

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

Suurentunut ferritiinipitoisuus – hämärtääkö näköä?

Suurentunut 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 syöpä. Harvinainen ja huonosti tunnettu syy on hyperferritinemia-kaihoireyhtymä, 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 seerumin suurentunut 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 proteiiniuudesta 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 määritysmenettelmät mittaavat ensisijaisesti L-alayksikköä (4).

Ferritiinin ilmentymistä soluissa ja siten kokonaismäärää elimistössä säätelevät lukuisat tekijät. Sen ilmentymisen merkittävä 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

ferritiini 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. Normaalityössä 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 akuutin vaiheen proteiini, joten sen pitoisuus verenkierrossa lisääntyy monissa muissakin tilanteissa eikä vain elimistöön kertyneen rautaylimäärän seurauksena (**TAULUKKO 1**) (6). Näitä muita tilanteita ovat erilaiset tulehdussairaudet ja kudostuho. Esimerkiksi aikuisiällä alkavassa Stillin taudissa ja septisessä sokissa seerumin ferritiinipitoisuus voi suurentua huomattavasti (3). Akuuttien ja kroonisten tulehdustilojen ja

TAULUKKO 1. Seerumin suurentuneen ferritiinipitoisuuden syitä. Mukailtu viitteestä 6.

Elimistön rautaylimäärä
<p>Primaarinen rautaylimäärä</p> <p>Tyyppin 1 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geeni: <i>HFE</i></p> <p>Tyyppin 2 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geenit: <i>HJV</i> ja <i>HAMP</i></p> <p>Tyyppin 3 hemokromatoosi: autosomaalinen resessiivinen. Geeni: <i>TFR2</i></p> <p>Tyyppin 4 hemokromatoosi: autosomaalinen dominantti. Geeni: <i>SLC40A1</i></p> <p>Akeruloplasminemia: Geeni: <i>CP</i> (keruloplasmiini)</p>
<p>Sekundaarinen rautaylimäärä</p> <p>Toistuvat verensiirrot</p> <p>Liiallinen raudan saanti esimerkiksi suun kautta</p>
Tulehdukseen ja immunologiaan liittyviä syitä tai sairauksia
<p>Ei-alkoholiperäinen tulehduksellinen rasvamaksa tai lihavuus</p> <p>Alkoholi</p> <p>Infektiot</p> <p>Systeeminen tulehdus (autoimmuunitulehdus, reumasairaus)</p> <p>Syöpä</p> <p>Maksan vajaatoiminta</p>
Muita syitä
<p>Porphyria cutanea tarda</p> <p>Perinnöllinen hyperferritinemia-kaihoireyhtymä</p>

kudostuhon lisäksi seerumin suurentunut ferritiinipitoisuus liittyy syöpiin (7) ja runsaaseen alkoholinkäyttöön (6). Harvinaisia ja huonommin tunnettuja hyperferritinemian syitä ovat porphyria cutanea tarda ja hyperferritinemia-kaihoireyhtymä (6).

Hyperferritinemia-kaihoireyhtymä (Hyperferritinaemia-Cataract Syndrome, OMIM #600866) on autosomaalinen, dominantisti periytyvä sairaus, jossa nimensä mukaisesti seerumin ferritiinipitoisuus on suurentunut 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 *FTL*-geenin IRE (iron responsive element) -osassa, jonka tehtävänä on sitoa raudansäätelyproteiinia

(10). Normaalisti, mikäli rautapitoisuus on pieni, raudansäätelyproteiini sitoutuu kyseiseen *FTL*-geenin IRE-osaan ja pysäyttää ferritiinin L-alayksikön ilmentymisen ja estää 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 syövästä. 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 seerumin merkittävästi suurentuneen ferritiinipitoisuuden syyksi paljastui hyperferritinemia-kaihoireyhtymä.

