



# Identificación molecular de la hemoglobina D Punjab en dos familias

Patricia Bouchán-Valencia,<sup>a</sup>  
Georgina Coeto-Barona,<sup>a</sup>  
Fany Rosenfeld-Mann,<sup>a</sup>  
Rocío Trueba-Gómez,<sup>a</sup>  
Héctor Baptista-González,<sup>b</sup>  
Mariano Rivera-Echegoyén,<sup>c</sup>  
Gerardo Rodríguez-Terán,<sup>c</sup>  
Octavio Martínez-Villegas<sup>a</sup>

## Molecular identification of Hemoglobin D Punjab in cases detected in two families

**Background:** Hemoglobin D Punjab is the world most common variant hemoglobin D; in Mexico there are reports of isolated cases. Our goal is to present the clinical and molecular study in two families with HbD Punjab. The objective was to submit molecular diagnosis of two families with Hb D Punjab and clinical features.

**Clinical cases:** Family 1: neonate with maternal history of HbS carrier. Father and sister with natural variants for the evaluated mutations, mother, brother and index case were heterozygous for HbD Punjab. Family 2: neonate with positive neonatal screening for detection of abnormal hemoglobins. Mother and index case were heterozygous for HbD Punjab, homozygous for HFE H63D, and Gilbert's syndrome UGT1A1\*28 heterozygous. Father heterozygous for HFE H63D and sister homozygous for such mutation. The study of two families for HbD Punjab, HbS,  $\beta$ -thalassemia, HFE and Gilbert syndrome was performed by real time PCR.

**Conclusion:** The molecular identification of HbD Punjab is an accessible methodological proposal that can adequately distinguish carriers subjects; through this method two additional cases, one initially identified as HbS.

**Introducción:** la hemoglobina D Punjab (HbD Punjab) es la variante mundial más frecuente de hemoglobina D. En México se tienen reportes de casos aislados. El objetivo es presentar el diagnóstico molecular de dos familias con HbD Punjab y sus características clínicas.

**Casos clínicos:** familia 1: neonato cuya madre era portadora de HbS. El padre y la hermana tenían variante natural para las mutaciones evaluadas, madre, hermano y caso índice heterocigotos para HbD Punjab. Familia 2: neonato con tamiz neonatal positivo para la detección de hemoglobinas anormales. Madre y caso índice fueron heterocigotos para HbD Punjab, homocigotos para HFE H63, y heterocigotos para síndrome de Gilbert UGT1A1\*28. Padre, heterocigoto para HFE H63D, y hermana homocigoto para dicha mutación. El estudio de las dos familias para HbD Punjab, HbS, beta-talasemia, HFE y síndrome de Gilbert se hizo mediante PCR en tiempo real.

**Conclusión:** la identificación molecular de la HbD Punjab es una propuesta metodológica accesible y permite diferenciar adecuadamente a los portadores. A través de esta metodología se identificaron dos casos adicionales en nuestro país, uno de ellos identificado inicialmente como HbS.

### Keywords

Abnormal hemoglobins  
Sickle hemoglobin  
Neonatal screening

### Palabras clave

Hemoglobinas anormales  
Hemoglobinas S  
Tamizaje neonatal

<sup>a</sup>Hematología Perinatal, Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

<sup>b</sup>Fundación Clínica Médica Sur

<sup>c</sup>Grupo Pediátrico, Hospital ABC

Comunicación con: Octavio Martínez Villegas

Teléfono: (55) 5520 9900, extensión 287

Correo electrónico: tallo28@gmail.com

La hemoglobina D (HbD) es una hemoglobina anormal que presenta diferentes variantes, la más conocida la HbD Punjab o Los Ángeles. Ocurre debido a la sustitución de una glutamina por ácido glutámico en el codón 121 del gen de la beta-globina (beta-121(GH4) Glu→Gln, GAA>CAA). Otras variantes son HbD-Irán (beta-22 Glu→Gln), HbD-Bushman (beta-16 Gly-Arg), HbD-Ouled Rabah (beta-19 Asn-Lys), HbD-Granada (beta-22 Glu-Val), HbD-Ibadan (beta-87 Thr-Lys) y HbD-Neath (beta-121 Glu-Ala). La HbD se presenta en cuatro formas: la de portador heterocigoto (HbA/HbD), HbD-talasemia, HbD/HbS y la rara condición de HbD homocigota, que es una anemia hemolítica moderada.<sup>1</sup>

