

Roosa-Maria Mattila, Noora Wegelius, Annele Sainio, Marketta Järveläinen, Juha Pursiheimo ja Hannu Järveläinen

Ferritiini koholla – hämärtääkö näköä?

Tiivistelmä

Koholla oleva seerumin ferritiinipitoisuus on yleinen löydös, joka yleensä herättää epäilyn elimistön rautaylimäärästä, erityisesti hemokromatoosista. Hyperferritinemian taustalla on useimmiten kuitenkin jokin muu syy, kuten tulehdussairaus, infektio, maksasairaus tai maligniteetti. Harvinainen ja huonosti tunnettu syy on hyperferritinemia-kaihi oireyhtymä, joka on autosomaalinen, vallitsevasti periytyvä ferritiinin L-alayksikköä ilmentävän geenin (FTL-geeni) IRE (iron responsive element)-alueen mutaatioiden aiheuttama sairaus. Oireyhtymälle on ominaista tavanomaista nuoremmalla iällä kehittynyt molempien silmien kaihi ja koholla oleva seerumin ferritiinipitoisuus ilman elimistön rautaylimäärää. Kuvaamme Suomen ensimmäisen, geneettisesti varmistetun kyseistä oireyhtymää potevan naispotilaan, jolla oireyhtymän syyksi osoittautui aiemmin julkaisematon, kahden perättäisen nukleotidin mutaatio FTL-geenin IRE-osassa.

Ferritiini on ensisijaisesti solujen sytoplasmassa esiintyvä molekyylikompleksi, joka koostuu apoferritiiniksi kutsutusta proteiiniuoresta ja siihen sitoutuneista rauta-atomeista (1-3). Apoferritiinissä on kahdenlaisia alayksiköitä, H- ja L-alayksiköitä, joita on yhdessä ferritiinimolekyylissä kaikkiaan 24. Kyseisten, eri geneeistä peräisin olevien alayksiköiden keskinäinen osuus voi vaihdella merkittävästi kudoksesta ja solujen fysiologisesta tilanteesta riippuen (1). Tämä asettaa omat vaatimuksensa ferritiinin immunokemiallisille määritysmenetelmille. Nykyisin käytössä olevat standardoidut immunokemialliset määritysmenetelmät mittaavat ensisijaisesti L-alayksikköä (4).

Ferritiinin ilmentymistä soluissa ja siten kokonaismäärää elimistössä säätelevät lukuisat tekijät. Merkittävä sen ilmentymisen säätelijä on rauta (5). Lisäksi ferritiinin ilmentymistä säätelevät sytokiinit, kemokiinit ja prostaglandiinit (3), hormonit kuten kilpirauhashormonit sekä kasvutekijät, hapen puute tai ylimäärä ja gramnegatiivisten bakteerien sisältämät lipopolysakkaridit (3). Ferritiinin tehtävistä tunnetuin on elimistön rautavarastona toimiminen (5) ja se kykenee estämään puskurin tavoin sekä raudan puutetta että ylimäärää ja täten suojaamaan elimistöä vapaan raudan toksisilta vaikutuksilta (2).

Vaikka ferritiini on ensisijaisesti solujen sytoplasmassa esiintyvä raudan varastomuoto, sitä tavataan myös solujen ulkopuolella, esimerkiksi verenkierrossa. Normaalitilassa sen seerumipitoisuus korreloi selvästi elimistöön varastoituneen raudan määrän kanssa. Näin ollen seerumin ferritiinipitoisuuden määrittäminen soveltuu käytettäväksi anemian erotusdiagnostiikassa sekä hemokromatoosin ja transfuusiosideroosin diagnostiikassa ja hoidon seurannassa (1, 6). Raudan varastomuotona toimimisen lisäksi ferritiini on myös ns. akuutin faasin proteiini, joten sen pitoisuus verenkierrossa lisääntyy monissa muissakin tilanteissa eikä vain elimistöön kertyneen rautaylimäärän seurauksena (Taulukko 1). Näitä muita tilanteita ovat erilaiset tulehdukselliset sairaudet ja kudostuho. Esimerkiksi aikuisiällä alkavassa Stillin taudissa ja septisessä shokissa seerumin ferritiinipitoisuus voi kohota huomattavasti (3). Akuuttien ja kroonisten tulehdustilojen ja kudostuhoon lisäksi koholla oleva seerumin ferritiinipitoisuus liittyy maligniteetteihin (7) ja runsaaseen alkoholinkäyttöön (6). Harvinaisia ja huonommin tunnettuja hyperferritinemian syitä ovat porphyria cutanea tarda ja hyperferritinemia-kaihi oireyhtymä (6).