Oma potilas

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

Sisätautien opetuspoliklinikassa maaliskuussa 2016 potilaan vointi todettiin hyväksi. Potilaan pituus oli 163 cm, paino 70 kg ja painoindeksi 26,4 kg/m². Hänen verenpaineensa oli lääkityksellä normaali (142/73 mmHg). Molempien käsien sormien tyvinivelalueella 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 suurentunut (1 577 µg/l) (**TAULUKKO 2**). Sen sijaan muiden, lähinnä raudan aineenvaihdunnan selvittämi-

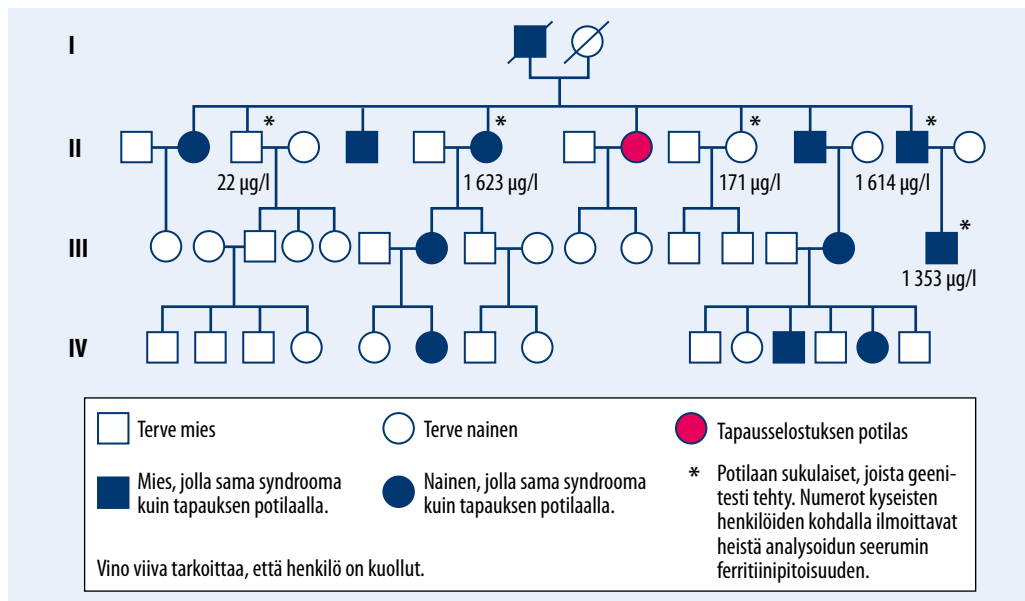
seksi tehtyjen laboratoriotutkimusten tulokset olivat normaaleja (TAULUKKO 2).

Käsiturvotuksen vuoksi ohjelmoitiin käsien röntgen-tutkimus sekä tarkistettiin seerumin hepsidiinipitoisuus, joka suurentuessaan saattaisi viitata tulehdussairaustilaan hyperferritinemian syytä. Käsien röntgenkuivissa todettiin sormien distaalissa nivelissä nivelrikkoa. Lisäksi nähtiin sormiluiden kärjissä paikallista kirkastumaa ja hieman kapseliturvotusta, mikä herätti epäilyn alkavasta nivelreumasta. Seerumin hepsidiinipitoisuus oli normaali (4,6 nmol/l, viitearvo 0,7–16,8 nmol/l). Reumatologin suorittamassa kliinisessä arvioissa ja ohjelmoimissa laboratoriotutkimuksissa ei tullut esille tulehdukselliseen reumasairauteen viittaavaa. Opetuspoliklinikassa pohdittiin myös muita hyperferritinemian mahdollisia syitä. Potilaan anamneesia tarkennettiin, jolloin kävi ilmi, että potilaan edesmenneellä isällä seerumin ferritiinipitoisuus oli ollut suurentunut ja että hänellä oli ollut molempien silmien kaihi suhteellisen nuorena. 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). Suvun nuorimmat jäsenet, joilla oli diagnosoitu molempien silmien kaihi, olivat olleet diagnoosihetkellä alle kymmenen vuoden ikäisiä. Näiden tarkennettujen esitetietojen ja potilaallemme tehtyjen laboratoriotutkimusten tulosten perusteella heräsi epäily perinnöllisestä hyperferritinemia-kaihioreyhtymästä (8,9). Diagnoosi varmistettiin potilaan veren leukosyyteistä eristetystä DNA:sta geenitestillä. Sanger-sekvensoinnit tehtiin Turun yliopiston biolääketieteen laitoksen sekvensointilaboratoriossa (TCSL, Turku Clinical Sequencing Laboratory). Potilaam-