La HbD Punjab es la variante mundial más frecuente y presenta una elevada prevalencia en la región de Punjab, al norte de la India,<sup>2</sup> y en Pakistán, así como en la región china de Xinjiang, que también tiene frontera con Pakistán. También se han descrito casos de HbD en diferentes países europeos como Italia, Bélgica, Austria, o transcontinentales como Turquía.

En Latinoamérica, la HbD Punjab<sup>3</sup> ocupa el tercer lugar en prevalencia de las hemoglobinas anormales reportadas, como ocurre en Brasil.<sup>4</sup> En México, se han identificado casos de HbD en familias originarias tanto de la costa del pacífico como del Golfo de México.<sup>5,6,7</sup> A nivel mundial, las hemoglobinopatías más frecuentes son la HbS, HbC y la HbE y menos común la HbD, que sola o combinada con talasemia o HbS, se identifica en cerca del 1 % con todas las hemoglobinas anormales en México,<sup>7</sup> comparada con el 7.8 % observado en la población del norte de la India, donde es más frecuente esta condición.<sup>8</sup>



**Figura 1** Método no invasivo de toma de muestra en neonatos para la obtención de DNA genómico a partir de células de descamación de cavidad oral.

La expresión clínica de la HbD se caracteriza por anemia hemolítica moderada con esplenomegalia; la morfología eritrocitaria incluye hipocromía, microcitosis, células en blanco de tiro y eventualmente esferocitos. Hay disminución de la fragilidad osmótica y de la afinidad de la hemoglobina al oxígeno.<sup>1</sup> Los métodos analíticos empleados en la identificación de la HbD son variados y con distinto acceso al escenario clínico; incluyen los métodos de cromatografía y la identificación molecular de la HbD.<sup>1,5</sup>

El objetivo del presente reporte es mostrar los resultados en el estudio de dos familias con HbD Punjab y sus características clínicas. Para identificar la HbD se empleó una estrategia molecular a partir de los casos detectados en el tamiz neonatal.

## Casos clínicos

### Familia 1

Niña recién nacida, originaria de la Ciudad de México. Presentó ictericia neonatal que no requirió tratamiento específico, prueba directa de Coombs con resultado negativo, grupo sanguíneo O RhD positivo y se identificó mediante tamiz metabólico ampliado enfermedad de hemoglobina S. Se realizó el estudio en cinco miembros de la familia nuclear: madre de 35 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, sana aparentemente, con abuelo materno originario de Inglaterra; sus índices eritrocitarios fueron normales y su ferritina sérica (FS) de 48.4 ug/L; padre de 36 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, con tres generaciones previas nacidas en México, sano aparentemente y con índices eritrocitarios normales y FS de 666.7 ug/L; hermano de ocho años de edad, sano aparentemente, con FS de 35.7 ug/L, y hermana de cinco años de edad, sana aparentemente; tanto el hermano como la hermana sin antecedentes de ictericia neonatal.

