

# Síndrome Hereditária Hiperferritinemia-Catarata: Conhecer Para Diagnosticar

## Hereditary Hyperferritinaemia-Cataract Syndrome: Knowledge Enables Diagnosis

Rosa Martins<sup>1</sup>, Rita Martins<sup>2</sup>, Ana Margarida Queiroz<sup>2</sup>, Paula Faustino<sup>3,4</sup>, Maria G. Ferreira<sup>2</sup>

1. Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

3. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

4. Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:177-80

## Resumo

A síndrome hereditária hiperferritinemia-ataratas é um distúrbio genético autossómico dominante que resulta de uma mutação no gene *FTL* e que se caracteriza por hiperferritinemia sem sobrecarga de ferro e cataratas de aparecimento precoce. Apresenta-se o caso clínico de um adolescente observado na consulta de pediatria por hiperferritinemia persistente (variável entre 947 e 1990 ng/mL), sem alterações no restante estudo da cinética do ferro e com cataratas diagnosticadas aos 9 anos. A mãe apresentava também hiperferritinemia e cataratas. O diagnóstico foi confirmado pelo estudo genético, tendo sido identificada a mutação c.-167C>A no gene *FTL*. Trata-se do primeiro caso diagnosticado em Portugal com a mutação identificada, pelo que se considera pertinente a sua publicação. A síndrome hereditária hiperferritinemia-ataratas deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hiperferritinemia, pois o diagnóstico correto permite evitar tratamentos e abordagens diagnósticas desnecessárias, uma vez que é uma doença de prognóstico favorável.

**Palavras-chave:** Adolescente; Catarata/congénito; Doenças do Metabolismo do Ferro/congénito; Ferritina/genética

## Abstract

Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome is an autosomal dominant genetic disorder resulting from a mutation in the *FTL* gene and is characterised by hyperferritinaemia without iron overload and early onset of cataracts. The authors report the case of a teenager followed in the paediatric clinic for persistent hyperferritinaemia (range 947-1990 ng/ml), with no other changes in iron metabolism, associated with cataracts since the age of nine years. His mother also presented with hyperferritinaemia and cataracts. The clinical diagnosis was confirmed by genetic study, which identified the c.-167C>A mutation in the *FTL* gene. As far as we know, this is the first Portuguese case of hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome in which the molecular basis was identified, thus making it worthy of publication. This syndrome should be included in the differential diagnosis of hyperferritinaemia, since correct diagnosis avoids unnecessary treatments and diagnostic procedures in a disease with a favourable prognosis.

**Keywords:** Adolescent; Cataract/congenital; Ferritin/genetics; Iron Metabolism Disorders/congenital

## Introdução

O estudo etiológico da hiperferritinemia inclui patologias com repercussão multiorgânica como a hemocromatose, até doenças benignas com bom prognóstico, que se caracterizam por aumento da ferritina sem sobrecarga de ferro, nomeadamente a hiperferritinemia hereditária benigna e a síndrome hereditária hiperferritinemia-ataratas (SHHC). A hiperferritinemia benigna consiste exclusivamente em níveis aumentados de ferritina, com bom prognóstico e sem necessidade de tratamento.<sup>1</sup> A SHHC (OMIM 600886)<sup>2</sup> caracteriza-se por concentrações plasmáticas de ferritina elevadas e cataratas de aparecimento precoce.<sup>3,4</sup> Esta síndrome, também conhecida como síndrome de Bonneau-Beaumont é de transmissão autossómica dominante e a sua incidência estima-se em 1:200 000.<sup>2,3</sup> A SHHC não tem outras manifestações clínicas além das cataratas, pelo que tem prognóstico favorável e não necessita de tratamento específico. Embora rara, é importante conhecer esta síndrome para fazer o diagnóstico correto e evitar investigação desnecessária, pelo que os autores consideraram pertinente a apresentação do presente caso. Não foram publicados, até à data, casos de famílias portuguesas com a mutação identificada.

## Caso Clínico

Adolescente do sexo masculino com 12 anos de idade, caucasiano, seguido em consulta de hematologia pediátrica desde os 7 anos por história paterna de trombofilia, sem história pessoal de eventos trombóticos. Do estudo efetuado foi identificada a mesma mutação paterna - presença da variante MTHFR 677C>T em homocigotia e da variante PAI-I-675G>A em heterocigotia. A presença desta mutação parece associar-se a um risco trombótico ligeiramente mais elevado do que o da população em geral, no entanto não tem indicação para profilaxia, apenas para vigilância de eventos trombóticos. Durante o estudo realizado nesta consulta foram detetados níveis de ferritina persistentemente elevados, entre 947 e 1990 ng/mL, sem alterações no hemograma ou no estudo da cinética do ferro. Foi realizada ressonância magnética abdominal que excluiu a existência de depósitos de ferro hepáticos ou pancreáticos e o estudo genético para hemocromatose do tipo 1 foi negativo. Pela hiperferritinemia persistente foi referenciado para a consulta de pediatria geral.

