

Hemoglobina Groene Hart [α 119(H2)Pro>Ser(α 1)]



Hemoglobin Groene Hart [α 119(H2)Pro>Ser(α 1)]

Fernández DA¹, Mansini AP¹, Aguirre FM¹, Pepe C¹,
Milanesio B¹, Chávez A¹, Eandi Eberle SJ¹, Feliu Torres A¹

CASO
CLÍNICO

¹Servicio de Hematología-Oncología,
"Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina

afeliu@garrahan.gov.ar

Fecha de recepción: 06/04/2016
Fecha de aprobación: 20/07/2016

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 197 - 200
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: α -talasemia,
hemoglobina Groene Hart,
hemoglobinas anormales.

Keywords: α -Thalassemia,
hemoglobin Groene Hart,
abnormal hemoglobins.

Resumen

La Hb Groene Hart [α 119(H2)Pro>Ser(α 1)] es una variante no deletional, poco frecuente, de α -talasemia, caracterizada por presentar una interacción alterada con la proteína estabilizadora de la α globina, determinando la aparición de un síndrome talasémico. Se reportan las características hematológicas y moleculares de un individuo asintomático, portador de Hb Groene Hart, con microcitosis e hipocromía, sin anemia. Este caso resalta la importancia del análisis de todos los índices hematimétricos en la pesquisa de individuos portadores de hemoglobinopatías, en ausencia de valores de hemoglobina disminuidos para la edad y el sexo, para su posterior identificación molecular y consejo genético.

Abstract

Hb Groene Hart [α 119(H2)Pro>Ser(α 1)] is a rare variant of non deletional α -thalassemia, characterized by an altered interaction with the α globin stabilizing protein, determining the occurrence of a thalassemia syndrome. Hematologic and molecular features of an asymptomatic individual carrying Hb Groene Hart are reported. This case highlights the importance of analyzing all hematimetric indices as a screening tool in carriers of hemoglobinopathies, with normal hemoglobin level for age and sex, followed by molecular identification and genetic counselling.

Introducción

Las α -talasemias son el grupo más frecuente de desórdenes hereditarios de la hemoglobina en el mundo⁽¹⁻³⁾. Las α -talasemias son en su mayoría el resultado de deleciones de extensión variable que involucran los genes de α globina, ubicados en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3). Sin embargo, han sido reportadas mutaciones puntuales o no delecionales con menor frecuencia.

La Hb Groene Hart [α 119(H2)Pro>Ser(α 1)], también llamada Hb Bernalda, es una variante no deleccional de α -talasemia descrita por primera vez en miembros de una familia de origen marroquí, quienes presentaban un fenotipo talasémico. En 2014 Joly y col., describieron los fenotipos de 63 individuos del Norte de África, heterocigotas, homocigotas y heterocigotas compuestas para Hb Groene Hart, confirmando las características de α -talasemia de dicha hemoglobina⁽⁴⁾. Se describen las características hematológicas y moleculares en un individuo con microcitosis e hipocromía, sin anemia, portador de Hb Groene Hart.

Materiales y métodos

El propósito, varón de 28 años, asintomático, sin antecedentes personales ni familiares, fue derivado a nuestro hospital por presentar microcitosis e hipocromía con niveles normales de hemoglobina con el objetivo de confirmar el diagnóstico de α -talasemia. El estudio de patología eritrocitaria incluyó: la historia clínica, el hemograma completo (Sysmex XS-800i, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), el examen del frotis de sangre periférica, el recuento reticulocitario, la electroforesis de hemoglobina semiautomatizada en gel de agarosa a pH alcalino, la cuantificación de la Hb A2 por cromatografía de intercambio aniónico (Helena), la cuantificación de hemoglobina

fetal por desnaturalización alcalina, la prueba de resistencia osmótica eritrocitaria, el perfil de hierro y la prueba de Brewer.

Para la realización del estudio molecular se aisló ADN de leucocitos totales de sangre periférica por el método de precipitación salina. El ADN obtenido del propósito y de su grupo familiar fue evaluado por diferentes metodologías utilizadas para detectar alteraciones dentro del cluster α globina. La presencia de las grandes deleciones más frecuentes en la población argentina ($-\alpha$ 3.7, $-\alpha$ 4.2, $--$ MED y $--$ 20.5) fue evaluada por GAP-PCR utilizando los cebadores y la estrategia descrita previamente por Chong y col con algunas modificaciones⁽⁵⁾. Otras grandes deleciones dentro del cluster α globina fueron descartadas por MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligando), utilizando el equipo comercial Salsa MLPA P140B HBA (MRC-Holland) y siguiendo las instrucciones del fabricante. La presencia de mutaciones puntuales y/o pequeñas inserciones o deleciones en los genes HBA2 y HBA1 se analizó por PCR-Secuenciación, utilizando cebadores descritos previamente⁽⁶⁾ y un secuenciador automático ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems).

Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del "Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan" y cumplen con las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, y con la Declaración en Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

Resultados

Los resultados de laboratorio del propósito y sus padres se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Propósito	Madre	Padre
Hematíes ($10^{12}/L$)	5.80	4.81	5.59
Hb (g/dL)	14.4	12.8	15.2
Hto (%)	43.4	37.9	45.8
VCM (fL)	74.8	78.8	81.9
HCM (pg)	24.8	26.6	27.2
CHCM (g/dL)	33.2	33.8	33.2

ADE (%)	13.9	13	14
Reticulocitos (%)	2.0	2.6	1.0
Morfología eritrocitaria	Anisocitosis+	Anisocitosis+	
	microcitosis++	microcitosis+///	Anisocitosis+
	hipocromía++	hipocromía+	microcitosis+
	ovalocitos+	ovalocitos+	
	eliptocitos+	eliptocitos+	
LDH (UI/L)	326	390	330
Electroforesis de Hb en gel de ágar	A / A ₂	A / A ₂	A / A ₂
Cuantificación Hb A2 (%)	3.2	2.6	3.0
Cuantificación Hb F (%)	< 2	< 2	< 2
Cuerpos de Inclusión	Negativo	Negativo	Negativo

Hb: hemoglobina; **Hto:** hematocrito; **VCM:** volumen corpuscular medio; **HCM:** hemoglobina corpuscular media; **CHCM:** concentración hemoglobina corpuscular media; **ADE:** amplitud de dispersión eritrocitaria; **LDH:** lactato deshidrogenasa.

No se encontraron las mutaciones delecionales más frecuentes en el gen α en ningún miembro de la familia. Sin embargo la secuenciación identificó la sustitución CCT>TCT en el codón 119 del gen α -1 de la globina en el propósito y en su madre.

Discusión

La Hb Groene Hart es producida por una mutación puntual, donde el triplete CCT en la posición 119 de los genes α 1, que codifica para un residuo de prolina, es sustituido por una serina⁽⁷⁾. Esto provoca una interacción alterada con la proteína estabilizadora de las cadenas α de la hemoglobina (ASHP) considerada una chaperona que, al unirse a las cadenas de α globina, evita la precipitación de las mismas en los precursores eritroides. Por lo tanto, el efecto talasémico es resultado de la modificación del dominio de la cadena α globina reconocido por la ASHP⁽⁸⁾.

La alteración de los valores hematimétricos encontrados en el propósito y en su madre son leves, esto podría deberse a la menor expresión que tiene el gen HBA1 respecto del HBA2, disminuyendo así las manifestaciones hematológicas ocasionadas por la mutación. Dichos hallazgos son similares a los reportados por Joly y col., en el grupo de individuos heterocigotas para Hb Groene Hart⁽⁴⁾.

En nuestro país, al igual que en el resto del mundo, las α -talasemias son subdiagnosticadas debido a que

los portadores silentes son asintomáticos, y los parámetros hematimétricos secundarios del hemograma (volumen corpuscular medio -VCM-, hemoglobina corpuscular media -HCM- y concentración de hemoglobina corpuscular media -CHCM-) suelen ser subestimados, lo que determina que los individuos no sean evaluados de manera exhaustiva.

En este caso el análisis de los índices hematimétricos (HCM, VCM) y del recuento de eritrocitos planteó el diagnóstico de una talasemia. El resultado normal de Hb A2 orientó la búsqueda de α -talasemia. Cabe destacar que tanto el propósito como su madre no presentaban otras patologías y el perfil de hierro fue normal.

Se resalta de esta manera la importancia de secuenciar los genes α de aquellos pacientes con fenotipo talasémico, en los que se descartaron las delecciones y/o mutaciones puntuales más frecuentes en los genes α para un diagnóstico correcto y consejo genético.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía:

1. Higgs DR, Weatherall DJ. The alpha thalassaemias. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:1154.

2. Galanello R, Cao A. Gene test Review. Alpha thalassemia. *Genet Med.* 2011;13:83.
3. Higgs DR. The molecular basis of Alpha thalassemia. *Disorders of Hemoglobin: Genetics Pathophysiology and Clinical Managements.* Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. 2009, p 241-65. 2da Edición. Cambridge, Cambridge University.
4. Joly P, Lacan P, García C, Francina A. Description of the phenotypes of 63 heterozygous and compound heterozygous patients carrying the Hb Groene Hart [α 119(H2) Pro-->Ser; HBA1: c.358C>T] variant. *Hemoglobine.* 2014; 38:64-6.
5. Chong SS, Boehm CD, Cutting GR et al. Simplified multiplex-PCR diagnosis of common southeast asian deletional determinants of alpha-thalassemia. *Clin Chem.* 2000;46:1692-95.
6. Zorai A, Hartevelde CL, Bakir A et al. Molecular spectrum of alpha-thalassemia in Tunisia: epidemiology and detection at birth. *Hemoglobin.* 2002;26:353-62.
7. Hartevelde CL1, van Delft P, Plug R, Versteegh FG et al. Hb Groene Hart: a new Pro-->Ser amino acid substitution at position 119 of the alpha1-globin chain is associated with a mild alpha-thalassemia phenotype. *Hemoglobin.* 2002;26:255-60.
8. Giordano PC1, Zweegman S, Akkermans N et al. The first case of Hb Groene Hart [α 119(H2)Pro-->Ser, CCT-->TCT (alpha1)] homozygosity confirms that a thalassemia phenotype is associated with this abnormal hemoglobin variant. *Hemoglobin.* 2007;31:179-82.