



# Hiperferritinemia aislada en un lactante sano: síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas

A. Cervera Bravo<sup>a</sup>, M. Sebastián Planas<sup>a</sup>, A. Alarabe Alarabe<sup>a</sup>, A. Díez Sáenz<sup>a</sup>, M.J. Avilés Egea<sup>b</sup> y A. Balas Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Madrid. <sup>b</sup>Laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular. Centro Regional de Transfusión. Madrid.

(An esp Pediatr 2000; 52: 267-270)

Se describe el caso de un lactante varón con hallazgo casual de hiperferritinemia a los 3 meses, a través del cual se llegó al diagnóstico en varios familiares de 3 generaciones de síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, con una nueva mutación puntual en el IRE del gen de la L-ferritina. Se comenta el diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias, haciendo hincapié en el conocimiento de esta entidad para evitar exploraciones innecesarias.

## Palabras clave:

*Hiperferritinemia. Cataratas congénitas. Metabolismo del hierro.*

## ISOLATED HYPERFERRITINEMIA IN A HEALTHY MALE INFANT: HEREDITARY HYPERFERRITINEMIA-CATARACT SYNDROME

The case of a male infant who was found to have hyperferritinemia was made at the age of 3 months is described. The patient and several members of his family from three generations were diagnosed with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome with a new point mutation in the iron-responsive element of the L-ferritin gene. Differential diagnosis of hyperferritinemia is discussed with emphasis on the need for the knowledge of this entity to avoid unnecessary investigations.

**RESUMEN**  
Se describe el caso de un lactante varón con hallazgo casual de hiperferritinemia a los 3 meses, a través del cual se llegó al diagnóstico en varios familiares de 3 generaciones de síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, con una nueva mutación puntual en el IRE del gen de la L-ferritina. Se comenta el diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias, haciendo hincapié en el conocimiento de esta entidad para evitar exploraciones innecesarias.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas fue descrito de forma simultánea e independiente por 2 grupos de investigadores, uno italiano y otro francés, en 1995<sup>1,2</sup>. Los primeros casos descritos se hicieron en familias en las que la presencia de hiperferritinemia en varios miembros hizo sospechar el diagnóstico de hemocromatosis, llegándose a realizar sangrías que no dis-

minuyeron las cifras de ferritina y, sin embargo, provocaron anemia ferropénica. Todos los casos se asociaban con cataratas congénitas nucleares. Posteriormente se han descrito alteraciones en el gen de la L-ferritina como origen de la enfermedad<sup>3-9</sup>. Describimos la primera familia española con este síndrome, en donde el diagnóstico se hizo a través de un lactante aparentemente sano que presentó hiperferritinemia como hallazgo aislado, estableciendo el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperferritinemia.

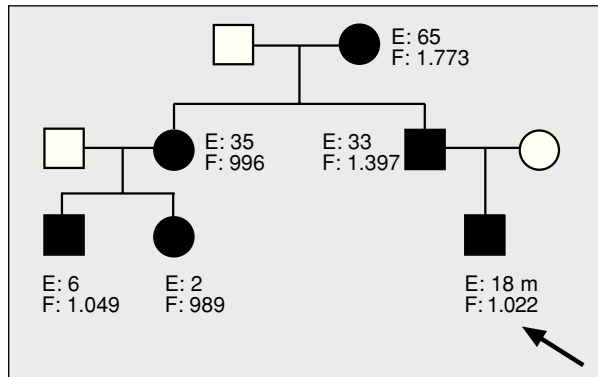
## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante aparentemente sano, remitido a consultas de hematología pediátrica por hiperferritinemia a los 10 meses de edad. Inicialmente no refería antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales: embarazo normal; parto de nalgas a las 37 semanas de gestación; hiperbilirrubinemia neonatal isoimmune que precisó fototerapia; hallazgo a los 3 meses de edad de hiperferritinemia (2.114 µg/l) en ingreso por gastroenteritis aguda. A los 5 meses presentó una infección del tracto urinario realizándose una ecografía abdominal/renal y una cistografía miccional que fueron normales. A los 7 meses se realizó una radiografía de tórax por un cuadro respiratorio febril, que fue normal. Por lo demás estaba bien, y mantenía unas cifras de ferritina elevadas (1.022-1.900 µg/l) con sideremia y saturación de la transferrina normal o baja y con hemograma, perfil bioquímico hepático, ceruloplasmina y reactantes de fase aguda absolutamente normales. La exploración física era así mismo completamente normal. Se realizó un control analítico a los padres encontrando una ferritina en el padre de 1.396 µg/l con sideremia, transferrina y función hepática normales. Fue enviado a estudio al servicio de medicina interna, que descartó la presencia de sobrecarga de hierro en el hígado por RM y se solicitó estudio molecular del gen de la hemocromatosis, recomendando en