Relativamente aos antecedentes pessoais de referir cataratas bilaterais (Figs.1 e 2), diagnosticadas aos 9 anos no contexto de avaliação oftalmológica por erro de refração. Mantém seguimento na consulta de oftalmologia e até à data as cataratas não interferem na acuidade visual. Em relação aos antecedentes familiares destacava-se a mãe com 43 anos com hipertensão arterial, o pai com 48 anos com história de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda, tendo sido identificada a mutação acima referida, e o irmão com 22 anos com asma e doença de Crohn.

Estando na presença de um doente com cataratas de início precoce e hiperferritinemia sem sobrecarga de ferro, colocou-se a hipótese diagnóstica de SHHC. O diagnóstico foi confirmado pelo estudo genético, tendo sido identificada a mutação c.-167C>A, em heterocigotia, na região do elemento de resposta ao ferro (*iron-responsive element*, IRE) do gene da cadeia leve da ferritina (*FTL*) (Fig. 3). Posteriormente foi estudada a família e constatou-se a presença de cataratas e hiperferritinemia na mãe (719 ng/mL) e no irmão (1263 ng/mL) e de cataratas na avó materna, desconhecendo-se o valor de ferritina neste familiar. O estudo genético da mãe revelou a mesma mutação no gene *FTL* (c.-167C>A), confirmando a hereditariedade materna. Foi ainda proposto estudo genético ao irmão e à avó materna até à data não realizado por decisão dos mesmos (Fig. 4).

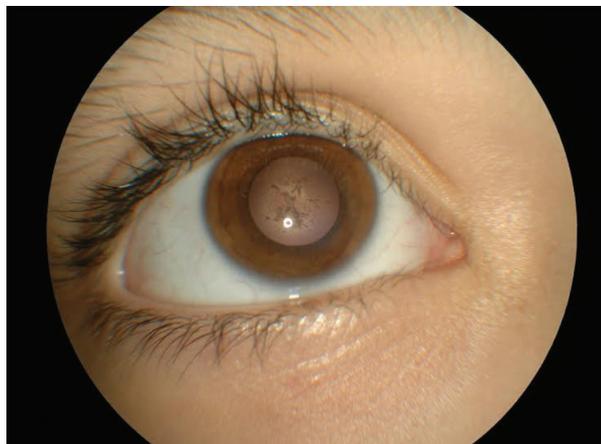


Figura 1. Fotografia do segmento anterior que revela catarata do olho direito.

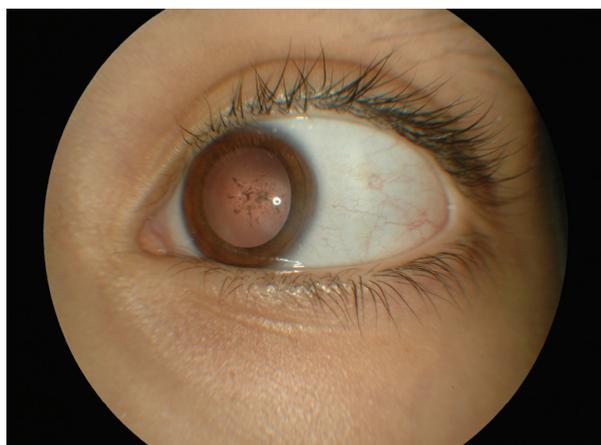
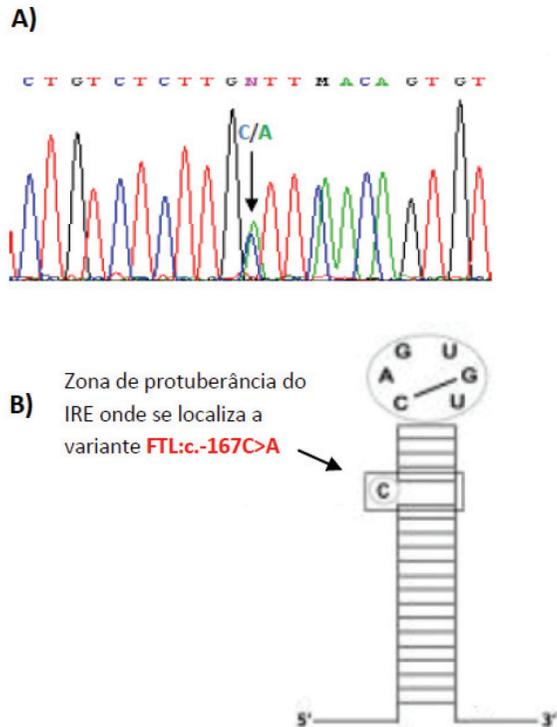


Figura 2. Fotografia do segmento anterior que revela catarata do olho esquerdo.

