

# Hereditair hyperferritinemie-cataractsyndroom

## Hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome

M.J.A. Kamps\*, M.M.G.J. van Borren\*, J. Leuvenink en J.F.M. Pruijt

\* Auteurs hebben evenveel bijgedragen

### Samenvatting

Wij presenteren een casus van een 19-jarige patiënt met in de voorgeschiedenis een heterozygote alfa-thalassemie. In de anamnese was er sprake van vermoeidheid gedurende anderhalf jaar. Lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien. In het bloedonderzoek was sprake van een hemoglobinegehalte van 9,8 mmol/l, 'mean corpuscular volume' van 79 fl, ferritine van 1.400 µg/l, een ijzerbindingscapaciteit van 86 µmol/l, transferrine van 3,4 g/l en een ijzerverzadiging van 11%. Initieel werd de diagnose 'secondaire ijzerstapeling' gesteld, waarop verschillende flebotomieën werden uitgevoerd, met het ontstaan van een ferriprivee anemie als gevolg. Een negatieve ijzerkleuring van het beenmerg en het ontbreken van mutaties in het *HFE*-gen sloten ijzerstapeling uit. Gezien deze bevindingen werd een zeldzame aandoening vermoed, genaamd 'hereditaire hyperferritinemie-cataractsyndroom' (HHCS). Bij DNA-diagnostiek werd een heterozygote puntmutatie (c.-160A>G) in het '*ferritin light-chain*' (*FTL*)-gen gevonden, welke de diagnose HHCS bevestigde. De patiënt werd verwezen naar de oogarts die bilateraal cataract constateerde. HHCS is een autosomale dominante overervende ziekte met, behoudens bilateraal juveniel cataract, geen klinische symptomen of consequenties. Het is belangrijk HHCS tijdig te onderscheiden, zodat onnodige diagnostiek en flebotomieën kunnen worden voorkomen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:65-70)

### Summary

We present a case of a 19-year-old male with a history of heterozygote alpha thalassaemia. He complained of fatigue that existed for one and a half year. Physical examination showed a healthy young man without any abnormalities. Laboratory tests revealed a haemoglobin level of 9.8 mmol/l, a mean corpuscular volume of 79 fl, a ferritin of 1,400 µg/l, a total iron binding capacity of 86 µmol/l, a transferrin of 3.4 g/l and an iron saturation of 11%. Initially, secondary iron overload was suspected and several phlebotomies were performed. After repeated venesections the patient developed an iron deficiency anemia. Because of a negative iron staining of the bone marrow and the absence of mutations in the *HFE* gene, iron overload was rejected. Due to these findings a rare disorder called 'hereditary hyperferritinemia cataract syndrome' (HHCS) was suspected. Ultimately, the diagnosis was confirmed by a mutation (c.-160A>G) in the *ferritin light-chain* (*FTL*) gene. The patient was sent to an ophthalmologist who found bilateral cataract. HHCS is a rare, autosomal dominant inherited disease with, besides juvenile cataract, no clinical consequences. It is important to recognize HHCS to avoid unnecessary investigations and phlebotomies.

**Auteurs:** mw. drs. M.J.A. Kamps, internist in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, dhr. dr. M.M.G.J. van Borren, klinisch chemicus in opleiding, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, mw. dr J. Leuvenink, klinisch chemicus, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, dhr. dr J.F.M. Pruijt, hemato-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.J.A. Kamps, internist in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Henri Dunantstraat 1, 5223 GZ 's Hertogenbosch, tel.: 073 553 37 71, e-mailadres: m.kamps@jzbz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** hereditair hyperferritinemie-cataractsyndroom, hyperferritinemie, juveniel cataract

