

ERITROCITOSIS PRIMARIA CONGÉNITA FAMILIAR Y ESPORÁDICA: ANÁLISIS MOLECULAR

S. Rives^a, L. Florensa^b, H.L. Pahl^c, A. Neusuess^d, E. Kohne^c, J. Estella^a, B. Beosillo^b, K. Schwarz^e y H. Cario^c

^aServicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. ^bS Lab. Citología Hematológica. S. Patología. Hospital del Mar. ^cServicio de Pediatría. Hospital Universitario de Ulm, Alemania. ^dHospital Universitario de Schleswig-Holstein, Kiel, Alemania. ^eICT Ulm y Servicio de Hemoterapia, Hospital Universitario de Ulm, Alemania.

Introducción: La eritrocitosis primaria congénita o EPC es una enfermedad muy infrecuente de herencia autosómica dominante, aunque existen casos esporádicos. Se caracteriza por un aumento de la masa eritrocitaria sin afectación de las otras series hematopoyéticas debida a una hipersensibilidad de los progenitores eritroides a la eritropoyetina (Epo), demostrable *in vitro*. El único tipo de EPC caracterizada molecularmente, se debe a mutaciones en el receptor de la eritropoyetina (EPOR). Se han hallado al menos 14 mutaciones distintas, 11 afectan a la parte intracelular del receptor, ocasionando una hipersensibilidad a la Epo circulante. Las mutaciones en el EPOR representan sólo el 12-15% de los casos de PCFP.

Objetivos: Estudio genético de los pacientes con PCFP de causa desconocida: 1) Análisis del EPOR para la identificación de nuevas mutaciones o de mutaciones descritas previamente en otras familias. 2) Estudio de la mutación JAK2 V617F, característica de la policitemia vera (PV) y otros síndromes mieloproliferativos, en aquellos pacientes sin mutación en EPOR.

Métodos: se incluyeron 16 pacientes (rango de edad 5-66 años) con Epo sérica < 10mU/ml, 3 de ellos familiares (madre y 2 hijos). Se excluyó la PV según los criterios diagnósticos de la PVSG y de la WHO. La secuencia de las regiones codificantes y los límites intrón/exón del gen del EPOR se analizaron tras PCR del DNA genómico. El análisis de la mutación JAK2 V617F se realizó mediante una PCR alelo-específica.

Resultados: 1) se identificó una mutación nueva en EPOR 1453G> A que crea una señal de terminación en el codón 439 (Trp439ter) en una paciente de Barcelona de 5 años de edad. Sus padres y su hermano no tenían dicha mutación y tenían una hemoglobina normal. Se detectó otra mutación en EPOR (EPOR 1414C> G, Tyr426ter) en los tres casos familiares, procedentes de Kiel, Alemania. Curiosamente, la madre tiene en la actualidad valores de hemoglobina normales con microcitosis. Se la incluyó en el estudio por sus hijos afectados y porque tenía hemogramas previos en los que tenía una eritrocitosis. Este cambio en la presentación clínica tiene especial interés porque en la primera familia en la que se describió esta mutación, uno de los familiares tenía la mutación y, sin embargo, no tenía eritrocitosis. 2) No se halló la mutación JAK2 V617F en ningún paciente.

Conclusiones: Las mutaciones en EPOR causantes de las eritrocitosis primarias congénitas familiares y adquiridas se hallan en pacientes de diversos orígenes étnicos. Si tenemos en cuenta que 3 de los 16 pacientes de la serie pertenecen a la misma familia, se confirma la prevalencia, descrita en otra serie de pacientes con EPC de mutaciones en el gen del EPOR de alrededor del 15%. La mutación JAK2 V617F característica de la PV no parece que tenga un papel en las eritrocitosis primarias congénitas.

Agradecimientos. FIS PI030345 del Ministerio de Sanidad.