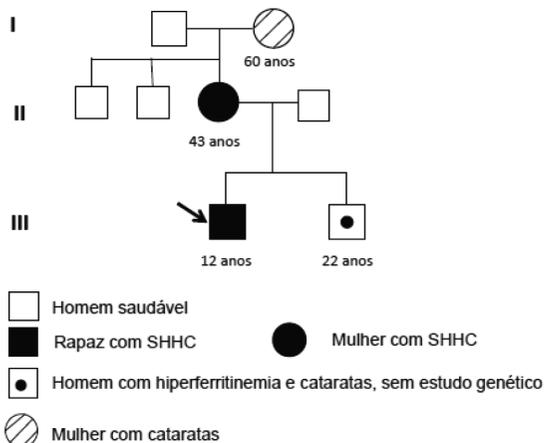
## Discussão

A SHHC resulta de uma mutação no gene *FTL*, localizado no cromossoma 19 (19q13.3-q13.4) e que codifica a cadeia leve da ferritina (L-ferritina). O transcrito da L-ferritina tem na sua estrutura uma região reguladora da síntese de ferritina em resposta à concentração plasmática de ferro – elemento de resposta ao ferro (IRE). Na ausência de ferro, as proteínas reguladoras de ferro (IRP) unem-se ao IRE para suprimir a síntese de ferritina. Como resultado desta mutação, a conformação do IRE altera-se e consequentemente as IRP não reconhecem o local de ligação, pelo que há uma síntese permanente de L-ferritina nos tecidos com aumento dos níveis de ferritina, mesmo sem sobrecarga de ferro.<sup>2,3,5</sup> A única manifestação clínica são as cataratas, cuja patogénese ainda não está esclarecida. A morfologia das cataratas caracteriza-se por opacidades nucleares e corticais tipo “migalha de pão”.<sup>6</sup> Alguns autores sugerem que o excesso de cadeias leves de ferritina, que atingem concentrações 10 a 15 vezes superiores ao normal, se acumulem, pre-



IRE - elemento de resposta ao ferro.

**Figura 3.** Eletroferograma de sequenciação por Sanger do gene da cadeia leve da ferritina (*FTL*) do *propositus*, mostrando a variante genética c.-167C>A em heterozigotia (A). Localização da variante no elemento de resposta ao ferro situado na região 5'UTR do referido gene (B).



SHHC - síndrome hereditária hiperferritinemia-ataratas.

**Figura 4.** Árvore genealógica da família.

cipitem e alterem a solubilidade das outras proteínas no cristalino, sendo responsáveis pelo aparecimento precoce de cataratas.<sup>7-9</sup> A eventual consequência das cataratas é a diminuição da acuidade visual, que pode ter gravidade variável. O tratamento é cirúrgico, contudo é apenas necessário quando diminui significativamente a acuidade visual,<sup>6</sup> à semelhança dos casos de cataratas de outra etiologia. A L-ferritina não se deposita noutros órgãos ou tecidos, não existindo outras manifestações clínicas rele-

vantes, pelo que o prognóstico é favorável e não necessita de outro tratamento específico além do oftalmológico.

Estão identificadas mais de 30 mutações que afetam mais de 100 famílias na Europa, América, Austrália e Índia.<sup>10</sup> A mutação mais frequentemente associada à síndrome é a c.-160A>G, 40A>G, denominada de mutação Paris.<sup>10,11</sup> A mutação identificada em segregação nesta família portuguesa (c.-167C>A, com a localização 33C>A) é muito rara, tendo sido apenas identificada previamente em duas famílias europeias (italiana e francesa).<sup>10</sup>