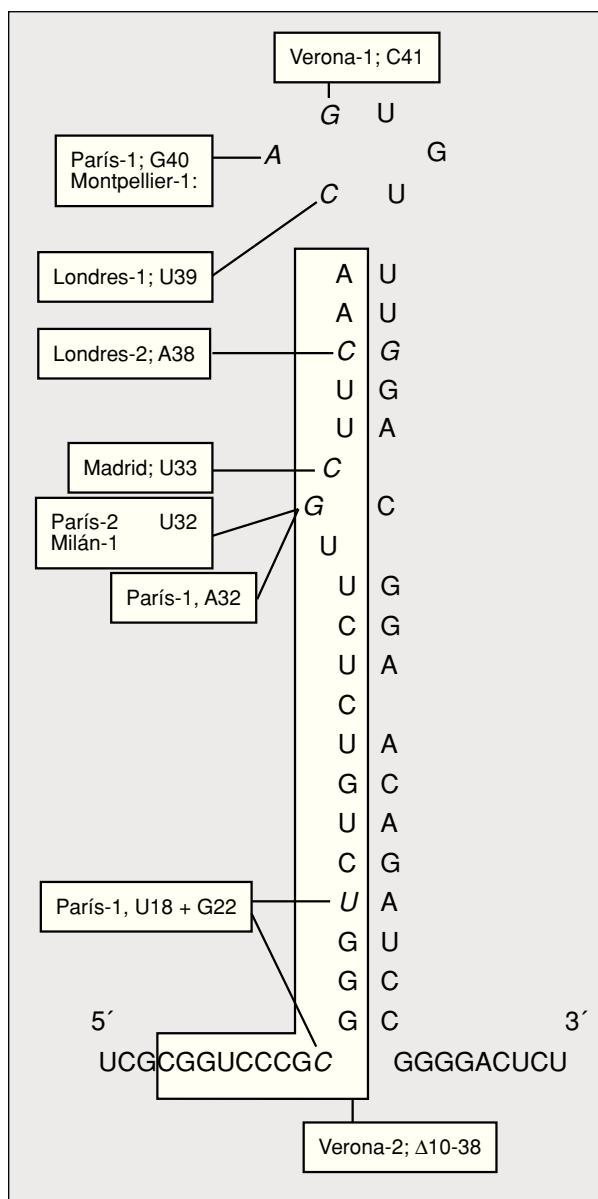
**Correspondencia:** Dra. A. Cervera Bravo. Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Río Júcar S/N. 28935 Móstoles, Madrid.

Recibido en mayo de 1999.

Aceptado para su publicación en junio de 1999.



**Figura 1.** Árbol genealógico de la familia. E: edad (años), y F: ferritina (µg/l). En negro, miembros afectados. La flecha señala el caso índice.



