
Síndrome hereditario de hiperferritinemia y catarata *Hereditary syndrome of hyperferritinemia and cataract*

J. Andonegui, M. Prat, M. Vargas

RESUMEN

Se describe a una familia con el síndrome hereditario de hiperferritinemia y catarata. La herencia es autonómica dominante y las características clínicas de este síndrome son cataratas familiares de aparición temprana y aumento de los niveles séricos de ferritina, siendo normales el resto de estudios relacionados con el hierro y de parámetros hematológicos. Es importante difundir el conocimiento de esta entidad para diagnosticar nuevos casos y evitar pruebas diagnósticas innecesarias o tratamientos inadecuados.

Palabras clave. Síndrome. Hereditario. Hiperferritinemia. Catarata.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (2): 281-285.

Servicio de Oftalmología. Hospital de Navarra. Pamplona

Aceptado para su publicación el 12 de febrero de 2007.

ABSTRACT

This report describes a family with hereditary hyperferritinemia cataract syndrome. Inheritance is autosomal dominant and clinical characteristics of this syndrome are familial cataracts of early development and elevated serum ferritin levels but otherwise normal iron studies and haematological parameters. It is important to increase awareness of this entity in order to diagnose new cases and avoid unnecessary diagnostic tests and inadequate treatments.

Key words. Hereditary syndrome. Hyperferritinemia. Cataract.

Correspondencia:

José Andonegui Navarro
Servicio de Oftalmología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 42 20 81
Fax 848 42 23 03

INTRODUCCIÓN

El síndrome hereditario de hiperferritinemia y catarata (SHHC) es una entidad clínica descrita en 1995 por dos grupos independientes de investigadores^{1,2}. Su herencia es autosómica dominante y está producido por una mutación en el gen que regula la producción de L-ferritina en el cromosoma 19. Los afectados tienen cataratas familiares de aparición temprana y una hiperferritinemia sérica en ausencia de sobrecarga férrica o de otras alteraciones hematológicas^{1,2}. Describimos las características clínicas de una familia con SHHC.

Caso clínico

Quince miembros de una familia donde la mayor parte de sus componentes presentaban cataratas de aparición temprana han sido estudiados (Fig. 1). En uno de ellos (paciente II: 8) había sido detectada hiperferritinemia sérica en una exploración realizada por una hepatomegalia de etiología desconocida. Este paciente fue sometido a una biopsia hepática cuyo resultado fue normal. La hiperferritinemia hizo sospechar que el SHHC pudiese ser la causa de las cataratas en este paciente. El descubrimiento de hiperferritinemia en otros dos componentes de esta familia confirmó nuestras sospechas y se decidió completar el examen en el resto. Por lo tanto, se midieron los niveles séricos de ferritina en los quince miembros. En los pacientes fáquicos, el cristalino se examinó en la lámpara de hendidura buscando la presencia de cataratas.

En aquellos pacientes ya intervenidos de cataratas, se interrogó acerca de la edad de diagnóstico de las cataratas y la edad en la cual habían sido operados. En seis pacientes se efectuó un análisis molecular para determinar el elemento regulador del hierro de la L-ferritina. Además, se midieron los niveles de ferritina en el cristalino de tres afectados intervenidos de catarata durante la realización de este estudio y fueron comparados con los niveles de seis controles sanos también intervenidos.

De los quince miembros estudiados, cinco ya habían sido intervenidos de cataratas y siete mostraban opacidades cristalinas de aspecto pulverulento muy similar en todos los casos (Fig. 2). Estos doce pacientes tenían niveles séricos de ferritina anormalmente altos y que oscilaban entre 794 y 2.610 $\mu\text{g/L}$ (el rango normal está entre 15 y 300 $\mu\text{g/L}$). Los otros tres pacientes no mostraban opacidades del cristalino y sus niveles de ferritina eran normales. Cuatro de los sujetos con opacidades de cristalino fueron sometidos a cirugía de cataratas bilateral mientras este estudio se llevaba a cabo. La edad en la cual se habían diagnosticado las cataratas oscilaba entre 1 y 27 años. La edad en la cual se había efectuado la cirugía de cataratas estaba entre 6 y 80 años. El análisis molecular con la secuencia del elemento regulador del hierro se efectuó en seis afectados y todos fueron positivos para una mutación en la posición 32. La información clínica y los niveles de ferritina de los afectados se muestran en la tabla 1.