Hyperferritinemia-kaihi oireyhtymä (englanniksi Hyperferritinaemia-Cataract Syndrome, OMIM #600866) on autosomaalinen, dominantisti periytyvä sairaus, jossa nimensä mukaisesti seerumin ferritiinipitoisuus on koholla ja jossa potilaalle kehittyy kaihi molempiin silmiin normaalia nuoremmalla iällä. Kyseinen oireyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1995 (8, 9), ja sen todettiin johtuvan mutaatiosta ferritiinin L-alayksikköä koodaavan geenin (FTL-geeni) IRE (iron responsive element)-osassa, jonka tehtävänä on sitoa raudansäätelyproteiinia (10). Normaalisti, mikäli rautataso on matala, raudansäätelyproteiini sitoutuu kyseiseen FTL-geenin IRE-osaan ja pysäyttää ferritiinin L-alayksikön ilmentymisen estäen ylimääräisen ferritiinin muodostumisen. Mutaation seurauksena raudansäätelyproteiini ei pysty sitoutumaan kohteeseensa, jolloin estovaikutusta ei tapahdu. Lopputuloksena on L-alayksikköä sisältävän ferritiinin kertyminen elimistön eri soluihin, verenkiertoon ja erityisesti silmän linssiin, missä se aiheuttaa toistaiseksi tuntemattomalla tavalla mykiön samentumisen eli kaihin. Huomionarvoista on, ettei näillä potilailla todeta kliinisesti tai laboratoriotutkimusten avulla merkkejä raudan kertymisestä eikä myöskään tulehdusreaktiosta, maksasairaudesta tai maligniteetista. Ainoa kliininen manifestaatio on normaalia nuoremmalla iällä, jopa jo varhaislapsuudessa kehittyvä molempien silmien kaihi. Tyypillisimmin tämä ilmaantuu oireyhtymää sairastavilla potilailla noin 20 ikävuoden vaiheilla mutta kaihi voi ilmaantua myös tätä myöhemmin, kuitenkin selvästi tavanomaista nuoremmalla iällä. Kuvaamme suomalaissyntyisen naispotilaan, jonka merkittävästi koholla olleen seerumin ferritiinipitoisuuden syyksi paljastui hyperferritinemia-kaihi oireyhtymä.

Oma potilas

Potilaamme on 58-vuotias, yleensä terve nainen, jolle työterveyslääkäri aloitti losartaani-hydroklooritiatsidilääkityksen kohonneen verenpaineen (200/100 mmHg) hoidoksi. Työterveyslääkäriin edeltävästi ohjelmoimissa laajoissa rutiinilaboratoriotutkimuksissa ainoana merkittävämpänä löydöksenä tuli esille korkea seerumin ferritiinipitoisuus (S-Ferrit 1339 µg/l, viitearvo naisilla 13-150 µg/l), jonka vuoksi hän lähetti potilaan sairaalan sisätautien poliklinikalle jatkoselvityksiin.

Sisätautien opetuspoliklinikalla maaliskuussa 2016 potilaan vointi todettiin hyväksi. Potilaan pituus oli 163 cm, paino 70 kg ja BMI 26.4 kg/m². Hänen verenpaineensa oli lääkityksellä normaali (142/73 mmHg). Molempien käsien metakarpaalifalangeaalialueella ja sorminivelissä havaittiin lievää turvotusta ja arkuutta. Käsien muutokset olivat potilaan kertoman mukaan ilmaantuneet edeltävän kymmenen vuoden aikana. Muuta poikkeavuutta ei kliinisessä tutkimuksessa tullut esille. Vastaanottoa varten otetuissa laboratoriotutkimuksissa seerumin ferritiinipitoisuus oli entiseen tapaan merkittävästi koholla (1577 µg/l) (Taulukko 2). Sen sijaan muiden, lähinnä raudan aineenvaihduksen selvittämiseksi tehtyjen laboratoriotutkimusten tulokset olivat normaaleja (Taulukko 2).