**Key words:** hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome, hyperferritinaemia, juvenile cataract

## Inleiding

Het hereditair hyperferritine-cataractsyndroom (HHCS) werd in 1995 voor het eerst beschreven door zowel Girelle als Beaumont. De bestudeerde families werden onderzocht vanwege bilateraal cataract op jonge leeftijd in meerdere generaties. Het betrof een syndroom waarbij sprake was van geïsoleerde hyperferritinemie zonder tekenen van ijzerstapeling of inflammatie.<sup>1,2</sup> De oorzaak blijkt te berusten op een mutatie in het 'iron responsive element' (IRE) van het *L-ferritine*-gen. Door deze mutatie wordt ferritine continu geproduceerd en ontbreekt ijzergemedieerde regulatie van de ferritineproductie. Normaal gesproken is ferritine, in de afwezigheid van inflammatie, een goede maat voor de ijzervoorraad in het lichaam. Een verhoogd ferritinegehalte kent een brede differentiaal-diagnose. De oorzaken kunnen onder andere zijn hemochromatose, secundaire ijzerstapeling, leverlijden, hemofagocytose, reumatische aandoeningen (zoals bijvoorbeeld 'Still's disease'), neoplastische aandoeningen (zoals hematologische maligniteiten) en infectieuze aandoeningen. Omdat een te hoog ijzergehalte schadelijke gevolgen kan hebben voor de lever, de milt, het hart en de hersenen, is het stellen van de juiste diagnose met het daaraan verbinden van de juiste klinische consequenties zeer belangrijk. Door middel van dit artikel willen wij meer duidelijkheid geven in de pathofysiologie, klinische symptomen en consequenties van HHCS.

## Casusbespreking

Een 19-jarige jongeman bezocht de polikliniek Interne Geneeskunde in verband met een hoog ferritinegehalte, door de huisarts bepaald in verband met langdurige vermoeidheidsklachten en daarbij behorende screening voor anemie en hemochromatose.

De voorgeschiedenis vermeldde een heterozygote alfa-thalassamie. Anamnestic was er sprake van vermoeidheid gedurende anderhalf jaar. Overige anamnese vermeldde meerdere familieleden met anemie, zonder een aantoonbare oorzaak. Bij zijn vader was er op 67-jarige leeftijd cataract geconstateerd, waarvoor hij destijds een cataractextractie onderging. Overige uitgebreide anamnese leverde geen bijzonderheden op. Bij lichamelijk onderzoek werd een gezonde jongeman gezien zonder lichamelijke afwijkingen. Bloedonderzoek liet een hemoglobinegehalte zien van 9,8 mmol/l (8,5-11,0) en een 'mean corpuscular volume'

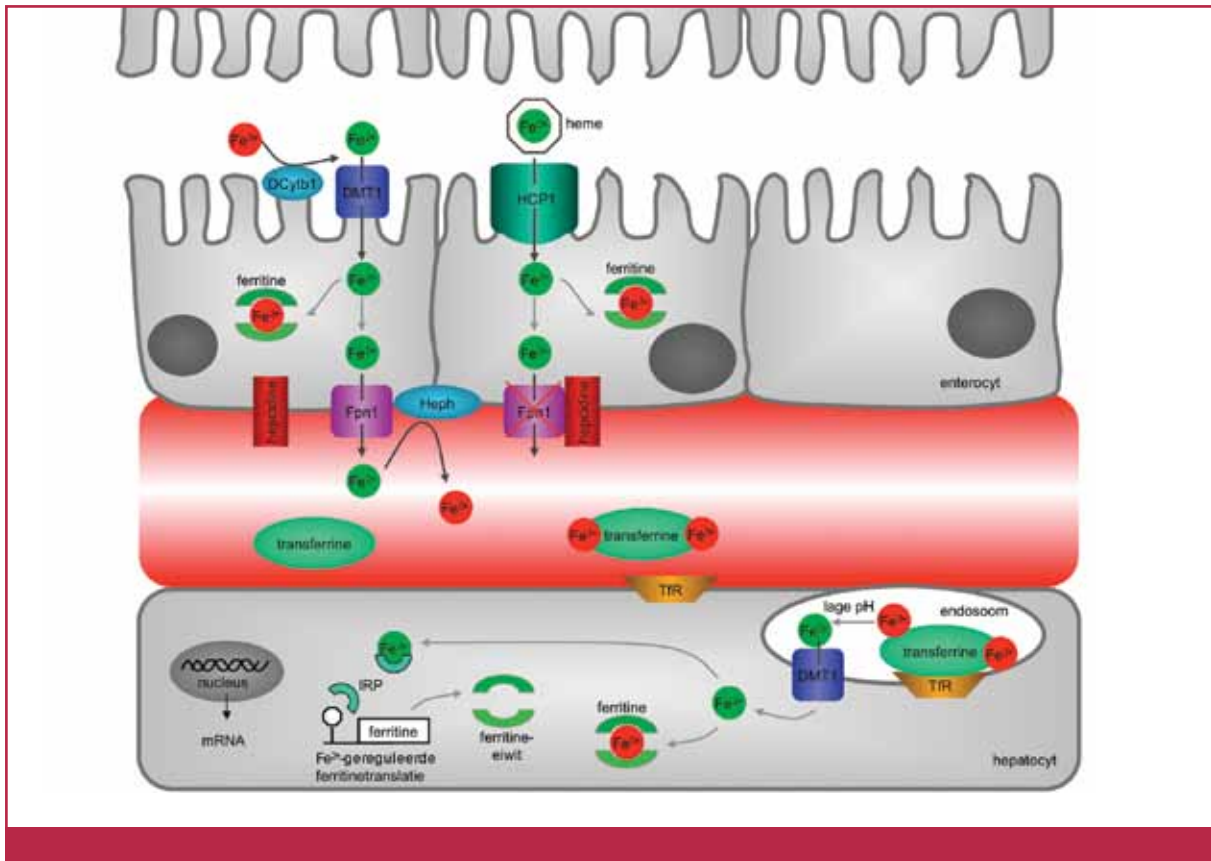
(MCV) van 79 fl (80-100). Het ferritinegehalte was 1.400 µg/l (25-250). De ijzerbindingscapaciteit was 5,7 µmol/l (45-80), transferrine 3,4 g/l (2,0-4,0) en een ijzerverzadiging van 11% (<50%). Hereditaire hemochromatose werd uitgesloten door middel van mutatieanalyse van zowel C282Y als H63D.