O grau de hiperferritinemia e a idade de aparecimento das cataratas é variável, desde a primeira infância até à quinta década de vida.<sup>12</sup> Foi sugerida correlação entre o tipo de mutação e a gravidade das cataratas<sup>10,13</sup> e que mutações no centro da estrutura do IRE estariam associadas a valores mais elevados de ferritina e cataratas mais precoces e graves.<sup>13</sup> Contudo, indivíduos com a mesma mutação podem apresentar fenótipos diferentes<sup>14</sup> e nem sempre os valores de ferritina se correlacionam com a gravidade das cataratas. Vários fatores podem influenciar a penetrância, nomeadamente a coexistência de mutações em outros genes relacionados com o metabolismo do ferro.<sup>5,14,15</sup>

O aumento da ferritina é um achado frequente já que se comporta como uma proteína de fase aguda que aumenta no contexto de processos inflamatórios, neoplásicos ou doenças hepáticas. A SHHC deve ser equacionada perante níveis persistentemente elevados de ferritina sem sobrecarga de ferro, com hemograma e transaminases normais e história familiar ou pessoal de cataratas.<sup>10</sup> O caso descrito cumpre todos estes critérios. Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial outras patologias que cursam com hiperferritinemia e que exigem abordagens diagnósticas e terapêuticas invasivas. No presente caso, a realização de exames como a ressonância magnética para exclusão de depósitos de ferro, poderiam ter sido evitados se o diagnóstico tivesse sido equacionado mais cedo. O diagnóstico correto, tendo em conta o bom prognóstico da síndrome, permite evitar procedimentos invasivos, como biópsias hepáticas e tratamentos desnecessários como flebotomias, diminuindo a ansiedade gerada no doente e na família e os gastos em saúde.

**O QUE ESTE CASO ENSINA**

- A síndrome hereditária hiperferritinemia-ataratas deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hiperferritinemia sem sobrecarga de ferro.
- É uma doença de transmissão autossómica dominante que resulta de uma mutação no gene *FTL*.
- Clinicamente caracteriza-se apenas por cataratas de início precoce.
- O diagnóstico correto permite evitar tratamentos e abordagens diagnósticas desnecessárias, uma vez que é uma doença de prognóstico favorável.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.<sup>a</sup> Teresa Fonseca, Oftalmologista do Hospital Garcia de Orta, pelas fotografias gentilmente cedidas.

### Correspondência

Rosa Martins  
rmmartins16@gmail.com  
Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria,  
Hospital de Santa Maria. Avenida Professor Egas Moniz,  
1649-035 Lisboa, Portugal

**Recebido:** 20/09/2016

**Aceite:** 27/01/2017

### Referências

1. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009;94:335-9.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. Hyperferritinemia-cataract syndrome [consultado em 10 de janeiro de 2016]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/600886>
3. Orphanet. Hiperferritinemia hereditaria con cataratas congénitas [consultado em 10 de janeiro de 2016]. Disponível em: <http://www.orpha.net/>
4. 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 hyperferritinemia and cataract. *Nat Genet* 1995;11:444-6.
5. García-Herce JA, Salvador C. Genética de las sobrecargas y el síndrome congénito de hiperferritinemia y cataratas. *An Med Interna* 2003;20:213-4.
6. 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.
7. Ferrari F, Foglieni B, Arosio P, Camaschella C, Daraio F, Levi S, et al. Microelectronic DNA chip for hereditary hyperferritinemia cataract syndrome, a model for large-scale analysis of disorders of iron metabolism. *Hum Mutat* 2006;27:201-8.
8. Papanikolaou G, Chandrinou H, Bouzas E, Contopoulos-Ioannidis D, Kalotychou V, Prentzas K, et al. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome in three unrelated families of Western Greek origin caused by the C39>G mutation of L-ferritin IRE. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:33-40.
9. Levi S, Girelli D, Perrone F, Pasti M, Beaumont C, Corrocher R, et al. Analysis of ferritins in lymphoblastoid cell lines and in the lens in subjects with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood* 1998;91:4180-7.
10. Millonig G, Muckenthaler UM, Mueller S. Hyperferritinaemia-cataract syndrome: Worldwide mutations and phenotype of an increasingly diagnosed genetic disorder. *Hum Genomics* 2010;4:250-62.
11. Cazzola M. Role of ferritin and ferroportin genes in unexplained hyperferritinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:251-63.
12. Ladero JM. Hiperferritinemia hereditaria y sobrecarga férrica: No son sinónimos. *Med Clin* 2006;127:53-4.
13. Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: Relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997;90:814-21.
14. Girelli D, Bozzini C, Zecchina G, Tinazzi E, Bosio S, Piperno A, et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a serie of families with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Br J Haematol* 2001;115:334-40.
15. Barton JC, Beutler E, Gelbart T. Coinheritance of alleles associated with hemochromatosis and hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood* 1998;92:4480.