

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA: UNA NUEVA VARIANTE CLASE I DEBIDA A LA DELECCIÓN DE 18 NUCLEÓTIDOS EN EL EXÓN 10

L. Manco^{a,b}, J. Pereira^a, J. Vidan^a, J. Azevedo^a, U. Rebelo^a, A.I. Crisóstomo^c, M.L. Ribeiro^a

^aUnidade de Hematologia Molecular, Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal. ^bDepartamento de Antropologia, Universidade de Coimbra, Portugal. ^cServiço de Hematologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Introducción: La Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es el producto de un gen localizado en el cromosoma Xq28 que aparenta ser ubicuo en su expresión en los tejidos de los mamíferos. Más de 140 mutaciones han sido encontradas en el gen G6PD asociadas a la deficiencia. La mayoría son mutaciones missense causadas por substituciones de aminoácidos. Las excepciones son 6 pequeñas delecciones de 3 a 24 nucleótidos. No son conocidas mutaciones splicing o frameshifts probablemente porque la ausencia de actividad de G6PD es incompatible con la vida.

Objetivo: Caracterizar a nivel molecular un deficiente en G6PD con una anemia hemolítica crónica y sus familiares.

Caso clínico: Paciente de 74 años enviado a la Unidad de Hematología para elucidar la etología de anemia hemolítica crónica que se ha agudizado en la última década. Su hígado se palpaba 5 cm por debajo del margen costal y presentaba anemia macrocítica con reticulocitosis. Hb=105g/L, MCV=117fL, reticulócitos=29%, bilirrubina sérica: total 26.8 micromol/L (N:<22), indirecta 20.8 micromol/L (N:<17); ferritina 326 ng/mL (N: 9-120); actividad G6PD=16.6% de lo normal. Es hija única de padres no aparentados y tiene 3 hijas sanas. Su hija 1 tiene reticulocitosis ligera (3.7%) y Hb=123 g/L; la actividad de G6PD era 83.4% de lo normal. Hija 2 con Hb=120 g/L, reticulocitosis ligera (2.8%) y actividad G6PD por encima del valor normal (120% de normal). Hija 3 con parámetros hematológicos normales y actividad G6PD normal. Las hijas 1 y 2 no tienen descendientes y no existe referencia de varones en la familia.

Metodología: El DNA genómico fue extraído según metodologías estándar después de consentimiento informado; el estudio del gen G6PD fue hecho por PCR, SSCP y secuenciación.

Resultados: Paciente y hijas 1 y 2 presentaron alteraciones de movilidad en el exón 10 en el SSCP. La secuenciación reveló una delección de 18 nucleótidos en el exón 10 concerniendo los nucleótidos 1076-1094, en heterocigosis. La delección no altera la pauta de lectura y se supone de haber la síntesis de una proteína con menos 6 aminoácidos (360-365 KALNER).

Conclusiones: El estudio molecular de una paciente Portuguesa con anemia hemolítica crónica permitió identificar una variante G6PD clase I debida a una delección de 18 nucleótidos en el exón 10, no descrita previamente. La consecuente eliminación de 6 aminoácidos ocurriendo próxima a la interfaz dimérica en la enzima ciertamente afectará su conformación y estabilidad con reducción de la actividad enzimática. La paciente tiene un fenotipo clínico más severo que el de las 2 hijas heterocigóticas, probablemente debido al proceso de inactivación del cromosoma X en el sexo femenino: la inactivación ha favorecido más el alelo normal en la madre heterocigótica en la línea celular eritropoyética agravando el fenotipo, mientras que en la hija 2 la inactivación ha favorecido el alelo mutado. Es interesante destacar el elevado nivel de ferritina en paciente, a pesar de la hemólisis intravascular.