dos indivíduos. A genética positiva para HH apresentou concordância com Melo et al.<sup>(13)</sup>, sendo a alteração mais frequente o gene Heterozigoto H63D, diferente de Brudevold et al.,<sup>(14)</sup> em que prevaleceu o gene heterozigoto para C282Y.

Ao se avaliar a frequência dos sintomas, as queixas inespecíficas representavam a maioria<sup>(14)</sup>, seguido por astenia em 28% e artralgia em 17%, o mesmo ocorrendo neste estudo em que os sintomas inespecíficos e a astenia foram os mais encontrados. O uso de medicamentos nesta população é frequente face às múltiplas comorbidades. De acordo com Brudevold et al.,<sup>(14)</sup> no mesmo estudo 50% faziam uso de pelo menos uma classe medicamentosa, um valor um pouco abaixo do que se encontrou nesse estudo (60,1%).

Um estudo americano<sup>(15)</sup> mostrou que as maiores causas de hiperferritinemia na população estudada eram devido à transfusão crônica (35%), seguida por doença hepática (27%) e hematológica (16%). Neoplasias malignas sólidas, infecção, síndrome de ativação de macrófagos e síndrome hemofagocítica primária e secundária constituíram o restante (22%) em contraste com o presente estudo em que se encontrou entre as principais doenças associadas à hiperferritinemia: Hipertensão arterial sistêmica (22,5%); anemia e outras doenças hematológicas (19,6%) – talassemia e doenças mieloproliferativas - e diabetes mellitus II (16%) assim como descrito por Brudevold et al.<sup>(14)</sup>.

A síndrome metabólica é frequentemente associada à hiperferritinemia. Um estudo de metanálise sobre o tema, identificaram a associação positiva independente dentre os níveis de ferritina e a síndrome metabólica.<sup>(15)</sup> A categoria mais alta de níveis de ferritina foi variável independentemente com 1,73 vezes maior presença de síndrome metabólica quando comparada à categoria mais baixa. Não se encontrou tal associação que possa se justificar pelo tamanho da amostra, apesar de ser nítida a prevalência de fatores de risco para síndrome metabólica entre os pacientes estudados.<sup>(16)</sup>

Adams e Barton<sup>(17)</sup> concluíram que aproximadamente 90% dos pacientes com hiperferritinemia encontrados na prática médica de rotina não possuíam sobrecarga de ferro estando, pois, este estudo em acordo com a literatura. Alguns autores ao estratificarem os níveis de ferritina em 3 grupos (600-1000; 1000-1500 e >1500) não obtiveram distribuição diferente em relação a fatores de risco. Também, a prevalência de Hemocromatose Hereditária não foi maior no grupo com maior valor de ferritina, vindo de encontro aos resultados encontrados no presente estudo.<sup>(18)</sup>

Outros estudos<sup>(19)</sup> mostraram correlação positiva entre as mulheres com diabetes e níveis mais elevados de ferritina; em homens, essa diferença significativa não foi observada, além de a ferritina sérica ser significativamente maior nos pacientes com colesterol sérico acima de 200 mg/dL em comparação aos indivíduos com colesterol inferior ou igual a 200 mg/dL. No presente estudo a relação ferritina >400mcg/dL relacionou-se à chance duas vezes maior de apresentar resistência à insulina nos dois gêneros, e a associação com colesterol total não foi estatisticamente significativa. Quanto ao colesterol HDL, Wrede et al.,<sup>(19)</sup> não observaram alterações significativas nos valores de ferritina sérica em mulheres ou homens com colesterol HDL inferior a 40 mg/dL em comparação com aqueles com normalidade de colesterol HDL diferente do encontrado nesse estudo, que identificou que os pacientes com ferritina >1000mcg/L tiveram 70% maior prevalência de HDL<40.

Ressalta-se a importância da pesquisa em descrever o perfil dos pacientes com hiperferritinemia, bem como em comparar os dados encontrados com a literatura científica, tornando possível, à vista disto, um avanço e aprimoramento na prevenção das doenças crônicas metabólicas assim como das suas complicações e a adequada promoção em saúde que deve ser multidisciplinar.