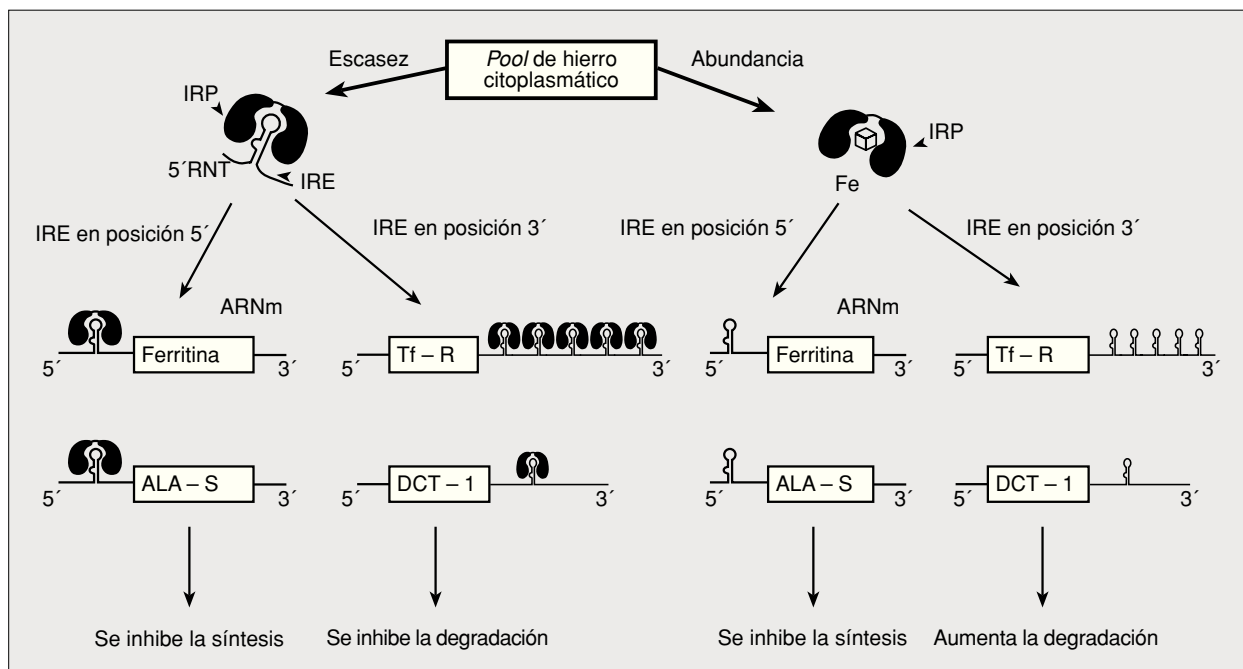
**Figura 2.** Alteraciones descritas en el IRE del ARNm de la L-ferritina.

su espera que iniciara donaciones de sangre. Al conocer estos datos se indagó sobre la presencia de cataratas: el padre, la abuela paterna, una tía paterna y 2 primos paternos referían cataratas congénitas nucleares que se habían manifestado por anomalías en la agudeza visual a los 5-6 años, excepto en una prima que debutó a los 6 meses. Todos ellos llevaban lentes correctoras y sólo la abuela había precisado extirpación quirúrgica a los 60 años. En todos ellos se confirmó la presencia de hiperferritinemia (fig. 1). El estudio genético mostró una nueva mutación en heterocigosis del gen de la L-ferritina (C → T en posición 33) (fig. 2)<sup>10</sup>. En nuestro paciente, a los 18 meses no había evidencia de cataratas.

### DISCUSIÓN

La ferritina es una proteína que sirve para almacenar hierro en el citoplasma (hasta 4.500 átomos) de forma no tóxica. Está presente en todas las células del organismo. Forma una estructura multimérica con 24 subunidades, unas de cadena pesada (H-ferritina, codificada en el cromosoma 11) y otras de cadena ligera (L-ferritina, codificada en el cromosoma 19). La función de la H-ferritina parece ser más activa en la captación y eliminación del hierro, mientras que la de la L-ferritina es más de almacenamiento<sup>11</sup>. En sangre se encuentra exclusivamente L-ferritina, considerándose niveles elevados los que sobrepasan 300 µg/l en el varón y 200 en la mujer. La síntesis de ferritina tiene una regulación transcripcional (paso del ADN al ARNm) donde actúan diferentes citocinas, incrementándose sus niveles en infecciones, inflamaciones y neoplasias, independientemente de los niveles de hierro<sup>11</sup>. Sin embargo, la regulación fundamental es a nivel traduccional (síntesis de proteína desde el ARNm) a través de unos elementos situados en la región 5' no traducida (que no se traducen a proteína) del ARNm llamados IRE (*iron-responsive element*: elemento que responde al hierro), mecanismo que así mismo se comparte con otras proteínas importantes en el metabolismo del hierro (fig. 3)<sup>7,11,12</sup>. Esos IRE se unen a unas proteínas en el citoplasma, las IRP (*iron-regulatory proteins*: proteínas reguladoras del hierro) cuando las cifras de hierro están bajas. Esa unión tiene un efecto inhibitorio que se manifiesta de forma diferente según esté situado el IRE en posición 5' o 3' (fig. 3)<sup>7,11</sup>. En el caso de la ferritina, el IRE en posición 5', al unirse a las IRP, inhibe su síntesis. Las hormonas tiroideas actúan directamente a este nivel impidiendo la unión de las IRP al IRE de la L-ferritina y ello justifica la presencia de hiperferritinemia en el hipertiroidismo<sup>13,14</sup>.