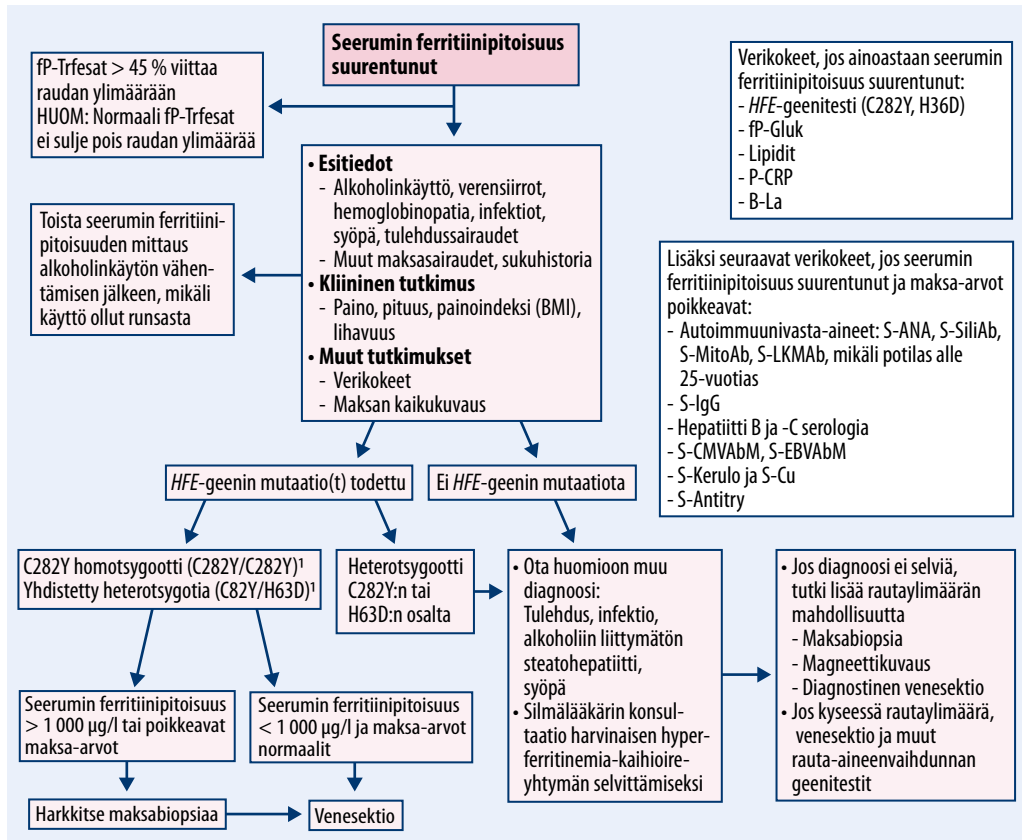
TAULUKKO 2. Sisätautien poliklinikakäyntiä varten potilaasta ohjelmoitujen laboratoriotutkimusten tulokset ja viitearvot.

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

me 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 nu-



KUVA 1. Potilaan sukupuu



KUVA 2. Suurentuneen ferritiinipitoisuuden selvittely. Mukailtu viitteestä 6.

¹ Sukuselvitys suositeltavaa

rella iällä ja joille tehtiin geneettinen analyysi (KUVA 1). Heillä seerumin ferritiinipitoisuus oli niin ikään suurentunut.

