

ESTUDIO DE TRES FAMILIAS CON HEMOGLOBINA AGRINIO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA: TRES CASOS HOMOCIGOTOS

F. de la Fuente-Gonzalo¹, M. Baiget², I. Badell², P. Ricard³, L. Vinuesa¹, J. Martínez-Nieto¹, H. Monfredini¹, P. Ropero¹, A. Villegas¹, F.A. González¹, E. Anguita¹, J. Díaz-Mediavilla¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona ³Servicio de Hematología. Hospital Fundación Alcorcón (Madrid)

Fundamentos y objetivos: La base molecular de las α -talasemias son principalmente las deleciones en los genes α de globina, sin embargo, se han descrito mutaciones de α talasemia no deleción, que afectan a la traducción del ARN, el procesamiento del ARN o causan inestabilidad post-traduccional. La Hb Agrinio [CD29(B10) Leu>Pro $\alpha 2$] es una variante estructural hiperinestable de cadena α cuyo fenotipo se debe a una precipitación postraduccional de la cadena estructuralmente anómala en los precursores eritroides. Esto explicaría la ausencia de la cadena de globina anormal en los estudios de electroforesis y cromatografía. Mostramos tres familias con Hb Agrinio. Tres de los miembros presentaron una talasemia intermedia (homocigosis). Es la primera vez que se describe en la población española.

Métodos y pacientes: 16 miembros de tres familias no relacionadas entre sí fueron estudiados por presentar microcitosis con HbA2 y HbF normales. Las mutaciones más frecuentes, causantes de α -talasemia, fueron descartadas mediante α -globin StripAssay y la caracterización molecular se realizó por secuenciación automática de ADN con BigDye v1.1, específico para el gen $\alpha 2$.

Resultados del Genotipo: α Aga (portador de Hb Agrinio)

Familia A) I1: α Aga/ α ; **II1:** α Aga/ α .

Familia B) I1: α Aga/ α ; **I2:** α Aga/ $\alpha\alpha$; **II1:** $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$; **II2:** α Aga/ α ; **II3:** α Aga/ α Aga y cuerpos de inclusión; **II4:** α Aga/ α .

Familia C) I1: α Aga/ α ; **I2:** $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$; **I3:** α Aga/ α y déficit de G6PDH; **II1:** α Aga/ α ; **II2:** α Aga/ α ; **II3:** α Aga/ $\alpha\alpha$; **III1:** α Aga/ α Aga; **III2:** α Aga/ α Aga y cuerpos de inclusión.

Familia	Edad	Individuo	Hb (g/dl)	VCM (fl)	RDW (%)	HCM (pg)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	Reticulocitos (x 100)	CI	Genotipo
A	-	I.1	13,7	73,2	13,9	23,7	3	0,2	1	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	II.1	13,1	71	15,1	23,3	2,8	0,2	1,3	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	I.1	15,2	78,2	14,1	24,9	2,2	1	0,9	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	I.2	13,8	84,3	13,2	27,1	1,9	1,5	2,1	-	α^{α} / $\alpha\alpha\alpha$
B	-	II.1	14,9	82,1	12,9	27,7	2,2	1,5	0,9	-	$\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha\alpha$
	-	II.2	15	78,2	13,3	24,9	2	1	0,5	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	II.3	9,5	74,9	26,9	23,6	1,5	1,7	6	+	α^{α} / α^{α} / α
	-	II.4	12,6	65,8	14,6	21,1	1,7	2	1,5	-	α^{α} / $\alpha\alpha\alpha$
C	-	I.1	13,3	78,2	15,9	25	2,7	0	1,1	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	I.2	16,4	83,8	-	-	2,9	0	-	-	$\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha\alpha$
	-	I.3	14	73,4	23,8	22,8	2,3	0	1,1	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	II.1	15,8	75,8	13,9	24,3	2,7	0,3	0,9	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	II.2	13,1	71,7	13,4	22,9	2,5	0	1,1	-	α^{α} / $\alpha\alpha$
	-	II.3	12	65,5	-	-	2,6	0	-	-	α^{α} / $\alpha\alpha\alpha$
	3 meses	III.1	10,8	84,5	17,3	27,4	2,8	9,4	3,6	-	α^{α} / α^{α} / α
	2 años	III.2	9,2	62,5	26,1	19,1	2,4	7	3	+	α^{α} / α^{α}

Conclusiones: La secuenciación automática es un método de gran importancia para el diagnóstico clínico de síndromes de α talasemia no deleción. La Hb Agrinio en heterocigosis causa un rasgo talasémico mientras que los homocigotos se comportan como una talasemia intermedia, ya que se ven afectados ambos genes $\alpha 2$, que tienen una mayor tasa de transcripción génica en comparación con $\alpha 1$. El VCM anormalmente alto para el caso III1 de la familia C) podría explicarse porque la persona ha recibido una transfusión reciente. En los pacientes II3 de la familia C) y II4 de la familia B), el VCM es demasiado bajo si se considera que presentan Hb Agrinio en heterocigosis, lo cual podría explicarse por la anemia ferropénica asociada. El diagnóstico de las variantes menos comunes de esta enfermedad es esencial para aplicarse al consejo genético y diagnóstico prenatal, y reducir los costes sanitarios y sociales asociados con el tratamiento de estas patologías.