### Familia 2

Niño recién nacido, originario de la Ciudad de México con evolución perinatal sin complicaciones. No presentó ictericia neonatal. En el tamiz metabólico ampliado neonatal se identificó la presencia de hemoglobinas anormales, sin que se especificara qué tipo de hemoglobina era. Se realizó estudio familiar de cuatro sujetos. Madre de 37 años de edad, originaria y residente de la ciudad de México, con antecedente de hepatitis asociada a fármacos, de padre originario de Venezuela. Grupo sanguíneo O RhD positivo, rastreo de anticuerpos irregulares antieritrocitarios

con resultado negativo, FS de 46.1 ug/L. Padre de 41 años de edad, sano, originario y residente de la Ciudad de México. Antecedente de abuelos de rama paterna originarios de España. Grupo sanguíneo A1 RhD positivo, FS de 154.5 ug/L. Hermana de seis años de edad, sana, sin antecedentes perinatales relacionados con enfermedad hemolítica, grupo sanguíneo O RhD positivo.

### Estudio molecular

Como estrategia diagnóstica confirmatoria, en nuestro centro de referencia se tiene montado un panel para la evaluación molecular de ictericia y anemias hemolíticas, entre las que se incluye el estudio de hemoglobinas anormales (HbD, HbS), variantes del gen de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*), genes globínicos (beta-talasemia) y genes no globínicos (gen *HFE*, *UGT1A1*\*28<sup>a</sup>(TA)<sub>7</sub>TAA enfermedad de Gilbert de Gilbert).

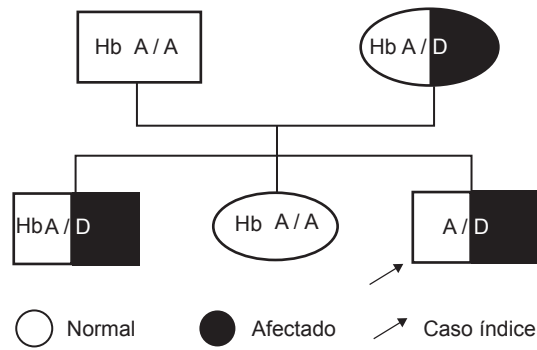
Las muestras se obtuvieron para el caso de los recién nacidos y sus hermanos mediante el uso de hisopos de dacrón-poliéster. Se llevó a cabo raspado de mucosa oral para obtener células de descamación (figura 1); en cuanto a los padres, se efectuó la toma de muestra de sangre mediante punción de vena periférica. El DNA genómico se extrajo mediante un reactivo comercial (High Pure PCR Template Preparation Kit; Roche Mannheim, Germany).

Empleando la metodología de PCR en tiempo real se estudió la HbD Punjab (*cd121* gen beta-globina), así como la HbS (*cd6* gen beta-globina) y en la evaluación complementaria del estudio de genes globínicos y no globínicos se buscaron variantes alélicas de la beta-talasemia (-28, *cd ini1*, *cd11*, *Cd39*, *IVSI-1*, *IVSI-5*, *IVSI-110*, *cd-41/42*, *IVSII-1*, *IVSII-745*, *cd77/78*), *G6PD* (*G202A*, *A376G*, *C563T*, *T968C*), *HFE* (*C282Y*, *H63DE* y *S65C*) y síndrome de Gilbert (*UGT1A1*\*28 [*A(TA)*<sub>7</sub>TAA]).

## Resultados

### Familia 1

El caso índice resultó heterocigoto para HbD (HbA/HbD), sin amplificar la región específica que reconoce la HbS. Las variantes evaluadas de la *G6PD* resultaron normales. En el padre y la hermana se identificó la variante natural de la HbA, pero no se detectó la HbS ni las variantes de la *G6PD*. La madre y el hermano de ocho años resultaron heterocigotos para HbD, con ausencia de HbS y con variantes naturales para la *G6PD*. En toda la familia se identificaron las varian-