Los niveles de ferritina en el cristalino de los tres afectados operados durante la realización de este estudio fueron en los tres casos supe-

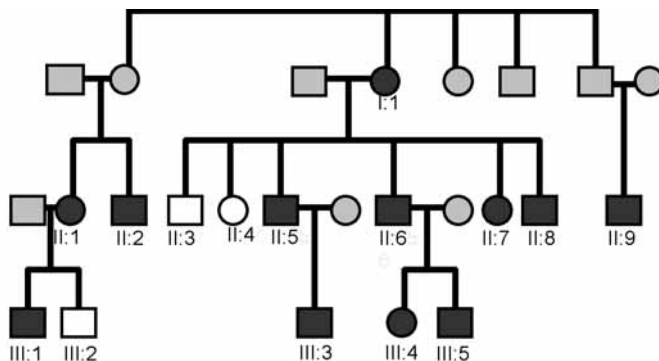


Figura 1. Árbol genealógico de la familia descrita. Negro, miembros afectados por el SHHC; blanco, miembros no afectados; gris, miembros fallecidos y cónyuges.

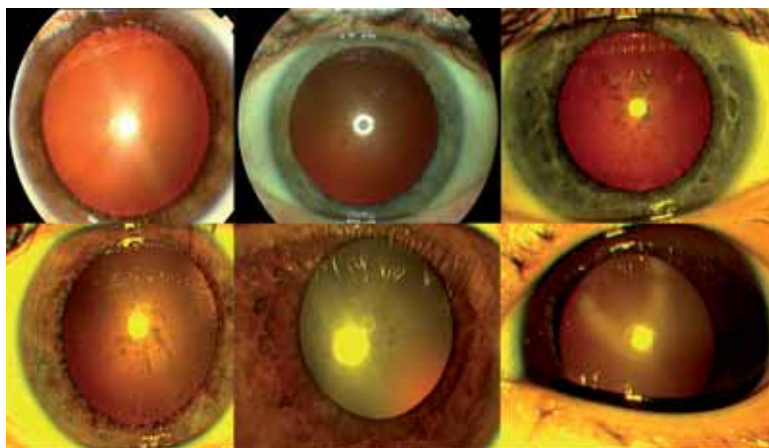


Figura 2. Opciedades de cristalino en seis de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Información clínica y niveles de ferritina de los pacientes afectados.

Paciente	Edad diagnóstico de catarata	Cirugía de catarata	Edad cirugía de catarata	Niveles de ferritina $\mu\text{g/L}^*$
I: 1		Bilateral	80	1.467
II: 1	19	Bilateral	36	1.290
II: 2		Bilateral	39	1.783
II: 5	27	Bilateral	51	2.610
II: 6		Bilateral	45	794
II: 7	4	Bilateral	6	1.337
II: 8	5	Bilateral	32	1.350
II: 9	20	Bilateral	39	2.317
III: 1	3	No		2.305
III: 3		Bilateral	21	957
III: 4	1	No		1.663
III: 5	3	No		879

riores a 14.000 $\mu\text{g/L}$, mientras que los niveles de los seis controles sanos oscilaron entre 19 y 505 $\mu\text{g/L}$.

DISCUSIÓN

La ferritina es una proteína ampliamente distribuida en las células humanas donde juega un papel en la homeostasis y almacenamiento del hierro. Los afectados por el SHHC presentan un aumento de los niveles de ferritina en el suero^{1,2}, hígado³,

células linfoides⁴ y en el cristalino, humor acuoso y humor vítreo⁴. A pesar de esta hiperferritinemia generalizada, la única alteración orgánica descrita hasta la fecha en los afectados es la catarata⁵. Esto podría estar explicado por la fisiología del cristalino. El cristalino adulto es una estructura avascular rodeada de una densa cápsula fibrosa. Esto hace que la ferritina del interior del cristalino no se diluya ni difunda al exterior. Estas concen-

traciones anormalmente altas de ferritina llevan a la formación de cristales en el eje visual que provocarían los síntomas visuales de los afectados⁵. Para corroborar esta hipótesis, algunos autores han medido los niveles de ferritina intracristalinianos y han descrito valores entre cinco y diez veces superiores a los de sujetos no afectados^{4,6}. Nosotros también hemos realizado este análisis en tres pacientes afectados y todos han presentado niveles de ferritina diez veces superiores a los de los controles sanos.

