




Hyperferritinämie und Eisenmangel – eine aussergewöhnliche Liaison

Axel Rüfer^a, Jeremy P. Howell^b, Alex P. Lange^b, Raina Yamamoto^c, Julia Heuscher^a, Michael Gregor^a, Walter A. Wuillemin^{a, d}

Fallbeschreibung

Eine 39-jährige Patientin wurde zur hämatologischen Abklärung einer mikrozytären, hypochromen und symptomatischen Anämie mit Anstrengungsdyspnoe, rascher Erschöpfbarkeit und allgemeiner Müdigkeit zugewiesen. Mit der Ausnahme einer Hypermenorrhoe war die persönliche Anamnese bland. Der klinische Status war unauffällig. Die Blutbildifferenzierung zeigte ein Hämoglobin von 95 g/l (Norm 115–148 g/l), MCV 67 fl (80–97 fl), MCH 21 pg (27–34 pg), MCHC 313 g/l (330–364 g/l) mit Normalwerten für Leuko- und Thrombozyten. Das Retikulozytenhämoglobin war mit 21,6 pg (28–35 pg) vermindert als Ausdruck eines funktionellen Eisenmangels. Die verminderte Transferrinsättigung von 8% (16–45%) sowie der erhöhte lösliche Transferrinrezeptor von 9,8 mg/l (1,9–4,4 mg/l) waren in Einklang mit einem Eisenmangel. Allerdings war das Ferritin mit 383 µg/l (15–150 µg/l) bei Normalwerten für CRP und Transaminasen klar erhöht und liess uns zunächst an der Diagnose eines Speichereisenmangels zweifeln, hingegen sprach der erhöhte Ferritin-Index von 3,79 (<3,2) für einen Speichereisenmangel.

In dieser Situation nicht diagnostischer und scheinbar diskrepanter Laborwerte wurde die weitere Diagnostik von den differentialdiagnostischen Überlegungen einer Hyperferritinämie mit Anämie geleitet, welche in Tabelle 1  zusammengefasst sind. Vitamin B₁₂, Erythrozyten-Folsäure, Vitamin B₆, Coeruloplasmin, Zink und Kupfer waren im Normbereich. Eine Hämoglobino-pathie-Abklärung war unauffällig und zeigte keine Hinweise für eine β-Thalassämie, molekulargenetisch konnten die häufigsten Mutationen der α-Thalassämien ausgeschlossen werden. Die Knochenmarksuntersuchung zeigte keine Hinweise für das Vorliegen eines myelodysplastischen Syndroms oder einer sideroblastischen Anämie. Allerdings konnte in der Berliner-Blau-Färbung kein Eisen nachgewiesen werden, so dass die Diagnose eines Eisenmangels mit Anämie gestellt werden konnte.

Somit war davon auszugehen, dass mit der Therapie des Eisenmangels das Hämoglobin normalisiert werden konnte, und differentialdiagnostische Überlegungen zur Hyperferritinämie ohne Anämie, welche in Abbildung 1  dargestellt sind, determinierten die weiteren diagnostischen Schritte. Weder klinisch noch laboranalytisch zeigten sich Hinweise für Entzündungen oder ein metabolisches Syndrom. In einer ophthalmologischen Untersuchung zeigten sich biomikroskopisch feine, weissliche, schneeflockenförmige Trübungen in der vorderen und hinteren Rinde der Linse (Abb. 2 )

welche bei einem Hereditären Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom beschrieben worden sind [1].

Tatsächlich normalisierten sich nach Abschluss der Eisensubstitution, welche mit Eisen-Saccharose (Venofer®) durchgeführt wurde, sowohl Hämoglobin, Erythrozytenindizes, Retikulozytenhämoglobin als auch Transferrinsättigung und löslicher Transferrinrezeptor. Das Ferritin betrug 506 µg/l zu diesem Zeitpunkt.

Zusammenfassend konnte bei dieser Patientin die Diagnose einer symptomatischen Eisenmangelanämie, ätiologisch am ehesten durch die Hypermenorrhoe bedingt, und eines Hereditären Hyperferritinämie-Katarakt-Syndroms (Hereditary Hyperferritinaemia-Cataract Syndrome [HHCS]) mit einer nicht visusrelevanten Katarakt gestellt werden – eine in der Tat aussergewöhnliche Liaison.