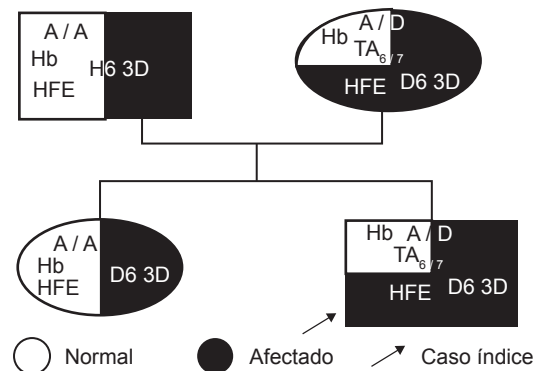


**Figura 2** Árbol genealógico de la familia 1. En él se muestran los datos genotípicos de la HbD Punjab

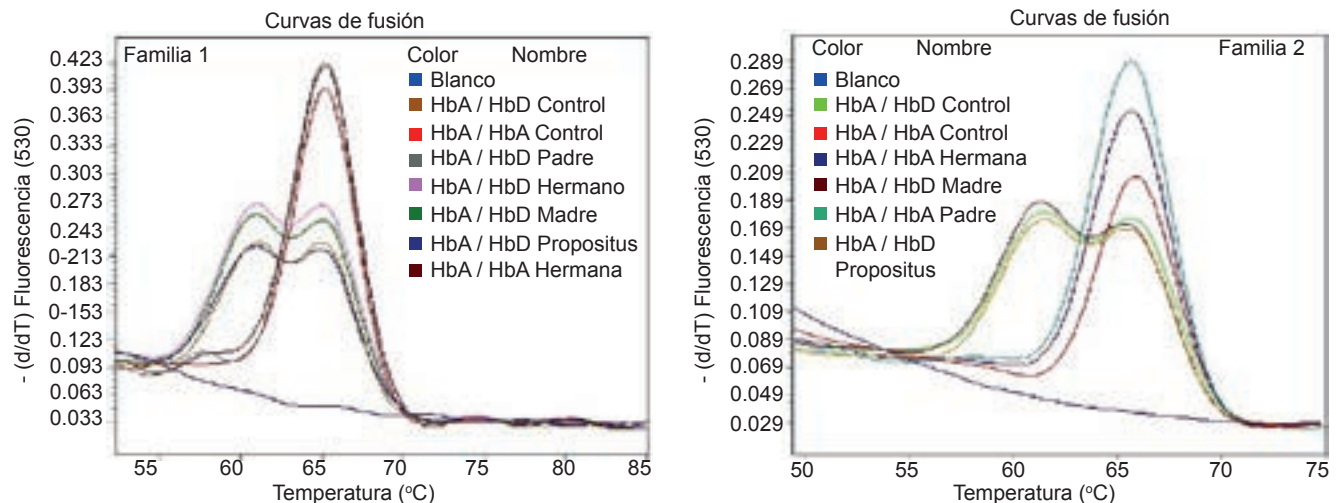
tes naturales de los genes no globínicos *UGT1A1*\*1 *A(TA)*<sub>6</sub>TAA y *HFE* (anexo 1).

### Familia 2

El caso índice resultó heterocigoto para HbD (HbA/HbD), sin amplificar la región específica que reconoce a la HbS. Las variantes evaluadas de la *G6PD* resultaron normales. El padre y la hermana del propósito presentaron la variante natural de la HbA. En la madre se detectó la variante heterocigota de la HbD Punjab (HbA/HbD). Todos los familiares mostraron las variantes naturales de la HbS y de *G6PD*. Para el caso de los genes no globínicos, el propósito resultó heterocigoto para la variante TA del gen *UGT1A1*\*28 [*A(TA)*<sub>7</sub>TAA] de la enfermedad de Gilbert, lo cual se heredó por vía materna, que también resultó heterocigota para TA UGT1A1, sin estar afectados el resto de los integrantes de la familia. El caso resultó homocigoto para la variante HFE (H63D del gen *HFE*/H63D) al igual que su hermana. Estos recibieron la herencia



**Figura 3** Árbol genealógico de la familia 2, en el que se muestran los datos genotípicos de la HbD Punjab, de la variante H63D del gen *HFE* y de enfermedad de Gilbert *UGT1A1*\*28 [*A(TA)*<sub>7</sub>TAA]



**Figuras 4A y 4B** Representación gráfica del análisis por PCR en tiempo real a temperaturas de fusión a 65 °C para la variante natural HbA y a 60 °C para la variante HbD. La curva simétrica representa las formas homocigotas para HbA (HbA/HbA) y la curva bimodal representa las formas heterocigotas para HbD (HbA/HbD)

por ambos padres, dado que la madre y el padre son heterocigotos para dicha variante (*H63D*). No se identificaron casos con la variante *HFE C282Y* (anexo 2).