De combinatie van de anamnese en voorgeschiedenis van de patiënt deed ons vermoeden, met enige twijfel vanwege de discrepantie tussen het sterk verhoogde ferritine en de normale ijzerverzadiging, dat er mogelijk sprake was van hyperferritinemie op basis van secundaire ijzerstapeling bij zijn alfa-thalassemie. Patiënt werd behandeld met flebotomieën eenmaal per 2 weken.

Bij polikliniekcontrole 8 maanden later was er sprake van een toenemende microcytaire anemie met hemoglobine van 7,1 mmol/l en MCV van 72 fl. Daarentegen was er een persisterende hyperferritinemie van 1.200 µg/l met een ijzerbindingscapaciteit van 98,3 µmol/l en een ijzerverzadiging van 5%. De persisterende hyperferritinemie enerzijds en de ontwikkeling van een ferriprive anemie anderzijds, was niet passend bij secundaire ijzerstapeling. Derhalve werd besloten tot aanvullende diagnostiek. Een 'magnetic resonance imaging' (MRI)-scan van de lever liet geen tekenen van ijzerstapeling zien en de ijzerkleuring van een beenmergaspiraats was negatief. Er was dus sprake van hyperferritinemie zonder tekenen van ijzerstapeling en derhalve werd gedacht aan het zeldzame HHCS. De daarna verrichte DNA-diagnostiek (Laboratorium voor DNA- en eiwitdiagnostiek, VU Amsterdam) toonde een heterozygote mutatie (c.-160A>G) aan in het *ferritinelichtketen*-gen op chromosoom 19q13.3 en bevestigde daarmee de diagnose 'HHCS'. Patiënt werd verwezen naar de oogarts waar beiderzijds cataract werd aangetoond. Gezien het ontbreken van visusklachten is de patiënt tot op heden nog niet behandeld voor zijn cataract. Retrospectief is er bij zijn vader, welke 2 jaar geleden werd geopereerd aan cataract, sprake van een ferritinegehalte van 4.000 µg/l met een normale ijzerverzadiging van 16%. Gezien de beperkte klinische consequenties werd bij de overige familieleden geen screening voor HHCS verricht.

## Beschouwing

Door het zeldzame voorkomen van HHCS en de relatieve onbekendheid van het syndroom is de incidentie ervan nooit beschreven. HHCS is beschreven in