Kommentar

Das HHCS ist eine in der Schweiz seltene, autosomal dominante Erkrankung. In einer Genfer Studie wurden 3000 Patienten mit Katarakt einem Screening unterzogen, wobei kein einziger Fall eines HHCS identifiziert werden konnte [2]. Wir gehen daher davon aus, dass es sich bei dem hier vorgestellten Fall um den ersten publizierten Fall eines HHCS in der Schweiz handelt. Beim HHCS konnten bisher mehr als zehn Punktmutationen und Deletionen in der 5' nicht kodierenden, regulatorischen Region des *iron responsive element* (IRE) im Gen für die leichte (L) Kette des Ferritins (FTL) nachgewiesen werden [3–5]. Diese Mutationen resultieren in einer Expression des L-Ferritins unabhängig von der Eisenverfügbarkeit und der Regulation durch *iron regulatory proteins* (IRP1 und IRP2). Dies führt dazu, dass die negative Feedback-Regulation der L-Ferritin-Synthese bei tiefen Eisenspeichern so alteriert wird, dass diese auch bei Eisenmangel stattfindet. Die Hyperferritinämie beim HHCS reflektiert so die erhöhte Synthese des L-Ferritins, aber nicht das totale Körpereisen, da die leichte Kette nicht an der Eisenoxidation und der Eisenspeicherung partizipiert. Das HHCS führt daher nicht zu einer Eisenüberladung wie bei der Hereditären Hämochromatose, und die Konstellation einer Hyper-

^a Abteilung Hämatologie, Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^b Augenklinik, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^c Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Eberhard & Partner, Dortmund (D)

^d Universität, Bern

ferritinämie bei normaler oder – wie in unserem Fall – verminderter Transferrinsättigung ist differentialdiagnostisch wegweisend.

Das vermehrt gebildete L-Ferritin lagert sich in der Linse ab und führt zu einer vorzeitigen bilateralen Katarakt mit typischer oben beschriebener Morphologie, so dass der ophthalmologischen Untersuchung eine zentrale Bedeutung zur Diagnosestellung eines HHCS zukommt.

Phlebotomien sind beim HHCS kontraindiziert, da keine Eisenüberladung vorliegt, die Hyperferritinämie persistieren wird und die Gefahr einer Eisenmanganämie bei aufgrund der Hyperferritinämie fortgesetzten Phlebotomien besteht.

Bei der Patientin wurde das IRE im Bereich der 5' nicht kodierenden Region des FTL-Gens mit einer Polymerasekettenreaktion und anschliessender Sequenzierung auf Mutationen getestet. Dabei konnte eine heterozygote T- zu C-Mutation an Position 24 (+24T>C, =HGVS c.-176T>C) nachgewiesen werden, die zuvor in der Literatur nicht beschrieben war. Zur Klärung der pathogenetischen Relevanz dieser Mutation wurde eine Familienuntersuchung durchgeführt. Es zeigte sich, dass nur der Vater und ein Bruder der Patientin eine Hyperferritinämie sowie bilaterale Katarakt mit typischer Morphologie aufweisen und die +24T>C-Mutation heterozygot tragen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass diese neu entdeckte Mutation zum Hereditären Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom führt [6].

Fazit

Das Hereditäre Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom ist eine wichtige Differentialdiagnose der Hyperferritinämie. Die normale oder verminderte Transferrinsättigung ist diesbezüglich richtungsweisend in den weiteren differentialdiagnostischen Abklärungen. Obwohl eigentlich eine benigne verlaufende Erkrankung, ist die Diagnosestellung wichtig, da Phlebotomien kontraindiziert sind.