Los resultados obtenidos por PCR en tiempo real muestran la diferenciación de las curvas de fusión de los sujetos heterocigotos para la HbD con dos picos ( $\approx 60$  y  $65$  °C) de los sujetos homocigotos para la HbA con un solo pico ( $\approx 65$  °C) (figuras 4A y 4B).

## Discusión

El origen antropológico de la HbD es similar al observado para la HbS nativa de África, con variantes fuera de ese continente, particularmente los haplotipos indioasiático y saudíarabe.<sup>9</sup> Sin embargo, el hecho de que la HbD Punjab se ha encontrado en diferentes poblaciones se puede explicar debido a una mayor incidencia de mutaciones de novo.<sup>10</sup>

En el presente reporte se identifican dos casos de HbD Punjab, uno de ellos originalmente identificado como HbS en el tamiz neonatal, puesto que al presentar una mutación específica de la hemoglobina, puede coexistir con otras hemoglobinas anormales como la HbS o la HbE. Hasta en el 20 % de los casos<sup>11</sup> la HbD Punjab puede coexistir con defectos de la síntesis de las cadenas de la globina como la beta-talasemia.<sup>1</sup> En el estudio de 25 sujetos provenientes de cuatro familias no relacionadas, se identificaron cinco combinaciones heterocigotas para HbD, cuatro de ellas fueron con HbS y una más con beta-talasemia. En el primer grupo, los pacientes presentaron anemia hemolítica severa, mientras que para el caso de la última combinación, el paciente presentó ane-

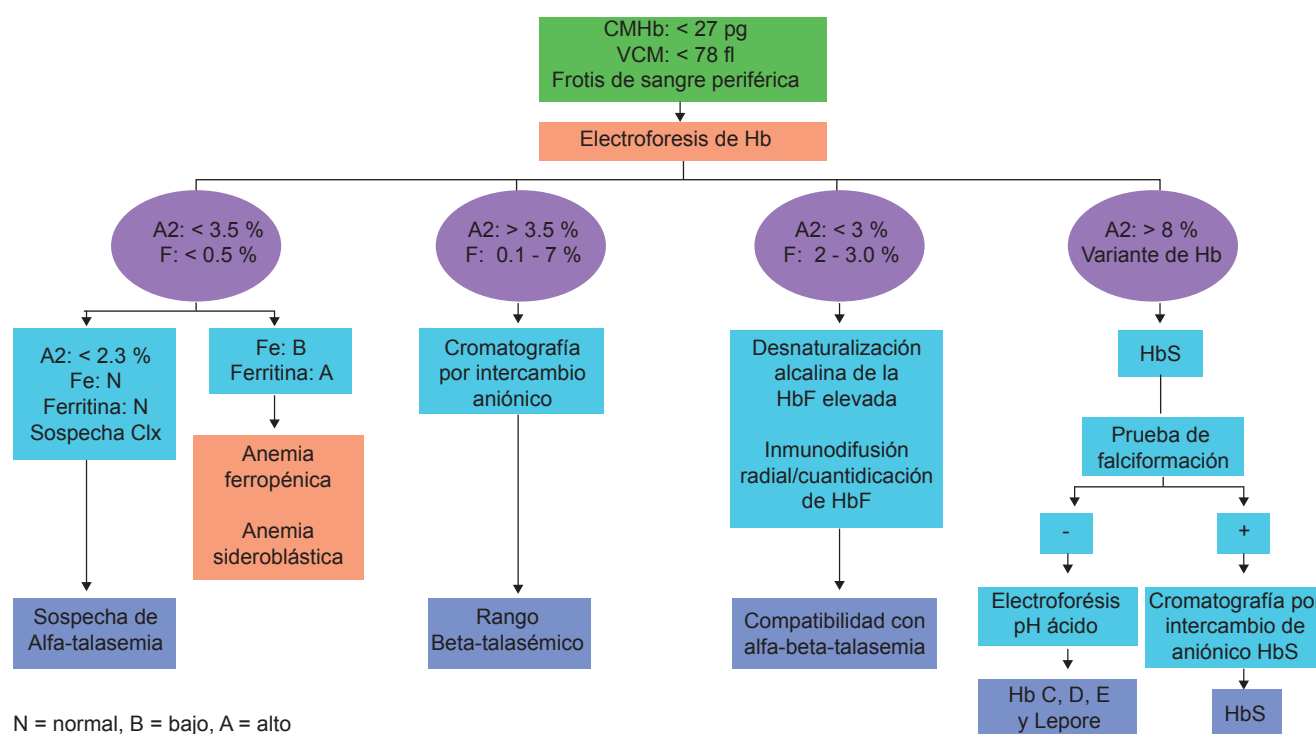
mia hipocrómica microcítica similar a los casos de beta-talasemia.<sup>5</sup>

Debido a que la información clínica sobre los casos con HbD es escasa, se ha propuesto que la expresión clínica de la enfermedad es dependiente del desbalance en la síntesis de las cadenas de globina, más que la misma mutación en sí.<sup>5</sup>

Para los casos de mutaciones HbD/beta-talasemia se ha asociado el haplotipo 1 (+---/++++). En tanto para mutaciones de la HbS se han asociado los haplotipos identificados como variantes Bantú y Benín, presentes en sujetos de la costa este y noroeste de México. Esta combinación HbD/beta-talasemia parece haber tenido su origen en Italia, sin que se hayan identificado las variantes originarias de la India o China.<sup>5</sup>

Dentro del abordaje diagnóstico inicial de las hemoglobinopatías se encuentran la cuantificación de los índices eritrocitarios, la revisión del frotis de sangre periférica, la corrida electroforética a pH alcalino y dependiendo de la inspección visual de la densitometría se deben realizar otros tipos de estudios más específicos, como la cromatografía por intercambio aniónico, la desnaturalización alcalina de la HbF, la prueba de falciformación, electroforesis a pH ácido y cromatografía por intercambio aniónico de Hb S (figura 5). La prueba diagnóstica confirmatoria es a partir de las metodologías moleculares.<sup>11</sup> Algunos casos de HbD, al presentar hipocromía y microcitosis, se pueden confundir con deficiencia de hierro,<sup>12</sup> hecho que deberá considerar el clínico ante aquellos pacientes que no responden a la terapia adecuada con hierro suplementario.

Las pruebas hematológicas y bioquímicas proporcionan elementos esenciales para el estudio familiar e



**Figura 5** Algoritmo diagnóstico para hemoglobinopatías

individual en búsqueda de hemoglobinas anormales.<sup>11</sup> Así, los casos de HbD que generan enfermedad se agrupan dentro de los síndromes falciformes, representados por la HbS sola o en interacción con otras variantes de la hemoglobina (Hb S/S, S/C, S/D Punjab, S/O Arab, S/Lepore) o con beta-talasemia (HbS/beta-Tal), como en la mayoría de los casos.<sup>13</sup> Esto es relevante debido a que en las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de las hemoglobinopatías, la HbD Punjab, junto con la HbC y la HbO-Arab, puede generar el fenómeno de inducción de células falciformes como ocurre con la HbS<sup>14</sup> o bien la dificultad analítica de la metodología de cromatografía en fase líquida (HPLC) para diferenciar los portadores de talasemia intermedia de los individuos heterocigotos de la HbD.<sup>11</sup> La presencia de HbD genera interferencia dependiente del método analítico empleado para la cuantificación de la HbA2, lo cual causa resultados falsos negativos, es decir, con falsa disminución en los valores de HbA2.<sup>15</sup>

De los casos que se presentan en este reporte no hay evidencia de enfermedad hemolítica en los propósitos o en los familiares heterocigotos con HbD Punjab, como es referido por diversos grupos,<sup>5</sup> según los cuales la HbD no tiene expresión clínica de anemia hemolítica fetal o neonatal y los índices eritrocitarios no están alterados, por lo que los métodos para el análisis de las hemoglobinopatías se basan en la PCR en sus diferentes modalidades,

pero la PCR en tiempo real es una metodología con el desempeño analítico aplicable a nuestro contexto clínico.<sup>11,16</sup> Adicionalmente, la obtención de DNA a partir del raspado de mucosa oral es una técnica no invasiva confiable, reproducible y de costo accesible.<sup>16</sup> No existe evidencia científica para recomendar la inclusión de la HbD en el programa nacional de tamiz neonatal en nuestro entorno, por lo que la identificación o confirmación de los casos sospechosos de HbD se debe limitar a centros especializados de referencia donde se pueda agregar el consejo genético apropiado.<sup>17,18</sup>

## Conclusiones

El análisis molecular es una propuesta diagnóstica accesible para las hemoglobinopatías. Los sujetos heterocigotos para la HbD Punjab, identificados inicialmente como portadores de HbS, debido a que tienen el mismo corrimiento electroforético, se pueden diagnosticar a través de esta metodología. De esta forma se identificaron dos casos adicionales en nuestro país.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Oberoi S, Das R, Trehan A, Ahluwalia J, Bansal D, Malhotra P, et al. HbSD-Punjab: clinical and hematological profile of a rare hemoglobinopathy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr;36(3):e140-4. doi: 10.1097/MPH.000000000000049.
- Italia K, Upadhye D, Dabke P, Kangane H, Colaco S, Sawant P, et al. Clinical and hematological presentation among Indian patients with common hemoglobin variants. *Clin Chim Acta*. 2014 Apr 20;431:46-51. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.028. Epub 2014 Feb 6.
- Sáenz-Renaud GF, Rodríguez-Romero W, Chaves-Villalobos M. Structural variants of hemoglobin in Ibero-America. *Rev Biol Trop*. 1993;41:393-403.
- Zamaro PJ, Bonini-Domingos CR. Abnormal hemoglobin phenotypes in carriers of mild anemia in Latin America. *Genet Mol Res*. 2010;9(1):425-8.
- Perea FJ, Casas-Castañeda M, Villalobos-Arámula AR, Barajas H, Alvarez F, Camacho A, et al. Hb D-Los Angeles associated with Hb S or beta-thalassemia in four Mexican Mestizo families. *Hemoglobin*. 1999 Aug;23(3):231-7.
- Holley L, Rodríguez CA, Elam D, Kutlar F, Ibarra B, Magaña MT, et al. Hemoglobin D-Los Angeles (B121 Glu--Gln) in a Mexican Family. *Medicina Universitaria*. 2004;6:23-7.
- Ruiz-Reyes G, Zayas-Pérez P. Hemoglobinas anormales identificadas en una sola institución: experiencia de 22 Años. *Rev Hematol Mex*. 2010;11:75-7.
- Srinivas U, Pati HP, Saxena R. Hemoglobin D-Punjab syndromes in India: a single center experience on cation-exchange high performance liquid chromatography. *Hematology*. 2010 Jun;15(3):178-81. doi: 10.1179/102453309X12583347113735.
- Rodríguez-Romero WE, Saenz-Renaud GF, Chaves-Villalobos MA. [Hemoglobin S haplotypes: Their epidemiologic, anthropologic and clinical importance]. *Rev Panam Salud Publica*. 1998;3:1-8.
- Yavarian M, Karimi M, Paran F, Neven C, Harteveld CL, Giordano PC. Multi centric origin of Hb D-Punjab [beta121(GH4)Glu-->Gln, GAA>CAA]. *Hemoglobin*. 2009;33(6):399-405. doi: 10.3109/03630260903344598.
- Pandey S, Mishra RM, Pandey S, Shah V, Saxena R. Molecular characterization of hemoglobin D Punjab traits and clinical-hematological profile of the patients. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(4):248-51.
- Girisha KM, Vahab SA, Dalal AB, Gopinath PM, Satyamoorthy K. Compound heterozygosity for HbD Punjab and polyadenylation signal mutation causes clinically asymptomatic mild hypochromia and microcytosis. *Ann Hematol*. 2010 Jun;89(6):625-6. doi: 10.1007/s00277-009-0827-2.
- Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol*. 2004 Jun;26(3):159-76.
- Wajcman H, Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: detection & characterization. *Indian J Med Res*. 2011 Oct; 134(4): 538-46.
- Higgins TN, Khajuria A, Mack M. Quantification of HbA(2) in patients with and without beta-thalassemia and in the presence of HbS, HbC, HbE, and HbD Punjab hemoglobin variants: comparison of two systems. *Am J Clin Pathol*. 2009 Mar;131(3):357-62. doi: 10.1309/AJCP28QKSOPHYOBC.
- Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev*. 2011 Sep;25(5):205-13. doi: 10.1016/j.blre.2011.04.001.
- Jans SM, Henneman L, de Jonge A, van El CG, van Tuyl LH, Cornel MC, et al. 'A morass of considerations': exploring attitudes towards ethnicity-based haemoglobinopathy-carrier screening in primary care. *Fam Pract*. 2013 Oct;30(5):604-10. doi: 10.1093/fampra/cmt019.
- Muthuswamy V. Ethical issues in genetic counseling with special reference to haemoglobinopathies. *Indian J Med Res*. 2011 Oct;134:547-51.