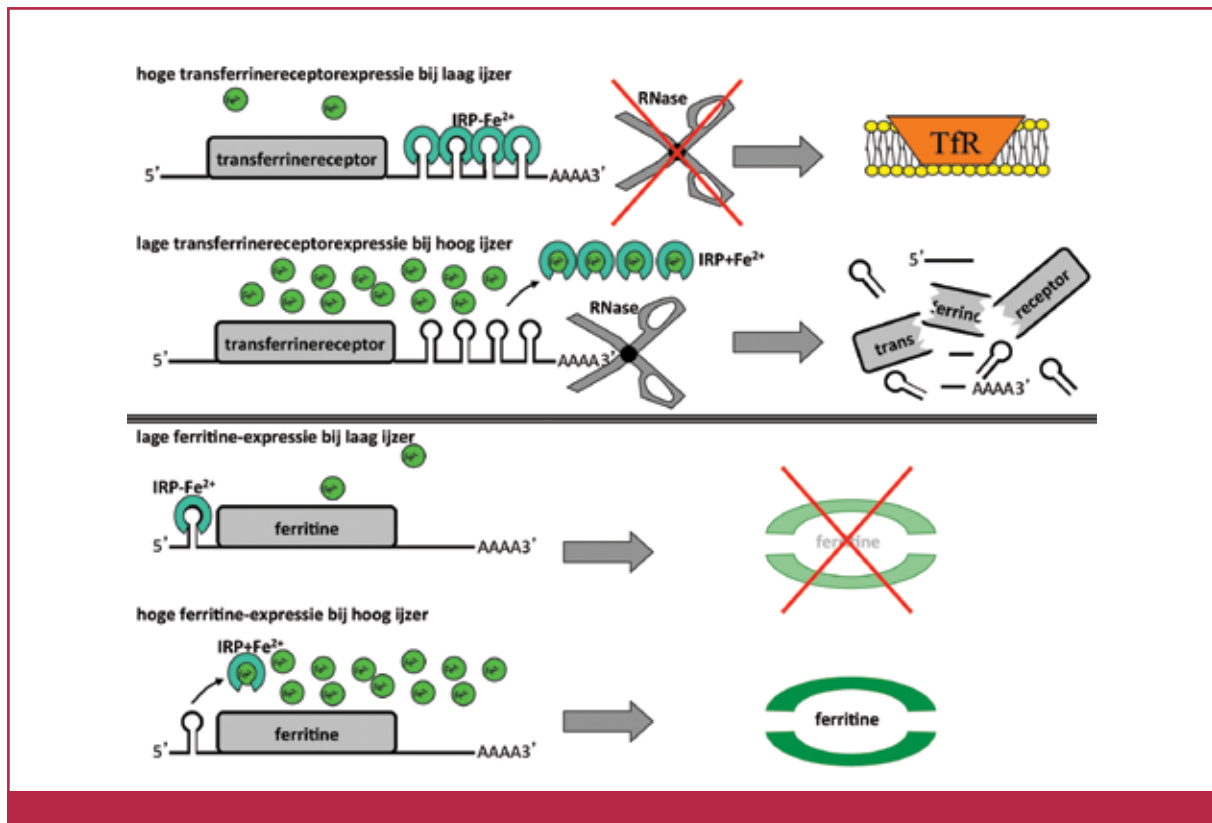
**Figuur 1. IJzerhomeostase.** Voor opname van ijzer uit de voeding bestaan 2 routes, namelijk aan heem gebonden ijzer via de ‘heemcarrier protein’ (HCP1) en het vrije Fe<sup>2+</sup> via ‘divalent metal transporter’ (DMT1). Het merendeel van het vrije ijzer moet eerst door cytochroom b1 (Dcytb1) van Fe<sup>3+</sup> naar Fe<sup>2+</sup> worden omgezet. Hepcidine reguleert hoeveel ijzer door ferroportine (Fpn1) de enterocyten verlaat en terecht komt in de bloedbaan. Eenmaal in de bloedbaan wordt Fe<sup>2+</sup> gereduceerd naar Fe<sup>3+</sup> door hefestine en gebonden aan transferrine. Het ijzer-transferrine-complex kan door de cellen in het lichaam worden opgenomen, door middel van endocytose, als deze transferrinereceptoren (FtR) tot expressie brengen. Het hereditaire hemochromatose-eiwit (HFE) reguleert de hoeveelheid ijzer-transferrinecomplex dat wordt opgenomen. Indien het HFE aan FtR is gebonden, kan het ijzer-transferrine-complex niet worden opgenomen. Het ijzer wordt in de endosoom onder invloed van de lage pH omgezet in Fe<sup>2+</sup> en aan het cytoplasma afgegeven via DMT1. In het cytoplasma wordt Fe<sup>2+</sup> gebonden aan ferritine en reguleert het de translatie van ferritine door het remmende ‘iron regulating peptide’ (IRP), dat aan het ferritine-mRNA gebonden zit, te verwijderen.