De las diferentes causas de hiperferritinemia (tabla 1) nuestro paciente no parecía mostrar ninguna de las que producen sobrecarga de hierro. No presentaba alteración hepática, quedando descartadas tanto las hepatopatías adquiridas, de aparición más tardía, como las congénitas, en especial la hemocromatosis neonatal, de ori-



**Figura 3.** Regulación de la síntesis o degradación de proteínas implicadas en el metabolismo del hierro. 5'RNT: región 5' no traducida; IRP: proteína reguladora del hierro; IRE: elemento que responde al hierro. ALA-S: delta-aminolevulínico sintetasa; Tf-R: receptor de la transferrina y DCT-1: transportador dicatiónico intestinal.

**TABLA 1. Causas de hiperferritinemia**

Con sobrecarga de hierro
Causas secundarias
Adquiridas
Enfermedades hepáticas
Hepatitis alcohólica
Esteatosis hepática
Hepatitis virales
Shunt porto-cava
Elevado aporte de hierro
Transfusiones
Administración crónica de hierro
Ingesta (Sudáfrica)
Congénitas/hereditarias
Anemias con eritropoyesis ineficaz
Talasemias
A. sideroblásticas
A. diseritropoyéticas
Anemias hemolíticas (asociadas al gen de HC)
Porfiria cutánea tarda (asociada al gen de HC)
Defectos del transporte y metabolismo del hierro
Atransferrinemia
Deficiencia de ceruloplasmina
A. microcítica-hipocroma familiar
Causas primarias
Hemocromatosis
Hemocromatosis juvenil
Hemocromatosis neonatal
Independiente de los niveles de hierro
Infecciones
Enfermedades inflamatorias
Enfermedades malignas
Hipertiroidismo
Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas

HC: hemocromatosis.

gen incierto y que produce un fallo hepático severo y precoz<sup>15</sup>. Tampoco tenía anomalías hematológicas: anemias congénitas con eritropoyesis ineficaz o defectos del metabolismo del hierro, que generalmente producen sobrecarga de hierro en edades más avanzadas de la vida. La ferritina estaba elevada independientemente de los niveles de hierro, sin evidencia de inflamación, infección o neoplasia, ya que los reactantes de fase aguda, los estudios de imagen y la exploración clínica eran normales.

Al comprobar la presencia de hiperferritinemia en el padre, se pensó en la posibilidad de una hemocromatosis, que hasta recientemente se admitía como la única enfermedad hereditaria que lo produce<sup>16</sup>. Sin embargo, había unas características diferenciales: la transmisión aparentemente autosómica dominante y la presencia de niveles igualmente altos de ferritina en padre e hijo a pesar de la diferencia de edad y con cifras de hierro normales. Eso hacía pensar en una enfermedad diferente, por lo que se consideró el síndrome hereditario de hiperferritinemia y catarata. La sospecha diagnóstica se confirmó al comprobar la existencia de cataratas congénitas en el padre y otros familiares afectados, todos ellos con ferritinas elevadas. Esto evitó que el padre entrara en un programa de donaciones innecesarias que le hubieran producido una anemia ferropénica. Por otra parte, la presencia de hiperferritinemia hace necesario el seguimiento oftalmológico en nuestro paciente.