Käsiturvotuksen vuoksi ohjelmoitiin käsien röntgentutkimus sekä tarkistettiin seerumin hepsidiinipitoisuus, joka koholla ollessaan saattaisi viitata tulehdukselliseen tautitilaan hyperferritinemian syynä. Käsien röntgentutkimuksessa todettiin sormien distaalisisissa nivelissä nivelrikkoa. Lisäksi nähtiin sormiluiden kärjissä paikallista kirkastumaa ja hieman kapseliturvotusta, mikä herätti epäilyn alkavasta nivelreumasta. Seerumin hepsidiini oli normaali (4,6 nmol/l, viitearvo 0,7-16,8 nmol/l). Reumatologin suorittamassa kliinisessä arvioissa ja ohjelmoimissa laboratoriotutkimuksissa ei tullut esille tulehdukselliseen reumatautiin viittaavaa. Opetuspoliklinikalla pohdittiin myös muita hyperferritinemian mahdollisia syitä. Potilaan anamneesia tarkennettiin, jolloin kävi ilmi, että potilaan edesmenneellä isällä seerumin ferritiinipitoisuus oli ollut koholla ja että hänellä oli ollut molempien silmien kaihi suhteellisen nuorella iällä. Lisäksi potilas kertoi, että myös häneltä

itseltään oli leikattu kaihi kummastakin silmästä 43 vuoden iässä ja että usealla hänen lähisukulaisistaan oli todettu kaihi poikkeuksellisen nuorella iällä (Kuva 1). Nuorimmat suvun jäsenet, joilla oli diagnosoitu molempien silmien kaihi, olivat olleet diagnoosihetkellä alle 10 vuoden ikäisiä. Näiden tarkennettujen esitietojen ja potilaallemme tehtyjen laboratoriotutkimusten tulosten perusteella heräsi epäily perinnöllisestä hyperferritinemia-kaihi oireyhtymästä (8, 9). Diagnoosi varmistettiin potilaan veren leukosyyteistä eristetystä DNA:sta geenitestillä. Sanger sekvensoinnit tehtiin Turun yliopiston biolääketieteen laitoksen sekvensointilaboratoriossa (TCSL, Turku Clinical Sequencing Laboratory). Potilaamme oireyhtymän aiheuttajaksi osoittautui kirjallisuudessa aiemmin julkaisematon, kahden nukleotidin variantti FTL-geenin aktiivisuutta säätelevässä IRE-osassa (g.48965355G>C ja g.48965356G>T, kromosomi19q13) (11-15). Muutos johtaa IRE-alueen rakenteen romahtamiseen, minkä seurauksena geeniaktiivisuuden tarkka säätely katoaa (11). Tämä sama mutaatio löytyi myös niiltä potilaan sukulaisilta, joilla oli todettu kaihi nuorella iällä ja joille tehtiin geneettinen analyysi (Kuva 1). Heillä seerumin ferritiinipitoisuus oli niin ikään koholla.

Pohdinta

Koholla oleva seerumin ferritiinipitoisuus on yleinen löydös. Tavallisimmin hyperferritinemia herättää klinikossa epäilyn elimistön rautaylimäärästä, jonka selvittämiseksi transferrinin kyllästeisyysasteen määrittäminen on ensisijainen tutkimus (Kuva 2). Mikäli tulos on naisilla yli 45 % ja miehillä yli 50 %, elimistön rautaylimäärä on mahdollinen (6). Normaali transferrinin kyllästeisyysaste ei kuitenkaan varmuudella sulje pois elimistön rautaylimäärää. Esimerkiksi hemokromatoosissa jopa 30 %:lla potilaista, jotka ovat olleet homotsygootteja HFE-geenitestin (C282Y +/+) suhteen, transferrinin kyllästeisyysaste on normaali (16). Potilaallemme transferrinin kyllästeisyysaste oli 27 % ja HFE-geenitestin tulokset olivat normaaleja (H63 -/-, C282 -/-).