verschillende Europese, Australische en Noord-Amerikaanse populaties en erft autosomaal dominant over. Rosochova et al. beschrijven een onderzoek bij 135 Zwitserse patiënten, die voor 51-jarige leeftijd werden geopereerd aan cataract, waarbij er bij geen van deze patiënten sprake was van HHCS.<sup>3</sup> Bozzine et al. publiceerden een onderzoek in 3 subgroepen. In de eerste subgroep, gezonde bloeddonoren (n=3.246), werd bij 47 een verhoogd ferritinegehalte gevonden zonder aanwijzingen voor HHCS. In de tweede subgroep, juveniel cataract onder 41 jaar (n=15), waren er eveneens geen aanwijzingen voor HHCS. In de

laatste subgroep, welke bestond uit leeftijdgerelateerd cataract (n=1.231), werd bij 26 patiënten een verhoogd ferritinegehalte aangetoond. Wederom waren in deze groep geen aanwijzingen voor HHCS.<sup>4</sup> Beide studies laten zien dat HHCS een zeldzame aandoening is, ondanks dat een verhoogd ferritinegehalte zonder tekenen van ijzerstapeling een veelvoorkomende bevinding is.

*Ferritinesynthese*

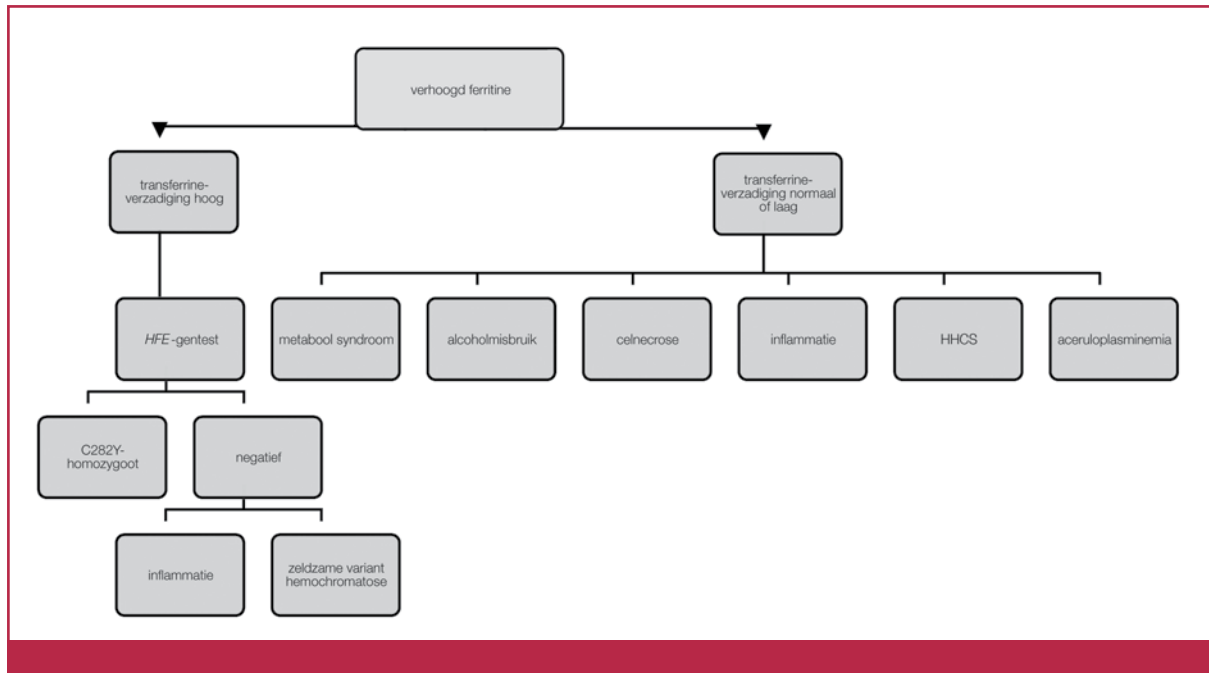
Het ferritinemolecuul is een groot samengesteld eiwitcomplex bestaande uit 24 polypeptiden, welke