La estructura del IRE consta de un anillo formado por 6 bases, donde tiene lugar principalmente la unión con las IRP, y de un tallo largo. Se han descrito 8 mutaciones

puntuales (incluida la nuestra) y una delección de 29 bases en el IRE de la región 5' no traducida del gen de la L-ferritina (fig. 2), lo que implica una gran variabilidad genotípica. Estas alteraciones del IRE impiden su unión con las IRP, permitiendo la síntesis continuada de ferritina independientemente de los niveles de hierro<sup>3-10</sup>. Se ha sugerido una correlación entre el genotipo y el fenotipo en esta enfermedad<sup>6</sup>, de manera que las mutaciones localizadas en el asa, producen una mayor alteración de la unión del IRE con las IRP y se asocian a concentraciones mayores de ferritina (1.200-2.700 µg/l) y cataratas severas de aparición precoz. En cambio, las mutaciones situadas en la proximidad o en la propia protuberancia del tallo del IRE, como la nuestra, producen una afectación moderada<sup>6,8</sup> y las localizadas en la base del tallo elevan la ferritina en un rango de 350-650 µg/l y se asocian a cataratas asintomáticas<sup>6</sup>. Aunque la ferritina se encuentra elevada en todas las células del organismo, parece ser inocua, salvo en el cristalino y no origina cambios en el metabolismo del hierro<sup>17</sup>. Se desconoce la patogenia del origen de las cataratas. A pesar de la mayor concentración de ferritina en el cristalino, ésta continúa siendo soluble. Quizás afecte a la solubilidad de otras proteínas o a la capacidad antioxidante del cristalino<sup>17</sup>.

En conclusión, describimos una familia española con el síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, enfermedad todavía bastante desconocida para la gran mayoría de clínicos y oftalmólogos, dado que la mayoría de las publicaciones aparecen en revistas de hematología. La mayor difusión permitirá encontrar nuevos casos entre pacientes con hiperferritinemia o cataratas evitando exploraciones innecesarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995; 90: 931-934.
- Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau M-N, Amati P, Berthier M, Oriot D et al. Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995; 32: 778-779.
- Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, De Franceschi L, Zelante L et al. Molecular basis for the recently described hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: a mutation in the iron-responsive element of ferritin L-subunit gene (the "Verona mutation"). *Blood* 1995; 86: 4050-4053.
- Beaumont C, Lenevue P, Devaux I et al. Mutation in the iron responsive element of L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinemia and cataract. *Nat Genet* 1995; 11: 444-446.
- Aguilar-Martínez P, Biron C, Masmajeun C, Jeanjean P, Schved J-F. A novel mutation in the iron responsive element of ferritin L-subunit gene as a cause for hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood* 1996; 88: 1895-1896.
- Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relation between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997; 90: 814-821.
- Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, Zelante L, Panno G et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome caused by a 29-base pair deletion in the iron-responsive element of ferritin L-subunit gene. *Blood* 1997; 90: 2084-2088.
- Martin ME, Fargion S, Brissot P, Pellat B, Beaumont C. A point mutation in the bulge of the iron-responsive element of the L-ferritin gene in two families with the hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood* 1998; 91: 319-323.
- Munford AD, Vulliamy T, Lindsay J. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: two novel mutations in the L-ferritin iron-responsive element. *Blood* 1998; 91: 367-368.
- Balas A, Avilés MJ, García-Sánchez F, Vicario JL, Cervera A. Description of a new mutation in the L-ferritin iron-responsive element associated with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome in a spanish family. *Blood* 1999; 93: 4020-4021.
- Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35: 35-54.
- Rouault TA, Hediger MA, Andrews NC. Hemochromatosis and iron metabolism. *Gastroenterology* 1999; 116: 194-195.
- Leedman PJ, Stein AR, Chin WW, Rogers JT. Thyroid hormone modulates the interaction between iron regulatory proteins and the ferritin mRNA iron responsive element. *J Biol Chem* 1996; 271: 12017-12023.
- Rozman M, Vives Corrons JL, Rozman C. Hipertiroidismo, otra causa de hiperferritinemia. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 273.
- Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998; 35: 77-86.
- Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1616-1620.
- Levi S, Girelli D, Perrone F, Pasti M, Beaumont C, Corrocher R et al. Analysis of ferritins in lymphoblastoid cell lines and the lens of subjects with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood* 1998; 91: 4180-4187.