Korrespondenz:

Dr. med. Axel Rüfer
 Abteilung Hämatologie
 Departement Medizin
 Luzerner Kantonsspital
 Spitalstrasse
 CH-6000 Luzern 16
axel.ruefer@ksl.ch

Literatur

- Brooks DG, Manova-Todorova K, Farmer J, Lobmayr L, Wilson RB, Eagle RC Jr, et al. Ferritin crystal cataracts in hereditary hyperferritinemia cataract syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1121–6.
- Rosochova J, Kapetanios A, Pournaras C, Vadas L, Samii K, Beris P. Hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome: does it exist in Switzerland? *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130:324–8.
- Hetet G, Devaux I, Soufir N, Grandchamp B, Beaumont C. Molecular analysis of patients with hyperferritinemia and normal serum iron values reveal both L ferritin IRE and 3 new ferroportin (slc11a3) mutations. *Blood.* 2003;102:1904–10.
- 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 Mut.* 2006;27:201–8.
- Kannengiesser C, Jouanolle AN, 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.
- Rüfer A, Howell JP, Lange AP, Yamamoto R, Heuscher J, Gregor M, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome (HHCS) presenting with iron deficiency anemia and the identification of a new and pathogenetic relevant heterozygous mutation +24T>C (=HGVS c.-176T>C) in the iron responsive element of the L ferritin gene in a swiss family. *Haematologica.* 2010; 95(s2):432. abstract n. 1048.

Tabelle 1. Differentialdiagnose Hyperferritinämie mit Anämie.

Anämie chronischer Entzündung	
Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom	
Hämoglobinopathien (Thalassämien usw.)	
Hereditäre Atransferrinämie/Hypotransferrinämie	
Hereditärer Coeruloplasminmangel	
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	
Sideroblastische Anämie	Hereditäre sideroblastische Anämie
	Idiopathische akquirierte sideroblastische Anämie
	Reversible sideroblastische Anämie (Alkohol, Isoniazid, Chloramphenicol, Kupfermangel)

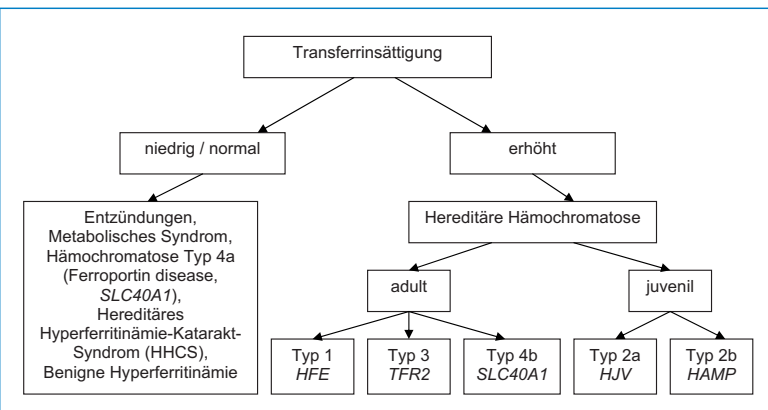


Abbildung 1
 Differentialdiagnose Hyperferritinämie ohne Anämie.

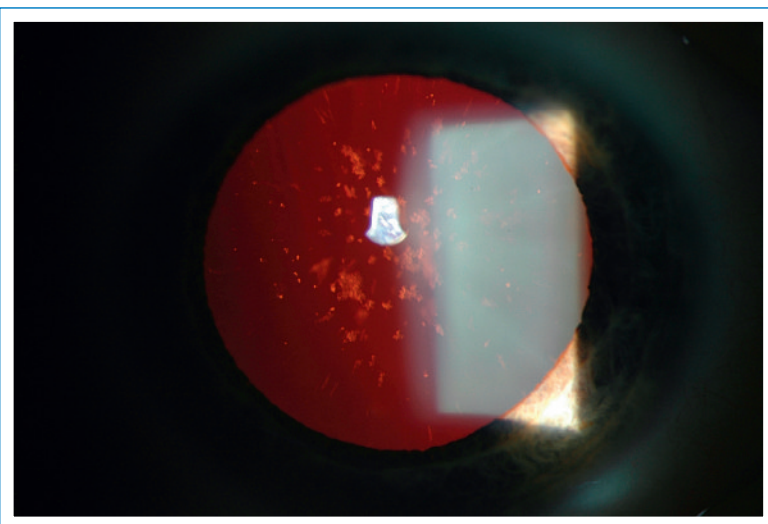


Abbildung 2
 Katarakt mit schneeflockenförmigen Trübungen in der vorderen und hinteren Rinde, vereinbar mit einem Hereditären Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom.