

ANEMIA HEMOLÍTICA Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN DOS ENFERMOS CON DEFICIENCIA EN TRIOSA-FOSFATO ISOMERASA (TPI)

L. Manco^{a,b}, J. Vidán^a, L. Relvas^a, J. Azevedo^a, F. Neves^c, M.L. Ribeiro^a

^a Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra (Portugal). ^b Departamento de Antropologia, Universidade de Coimbra (Portugal). ^c Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico de Coimbra (Portugal)

Introducción: La deficiencia en triosafosfato isomerasa (TPI, EC 5.3.1.1) es una enzimopatía autosómica severa de la vía glicolítica asociada a anemia crónica y disfunción neuromuscular progresiva. La mayoría de los casos conocidos son de origen Europeo (15/18) y la muerte es común en la infancia. En el gen TPI fueron identificadas 14 mutaciones, siendo la más común (79%) la transversión 315G>C en el exón 3, provocando la substitución de los aminoácidos 104Glu>Asp. Esta mutación ha sido encontrada en familias Europeas no relacionadas, al contrario de las restantes mutaciones específicas de familias. Estudios con haplotipos usando un polimorfismo bialélico intragénico sugiere que esta mutación tiene un origen único.

Objetivos: Caracterización molecular de dos casos de déficit de TPI, uno de origen Español y otro de origen Portugués.

Casos clínicos: Caso 1: Niña recién nacida con anemia hemolítica severa dependiente de transfusión y ventilación asistida y con una actividad enzimática de TPI del 31% de lo normal. Los padres, no consanguíneos y de origen español, presentaban actividad TPI del 60%. A las 4 semanas se presentó con espasmos y fallo respiratorio, dependiendo de ventilación asistida. Falleció a los 50 días. Caso 2: Niño recién nacido prematuro con 33 semanas, con anemia hemolítica severa y problemas respiratorios. Actividad enzimática de TPI acentuadamente disminuida (45% de lo normal, pero en presencia de eritrócitos procedentes de transfusión). Los padres de origen Portugués son no consanguíneos, sin síntomas clínicos pero con una actividad de TPI del 44% y del 35% de lo normal. El niño era dependiente de transfusiones y desarrolló una degeneración neurológica progresiva (especialmente motora) que evolucionó en fallos respiratorios, requiriendo ventilación asistida a los 3 años. Falleció a la edad de 3 años.

Métodos: Después de consentimiento informado, la extracción del DNA geonómico fue ejecutada según metodologías estándar y el estudio del gen TPI hecho por PCR y secuenciación.

Resultados: Caso 1: el estudio molecular reveló una doble heterozigocis para las mutaciones 315G>C (104Glu>Asp) y 188C>A (62Ala>Asp). Caso 2: la secuenciación del exón 3 reveló la mutación 315G>C en homozigocis.

Conclusiones: La mutación 188C>A en el exón 2, no descrita en la literatura, es responsable de una substitución no-conservativa del aminoácido 62 no polar Ala para el ácido Asp. El aminoácido 62Ala se ha conservado desde *C. elegans* hasta el hombre lo cual sugiere que este aminoácido es importante para la estructura o cinética de la enzima. La tres mutaciones 315A se presentan en el mismo haplotipo raro 2262A que las otras mutaciones 315A Europeas para el polimorfismo bialélico (nt.2262A/G en el intrón 5) lo que sugiere un origen común.