**Anexo 1** Resultados de mutaciones encontradas en la familia 1

G6PD					HBS							
	G202A	A376G	C563T	T968C								
Padre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Madre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Hermano	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Hermana	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Propósito	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Beta-talasemia												
	-28	Codón iniciación	Codón 6-A	Codón 11-T	IVSI-1	IVS1-5	IVS1-110	Codón 39	Codón 41/41 -TTCT	IVSII-1	IVSII-745	Codón 77-78 -C
Padre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Madre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Hermano	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Hermana	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Propósito	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
HFE					Síndrome de Gilbert							
	H63D	S65C	C282Y									
Padre	Wt	Wt	Wt		Wt							
Madre	Wt	Wt	Wt		Wt							
Hermano	Wt	Wt	Wt		Wt							
Hermana	Wt	Wt	Wt		Wt							
Propósito	Wt	Wt	Wt		Wt							
Wt = normal; Ht = heterocigoto; Mt = mutado												

**Anexo 2** Resultados de mutaciones encontradas en la familia 2

G6PD					HBS							
	G202A	A376G	C563T	T968C								
Padre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Madre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Hermana	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Propósito	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt							
Beta-talasemia												
	-28	Codón iniciación	Codón 6-A	Codón 11-T	IVSI-1	IVS1-5	IVS1-110	Codón 39	Codón 41/41 -TTCT	IVSII-1	IVSII- 745	Codón 77-78 -C
Padre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Madre	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Hermana	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
Propósito	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt	Wt
HFE					Síndrome de Gilbert							
	H63D	S65C	C282Y									
Padre	Ht	Wt	Wt	Wt								
Madre	Mt	Wt	Wt	Ht								
Hermana	Mt	Wt	Wt	Wt								
Propósito	Mt	Wt	Wt	Ht								

Wt = normal, Ht = heterocigoto, Mt = mutado