**Figuur 2. Regulatie van transferrinreceptor (TfR) en ferritinetranslatie door ijzer.** Bij lage ijzerconcentraties is de TfR-expressie hoog en de ferritine-expressie laag, omdat de ijzerregulerende peptiden (IRP) de 'iron responsive elements' (IRE's) afschermen. Hierdoor vindt er geen afbraak van TfR-mRNA-moleculen of translatie van het ferritine-mRNA plaats. Naarmate de ijzerconcentratie stijgt, laten steeds meer IRP's los van de IRE's. Met als gevolg dat TfR-mRNA-moleculen worden afgebroken en ferritine-mRNA wordt getransleerd. Hierdoor daalt de TfR-expressie en stijgt de ferritine-expressie.

een schil vormen die de hydrofiele kern, waarin het ijzer ( $\text{Fe}^{3+}$ ) wordt opgeslagen, afschermt. De polypeptiden bestaan uit 2 subtypen, te weten het 'heavy' ferritine (H-ferritine; 21 kDa) en het 'light' ferritine (L-ferritine; 19 kDa). De 2 subtypen zijn voor 54% identiek en komen in verschillende verhoudingen in het ferritinemolecuul voor. H-ferritine wordt gecodeerd door genen op chromosoom 11 en L-ferritine door genen op chromosoom 19.<sup>5,6</sup> In de lever en milt bestaat ferritine voornamelijk uit L-ferritine en in bloed, hart, nieren en tumorweefsel voornamelijk uit H-ferritine.<sup>6</sup> Het H-ferritine bezit een ferroxidase-activiteit, waardoor het in staat is  $\text{Fe}^{2+}$  te oxideren tot  $\text{Fe}^{3+}$ . Het ferritinemolecuul heeft een maximale opslagcapaciteit van 4.500  $\text{Fe}^{3+}$ -atomen, die onder normale omstandigheden slechts deels is gevuld. In het bloed bevat ferritine gemiddeld 1.000  $\text{Fe}^{3+}$ -atomen (22% verzadigd) en in het weefsel gemiddeld 2.500  $\text{Fe}^{3+}$ -atomen (56% verzadigd).

Ijzerhomeostase (zie *Figuur 1*, pagina 67) wordt nauwgezet gereguleerd om de balans tussen de toxische effecten van ijzer enerzijds en de noodzaak van voldoende ijzer anderzijds goed te bewaken. Hiervoor bestaat een aantal positieve en negatieve regulerende mechanismen. Zo wordt het  $\text{Fe}^{3+}$  door middel van transferrine door het bloed getransporteerd en na binding van de transferrinreceptor door cellen geïnternaliseerd. Het hereditaire hemochromatose-eiwit (HFE) voorkomt binding van transferrine aan de receptor en daarmee  $\text{Fe}^{3+}$ -opname door de cellen. Mutaties in het *HFE*-gen die dit remmend effect opheffen, zijn verantwoordelijk voor familiale hemochromatose.<sup>7</sup> Het mRNA van ferritine bevat een 'iron-responsive element' (IRE), in het niet-coderende deel, waaraan bij lage  $\text{Fe}^{2+}$ -concentraties het 'iron regulatory protein' (IRP) gebonden zit. Wanneer het IRP is gebonden aan het IRE vindt er geen translatie van ferritine plaats. Bij hoge  $\text{Fe}^{2+}$ -concentraties daarentegen bindt het



**Figuur 3.** Algoritme verhoogd ferritinegehalte.

IRP  $Fe^{2+}$  in plaats van het IRE, waardoor de translatie-blokkade vervalt en het ferritine-eiwit wordt geproduceerd (zie *Figuur 1*, pagina 67 en *Figuur 2*).

#### HHCS en IRE

Bij HHCS is de structuur van het IRE zodanig veranderd door een mutatie, dat het IRP niet of nauwelijks meer kan binden aan het IRE, met als gevolg dat het ferritine-mRNA continu wordt getransleerd, ongeacht de  $Fe^{2+}$ -concentratie in de cellen. Dit resulteert in hoge plasmaferritineconcentraties, terwijl de ijzerconcentratie en de ijzerverzadiging normaal zijn.<sup>7</sup> Momenteel zijn er meer dan 20 mutaties of deleties aangetoond die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van HHCS. Dit betreffen meestal erfelijke mutaties, maar daarnaast zijn er nog enkele de-novomutaties aangetoond.<sup>8</sup> De meeste patiënten hebben een mutatie binnen de IRE-regio van het *FTL*-gen zoals c.168g>C/T/A, c.-161C>G/T/A en c.-160A>G.<sup>9</sup> HHCS presenteert zich met weinig klinische verschijnselen. Het ontstaan van beiderzijds progressief cataract voor 50-jarige leeftijd is het enige klinische symptoom van HHCS. De belangrijkste visusklachten zijn schitteringen, welke meestal beginnen rond het tweede decennium van het leven. De schitteringen zijn met name uitgesproken bij scherp zonlicht of 's nachts gedurende het autorijden. Het cataract is niet congenitaal en ontwikkelt zich meestal gedurende