Ferritiini on raudan varastoproteiini, mutta myös ns. akuutin faasin proteiini. Näin ollen tulehdussairaudet kuten reumasairaudet, infektiot, maksasairaudet, esimerkiksi alkoholiin liittyvän rasvamaksa (NAFLD) ja maligniteetti on pidettävä mielessä hyperferritinemian syytä selvitettäessä (Kuva 2). Myös runsas alkoholinkäyttö on otettava huomioon hyperferritinemian aiheuttajana. Sisätautien opetuspoliklinikkakäynnillä potilaallemme tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa heräsi epäily alkavasta nivelreumasta, joka kuitenkin laboratoriotutkimusten ja reumatologin konsultaation perusteella tuli suljetuksi pois. Myöskään maksaperäinen syy hyperferritinemian aiheuttajana ei tullut kyseeseen. Hän oli lähes normaalipainoinen (BMI 26.4 kg/m²) ja seerumin alaniiniaminotransferaasi (S-Alat) oli toistetusti normaali (potilaan S-Alat 22-30 U/l, viitearvo alle 35 U/l). Alkoholia potilas ei juurikaan käyttänyt. Hyperferritinemia-kaihi oireyhtymän epäily heräsi siis tarkennetun anamneesin perusteella ja oireyhtymä varmistui FTL-geenin IRE-alueen mutaatioanalyysillä.

Lopuksi

Koholla oleva seerumin ferritiinipitoisuus on yleinen löydös, joka voi johtua monista eri syistä. Harvinainen hyperferritinemian taustalla oleva sairaus, johon ei liity merkkejä raudan kertymisestä elimistöön eikä myöskään tulehduksesta, on autosomaalinen, vallitsevasti periytyvä hyperferritinemia-kaihi oireyhtymä. Kyseinen oireyhtymä johtuu ferritiinin L-alayksikköä koodittavan geenin IRE (iron responsive element)-alueeseen kohdistuneista mutaatioista. Meillä Suomessa tämä oireyhtymä on huonosti tunnettu, eikä sen yleisyyskään

ole tiedossa. Sen mahdollisuus tulisi kuitenkin pitää mielessä yhtenä vaihtoehtona hyperferritinemian syytä selvitettäessä.

Roosa-Maria Mattila, LK, Turun yliopisto

Noora Wegelius, LK, Turun yliopisto

Annele Sainio, FT, Turun yliopisto

Marketta Järveläinen, silmätautien erikoislääkäri, Turku

Juha Pursiheimo, FT, Turun yliopisto

Hannu Järveläinen, sisätautiopin professori, Turun yliopisto ja Satakunnan keskussairaala

Sidonnaisuudet

Roosa-Maria Mattila: Ei sidonnaisuuksia

Noora Wegelius: Ei sidonnaisuuksia

Annele Sainio: Ei sidonnaisuuksia

Marketta Järveläinen: Ei sidonnaisuuksia

Juha Pursiheimo: Ei sidonnaisuuksia

Hannu Järveläinen: Ei sidonnaisuuksia

Avainsanat: ferritiini, hemokromatoosi, tulehdus, kaihi, oireyhtymä, perinnöllinen

Kirjallisuutta

1. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:760-769
2. Arosio P, Carmona F, Gozzelino R, Maccarinelli F, Poli M. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection. *Biochem J* 2015;472:1-15
3. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185-195
4. Karakochuk CD, Whitfield KC, Rappaport AI, Barr SI, Verkauteren SM, McLean J, Hou K, Talukder A, Houghton LA, Bailey KB, Boy E, Green TJ. Comparison of four immunoassays to measure serum ferritin concentrations and iron deficiency prevalence among non-pregnant Cambodian women and Congolese children. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:65-72
5. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life* 2017;69:414-422
6. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki M. How should hyperferritinemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med* 2016;33:21-27
7. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836:245-254
8. Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau M-N, Amati P, Berthier M, Oriot D, Beaumont C. Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995;32:778-779
9. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzole M. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995;90:931-934
10. Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, De Franceschi L, Zelante L, Gasparini P. 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
11. Mattila R-M, Sainio A, Järveläinen, M, Pursiheimo J, Järveläinen H. A novel double nucleotide variant in the ferritin-L iron responsive element in a Finnish patient with hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome. *Acta Ophthalmol* 2017. doi: 10.1111/aos.13492
 12. Bennett TM, Maraini G, Jin C, Sun W, Hejtmancik JF, Shields A. Noncoding variation of the gene for ferritin light chain in hereditary and age-related cataract. *Mol Vision* 2013;19:835-844
 13. Cosentino I, Zeri F, Swann PG, Majore S, Radio FC, Palumbo P, Grammatico P, Petitti V. Hyperferritinemia-cataract syndrome: Long-term ophthalmic observations in an Italian family. *Ophthalmic Genet* 2016;37:318-322
 14. Yazar S, Franchina M, Craig JE, Burdon KP, Mackey DA. Ferritin light chain gene mutation in a large Australian family with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Ophthalmic Genet* 2017;38:171-174
 15. Thurlow V, Vadher B, Bomford A, Delord C, Kannengiesser C, Beaumont C, Grandchamp B. Two novel mutations in the L ferritin coding sequence associated with benign hyperferritinaemia unmasked by glycosylated ferritin assay. *Ann Clin Biochem* 2012;49:302-305
 16. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, Barton JC, Acton RT, Moses GC, Leiendecker-Foster C, McLaren GD, Dawkins FW, Gordeuk VR, Lovato L, Eckfeldt JH. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;120:999. e1-7