## CONCLUSÃO

Ao avaliar o perfil dos pacientes com hiperferritinemia atendidos no período de janeiro de 2013 a novem-

bro de 2016 observou-se que o perfil sócio demográfico dos pacientes do estudo foi caracterizado pela média de idade de 56,60 anos, predomínio do sexo masculino, predomínio dos hábitos de sedentarismo e mínima parcela apresentando alimentação rica em ferro.

Entre as comorbidades mais prevalentes na população do estudo encontrou-se doenças crônicas como: hipertensão arterial sistêmica, anemias e outras doenças hematológicas – talassemia e doenças mieloproliferativas – e diabetes mellitus tipos II.

O perfil genético foi positivo em menos de 25% e quando realizada a pesquisa genética, a alteração mais encontrada foi Heterozigose no gene H63D. Mais da metade dos pacientes possuíam alteração ultrassonográfica, sendo a esteatose hepática leve a alteração mais comum. Os valores de ferritina >1000mcg/L tiveram um risco 50% maior de possuir alterações ao ultrassom em comparação à aqueles com ferritina. Também houve maior prevalência de HDL<40 em pacientes com ferritina acima de 1000 e chance duas vezes maior de apresentar resistência à insulina em pacientes com ferritina >400mcg/L.

## REFERÊNCIAS

1. Angelucci E. Another step forward in iron chelation therapy. *Acta Haematol.* 2015;134(4):231-2. Comment on: *Acta Haematol.* 2015;134(4):233-42.
2. Leitch HA. Hematologic improvement with iron chelation therapy in acquired anemias. *Eur J Haematol.* 2016;96(6):551-2.
3. Kontoghiorghes CN, Kontoghiorghes GJ. New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy. *World J Methodol*[Internet]. 2016[cited 2020 Nov 19];6(1):1-19. Available from: New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy - PMC (nih.gov)
4. Shamsian BS, Esfahani SA, Milani H, Akhlaghpour S, Mojtahedzadeh S, Karimi A, Shamshiri AR, Alavi S, Safari A, Rezaei N, Arzanian MT. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload: a comparison of MRI, echocardiography and serum ferritin level in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Clin Imaging.* 2012;36(5):483-8.
5. Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, Corlotti MT, Mozzi F, Milani S, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med.* 1989;113(1):73-8.
6. Manesh MS, Kheiri S, Abasi F, Momeni A. Serum ferritin has correlation with HbA1c in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res.* 2015;4(1):74.
7. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;40-61.
8. Wen CL, Castilho EA, Carrilho FJ, Cerri GG, Martins MA, Alves VA. *Clinica Médica.* São Paulo: FMUSP; 2016.618p.
9. Wong K, Adams PC. The diversity of liver diseases among outpatient referrals for elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20(7):467-70.
10. Li H, Ginzburg YZ. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol.* 2010;2010:605435.
11. Mattos ÂZ. Investigação da hiperferritinemia.[Internet]. Rio de Janeiro: Grupo de Fígado do Rio de Janeiro; 2015. [citado 2020 Jun 21]. Disponível em: <http://www.caja.com.br/clientes/gfrj/?p=68>
12. Soares TC, Carvalho SF, Lula JF, Teles LF. Ferritina elevada e fatores associados: análise de um serviço de Hematologia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015[citado 2021 Maio 24];37(supl 1):64. Disponível em: <http://www.htct.com.br/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X2531137915637736>
13. Souto NL, Publiesi PR, Lopes IC. Hemacromatose hereditária: revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais* [Internet]. 2016[citado 2020 Out 18];38(Suppl 2):101-12. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2072>
14. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* [Internet]. 2008[cited 2019 Jun 21];3(10):e3547. Available from: Hyperferritinemia Is Associated with Insulin Resistance and Fatty Liver in Patients without Iron Overload | PLOS ONE
15. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson AP. Extreme Hyperferritinemia: causes and impact on diagnostic reasoning. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(5):646-50
16. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijá V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*[Internet]. 2014[cited 2020 Jul 21];14(1):483. Available from: Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies - PMC (nih.gov)
17. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol.* 2011; 55(2):453-8.
18. Le Page L, Leflon P, Mahévas M, Duhaut P, Smail A, Salle V, Cevallos R, Ducroix JP. Spectre étiologique des hyperferritinémies [Aetiological spectrum of hyperferritinemia]. *Rev Med Interne.* 2005;26(5):368-73. French.
19. Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, Schölmerich J, Palitzsch KD, Hellerbrand C. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):333-40.