de kindertijd.<sup>5</sup> De hoogte van het ferritine correleert niet met de ernst van het cataract. Evenzo is de ernst van het cataract niet gerelateerd aan de specifieke *IRE*-mutatie. De factoren welke wel verantwoordelijk zijn voor de ernst van het cataract, danwel de leeftijd waarop het cataract ontstaat, zijn tot op heden niet geheel opgehelderd.<sup>10</sup>

De behandeling van HHCS is symptoomgerelateerd. Er is geen behandeling om de synthese en accumulatie van het L-ferritine tegen te gaan. Follow-up door de oogarts en te zijner tijd een cataractextractie wordt aanbevolen. Het screenen van de familie kan worden overwogen, alhoewel het weinig klinische consequenties heeft.<sup>8</sup> Het starten van flebotomieën, zoals bij onze patiënt werd verricht, zal leiden tot een ferriprive anemie en deze behandeling is derhalve contra-indiceerd bij HHCS.

#### Conclusie

HHCS is een zeldzame autosomaal overervende aandoening. Het presenteert zich met de vroegtijdige ontwikkeling van bilateraal cataract. Bij een geïsoleerd verhoogd ferritine met een normale ijzerverzadiging en zonder enige symptomen van ijzerstapeling moet de diagnose 'HHCS' worden overwogen. HHCS heeft weinig klinische consequenties. Desalniettemin kan met het tijdig stellen van de diagnose onnodige diag-

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Bij hereditair hyperferritinemie-cataractsyndroom (HHCS) is er sprake van geïsoleerde hyperferritinemie zonder tekenen van ijzerstapeling en de ontwikkeling van bilateraal cataract voor het 50<sup>e</sup> levensjaar.**
- 2. Behoudens een eventuele cataractextractie, heeft HHCS geen klinische consequenties.**
- 3. HHCS dient te worden onderscheiden van *HFE*-gen gerelateerde hemochromatose om onnodige invasieve diagnostiek en aderlatingen te voorkomen.**
- 4. Onverklaarbaar verhoogd ferritine met een normale ijzerverzadiging is een indicatie voor onderzoek naar HHCS (zie *Figuur 3*, pagina 69).<sup>11</sup>**

nostiek worden voorkomen. Evenzo kan de ontwikkeling van een ferriprivee anemie ten gevolge van onnodige flebotomieën worden voorkomen.

## Referenties

1. Beaumont C, Leneuve P, Devaux I, Scoazec JY, Berthier M, Loiseau MN, et al. Mutation in the iron responsive element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nat Genet* 1995;11:444-6.
2. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinaemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995; 90:931-4.
3. Rosochova J, Kapetanos A, Poumaras C, Vadas L, Samii K, Beris P. Hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome: does it exist in Switzerland? *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:324-8.
4. Bozzini C, Galbiati S, Tinazzi E, Aldigeri R, De Matteis G, Girelli D. Prevalence of hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome in blood donors and patients with cataract. *Haematologica* 2003;88:219-20.
5. Cazzola M. Hereditary hyperferritinaemia/ cataract syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:385-98.
6. Van der Klooster JM. Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1923-8.
7. MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:997-1030.
8. Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, Marogy G, Horsmans Y, Nevens F. Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome: a challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1247-53.
9. Alvarez-Coca-Gonzalez J, Moreno-Carralero MI, Martinez-Perez J, Mendez M, Garcia-Ros M, Moran-Jimenez MJ. The hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: a family study. *Eur J Pediatr* 2010;169:1553-5.
10. Craig JE, Clark JB, McLeod JL, Kirkland MA, Grant G, Elder JE, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: prevalence, lens morphology, spectrum of mutations, and clinical presentations. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1753-61.
11. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348-59.

Ontvangen 11 oktober 2011, geaccepteerd 7 februari 2012.