Summary

Hyperferritinaemia and blurred vision

Increased serum ferritin concentration is a quite common finding in clinical medicine. Usually hyperferritinaemia leads to the suspicion of iron overload in the body. However, there are several, more common other causes of hyperferritinaemia. These include various inflammatory diseases such as adult onset Still’s disease, infection, liver diseases, particularly non-alcoholic fatty liver disease, and malignancy. In contrast, poorly known and rare causes of hyperferritinaemia are porphyria cutanea tarda and hyperferritinaemia-cataract syndrome, the latter of which is an autosomal, dominantly inherited genetic disorder due to different mutations in the L-ferritin iron-responsive element disrupting the correct L-ferritin synthesis. Here, we have described a 58-year old Finnish woman, in whom hyperferritinaemia was shown to be due to hyperferritinaemia-cataract syndrome. Her syndrome was shown to be caused by a previously unpublished double nucleotide variant in the iron-responsive element of the ferritin-L chain gene. Our patient is the first Finnish patient who has been diagnosed with this syndrome.

Taulukko 1. Koholla olevan seerumin ferritiinipitoisuuden syitä (mukailtu viitteestä 6, Ong ym. 2016)

1. Elimistön rautaylimäärä

A. Primaarinen rautaylimäärä

Tyypin 1 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geeni: HFE

Tyypin 2 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geenit: HJV ja HAMP

Tyypin 3 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geeni: TFR2

Tyypin 4 hemokromatoosi: autosomaalinen dominantti. Geeni: SLC40A1

Akeruloplasminemia: Geeni: CP (keruloplasmiini)

B. Sekundaarinen rautaylimäärä

Toistuvat verensiirrot

Liiallinen raudan saanti esimerkiksi suun kautta

2. Tulehdukseen ja immunologiaan liittyviä syitä/sairauksia

Ei-alkoholiperäinen tulehduksellinen rasvamaksa ja/tai lihavuus

Alkoholi

Infektiot

Systeeminen tulehdus (autoimmuunitulehdus, reumasairaus)

Maligniteetti

Maksan vajaatoiminta

3. Muita syitä

Porphyria cutanea tarda

Perinnöllinen hyperferritinemia-kaihi syndrooma

Taulukko 2. Sisätautien poliklinikkakäyntiä varten potilaasta ohjelmoitujen laboratoriotutkimusten tulokset ja viitearvot.

| Tutkimus | Tulos | Viitearvo |
|------------|--|---------------|
| B-Hb | 135 g/l | 117-155 g/l |
| B-Eryt | 4,51 E12/l | 3,9-5,2 E12/l |
| B-Hkr | 0,39 | 0,35-0,46 |
| E-MCV | 87 fl | 82-98 fl |
| E-MCHC | 343 g/l | 320-355 g/l |
| E-MCH | 30 pg | 27-33 pg |
| fB-Leuk | 4,3 E9/l | 3,4-8,2 E9/l |
| B-Trom | 316 E9/l | 150-360 E9/l |
| B-Neut | 1,68 E9/l | 1,5-6,4 E9/l |
| B-Eos | 0,12 E9/l | 0,04-0,4 E9/l |
| fP-Fe | 14,4 µmol/l | 9-34 µmol/l |
| fS-Transf | 2,2 g/l | 1,75-3,13 g/l |
| Transf-Sat | 27 % | 15-45 % |
| S-Ferrit | 1577 µg/l | 10-125 µg/l |
| B-Hemok-D | Lausunto: Potilaalla ei todeta HFE-geenin C282Y eikä H63D mutaatiota | |

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.