Las opacidades del cristalino en los pacientes con SHHC presentan un aspecto característico y muy similar en todos ellos⁷. Aunque la forma en que han sido descritas es variable^{8,10}, todas pueden representar diferentes maneras de definir alteraciones parecidas. Este tipo de opacidades en el contexto de cataratas familiares de aparición temprana debe hacer sospechar a los oftalmólogos la presencia del SHHC. La hiperferritinemia sérica sin otras alteraciones hematológicas conduce con pocas dudas a un diagnóstico que, en última instancia, debe ser confirmado mediante el análisis genético. Los seis pacientes de esta familia en los que se realizó el análisis genético dieron resultados positivos para una mutación del elemento regulador del hierro en la posición 32, una alteración que ha sido descrita en relación con el SHHC¹¹.

Por otra parte, si un paciente presenta hiperferritinemia, pero el resto de los parámetros hematológicos y los relacionados con el hierro son normales, puede resultar útil indicar un examen con lámpara de hendidura. La confirmación de las características opacidades del cristalino evitará la realización de pruebas diagnósticas más caras o tratamientos inadecuados. Es interesante anotar que algunos pacientes con SHHC han sido erróneamente diagnosticados de hemocromatosis, han sido estudiados mediante biopsia hepática e incluso en algunos casos han sido tratados mediante sangrías, provocando la consiguiente anemia ferropénica¹⁰.

La descripción de familias con SHHC en la literatura ha sido escasa y su prevalencia es desconocida. Creemos que es importante difundir el conocimiento de esta entidad

tanto entre oftalmólogos como entre hematólogos o internistas para diagnosticar nuevos casos y establecer un adecuado consejo genético que permita evitar pruebas diagnósticas innecesarias o tratamientos inadecuados en los pacientes afectados.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. BONNEAU D, WINTER-FUSEAU I, LOISSEAU MN, AMATI P, BETHIER M, ORIOU M et al. Bilateral cataract and high serum ferritin levels: a new genetic disorder. *J Med Genet* 1995; 32: 778-779.
3. BEAUMONT C, LENEUVE P, DEVAUX I, SCOACEC ZY, BETHIER 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: 444-446.
4. LEVI S, GIRELLI D, PERRONE F, PASTI M, BEAUMOUNT C, CORROCHER R et al. Analysis of ferritins in lymphoblastoid cell lines and in the lens of subjects with hereditary hyperferritinemia-ataract syndrome. *Blood* 1998; 91: 4180-4187.
5. BROOKS DG, MANOVA-TODOROVA K, FARMER J, LOBMAYR L, WILSON RB, EAGLE RC et al. Ferritin crystal cataracts in hereditary hyperferritinemia cataract syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1121-1126.
6. MUMFORD AD, CREE IA, ARNOLD JD, HAGAN MC, RIXON KC, HARDING JJ. The lens in hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome contains crystalline deposits of L-ferritin. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 697-700.
7. ISMAIL AR, LACHLAN KL, MUMFORD AD, TEMPLE IK, HODGKINS PR. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: Ocular, genetic, and biochemical findings. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 153-160.
8. MUMFORD AD, VULLIAMY T, LINDSAY J, WATSON A. Hereditary hiperferritinemia-ataract syndrome: two novel mutations in the L-ferritin iron responsive element. *Blood* 1998; 91: 367-368.
9. GIRELLI D, BOZZINI C, ZECCHINA G, TINAZZI E, BOSIO S, PIPERNO A et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a series of families with hereditary hyperferritinemia-ataract syndrome. *Br J Haematol* 2001; 115: 334-340.

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: 1753-1761.
11. CAZZOLA M, BERGAMASCHI G, TONON L, ARBUSTINE E, GRASO 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: 814-821.