Pohdinta

Seerumin suurentunut ferritiinipitoisuus on yleinen löydös. Tavallisimmin hyperferritinemia herättää klinikossa epäilyn elimistön rautaylimäärästä, jonka selvittämiseksi transferriniin kyllästeisyysasteen määrittäminen on ensisijainen tutkimus (KUVA 2) (6). Mikäli tulos on naisilla yli 45 % ja miehillä yli 50 %, elimistön rautaylimäärä on mahdollinen (6). Normaali transferriniin kyllästeisyysaste ei kuitenkaan varmuudella sulje pois elimistön rautaylimäärää. Esimerkiksi hemokromatoosissa jopa 30 %:lla potilaista, jotka ovat olleet homotsygootteja *HFE*-geenitestin (*C282Y* +/+) suhteen, transferriniin kyllästeisyysaste on normaali (16). Potilaallamme transferriniin kylläs-

teisyysaste oli 27 % ja *HFE*-geenitestin tulokset olivat normaaleja (*H63* -/-, *C282* -/-).

Ferritiini on raudan varastoproteiini, mutta myös akuutin vaiheen proteiini. Näin ollen tulehdussairaudet kuten reumasairaudet, infektiot, maksasairaudet, esimerkiksi alkoholiin liittymätön rasvamaksa (NAFLD) ja syöpä on pidettävä mielessä hyperferritinemian syytä selvitettäessä (KUVA 2) (6). Myös runsas alkoholin käyttö 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. Potilas oli lähes normaalipainoinen (painoindeksi 26,4 kg/m²) ja seerumin alaniiniaminotransferaasi (*S-ALAT*) oli toiste-

tusti normaali (potilaan S-ALAT 22–30 U/l, viitearvo alle 35 U/l). Potilaan alkoholinkäyttö oli vähäistä. Hyperferritinemia-kaihoireyhtymän epäily heräsi siis tarkennetun anamneesin perusteella, ja oireyhtymä varmistui *FTL*-geenin IRE-alueen mutaatioanalyysillä.

Lopuksi

Seerumin suurentunut 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-kaihoireyhtymä. Kyseinen oireyhtymä johtuu ferritiinin L-alayksikköä koodaavan geenin IRE (iron

responsive element) -alueeseen kohdistuneista mutaatioista. Meillä Suomessa tämä oireyhtymä tunnetaan huonosti, eikä sen yleisyysskään ole tiedossa. Sen mahdollisuus tulisi kuitenkin pitää mielessä yhtenä vaihtoehtona hyperferritinemian syytä selvitettäessä. ■

ROOSA-MARIA MATTILA, LK

NOORA WEGELIUS, LK

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

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, ym. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:760–9.
2. Arosio P, Carmona F, Gozzelino R, ym. 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, ym. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185–95.
4. Karakochuk CD, Whitfield KC, Rappaport AI, ym. 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;69:414–22.
6. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki M. How should hyperferritinemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med* 2016; 33:21–7.
7. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836:245–54.
8. Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau MN, ym. Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995;32:778–9.
9. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, ym. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995;90:931–4.
10. Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, ym. 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;86:4050–3.
11. Mattila RM, Sainio A, Järveläinen M, ym. 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, ym. Noncoding variation of the gene for ferritin light chain in hereditary and age-related cataract. *Mol Vision* 2013;19:835–44.
13. Cosentino I, Zerfi F, Swann PG, ym. Hyperferritinemia-cataract syndrome: long-term ophthalmic observations in an Italian family. *Ophthalmic Genet* 2016;37:318–22.
14. Yazar S, Franchina M, Craig JE, ym. Ferritin light chain gene mutation in a large Australian family with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Ophthalmic Genet* 2017;38:171–4.
15. Thurlow V, Vadher B, Bomford A, ym. Two novel mutations in the L ferritin coding sequence associated with benign hyperferritinaemia unmasked by glycosylated ferritin assay. *Ann Clin Biochem* 2012;49:302–5.
16. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, ym. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;120:999.

Hyperferritinaemia and blurred vision

High serum ferritin concentration is a common finding in clinical medicine. Usually hyperferritinaemia leads to the suspicion of iron overload in the body. There are several more common causes of hyperferritinaemia. These include 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 the hyperferritinaemia-cataract syndrome, the latter being an autosomal, dominantly inherited genetic disorder due to different mutations in the L-ferritin iron-responsive element disrupting L-ferritin synthesis. We describe a 58-year-old Finnish woman, in whom hyperferritinaemia was shown to be due to the hyperferritinaemia-cataract syndrome. Her syndrome was 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 diagnosed with this syndrome.