

Importancia del diagnóstico de portadoras en familias con antecedentes de hemofilia

Importance of the diagnosis of carriers in families with history of hemophilia

Dra. Kalia Lavaut Sánchez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X que se presenta debido a mutaciones en los genes del factor VIII (hemofilia A) y el factor IX (hemofilia B), que ocasiona una disminución o deficiencia funcional de estas proteínas en plasma. Sus frecuencias son de 1 en 5 000 y 1 en 30 000 varones recién nacidos vivos, respectivamente. Afecta casi exclusivamente a los varones y las mujeres portadoras presentan un riesgo del 50 % de transmitir la enfermedad a sus hijos, por lo que es importante en las familias con antecedentes de hemofilia identificar las portadoras a través de las consultas de asesoramiento genético, en el cual se brinda información acerca de la enfermedad, la confección del árbol genealógico, el cálculo del riesgo de recurrencia, el diagnóstico molecular y la posibilidad de diagnóstico prenatal en gestantes portadoras. Es imprescindible que el asesoramiento genético constituya un proceso educativo e informativo, nunca impositivo.

Palabras clave: hemofilia, portadoras, factor VIII, factor IX.

ABSTRACT

Hemophilia is a hereditary bleeding disorder X-linked that arises due to mutations in the genes of factor VIII (hemophilia A) and factor IX (hemophilia B), which causes a decrease or functional deficiency of these proteins in plasma. Their frequencies are 1 in 5 000 males and 1 in 30 000 live births, respectively. It affects males almost

exclusively, and female carriers have a 50 % risk of transmitting the disease to their children. So, it is important in families with history of hemophilia that carriers are identified through genetic counseling, which provides information about the disease, making pedigree, calculation of the risk of recurrence, molecular diagnosis and possibility of prenatal diagnosis in pregnant carriers. It is imperative that genetic counseling constitutes an educational and informative process, never as an imposition.

Keywords: hemophilia, carriers, Factor VIII, Factor IX.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia se transmite con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que generalmente solo se manifiesta en varones. Un varón con un alelo mutante en su único cromosoma X se dice que es hemicígote para dicho alelo. Las mujeres, en cambio, son generalmente asintomáticas, ya que poseen otro cromosoma X sano que compensa la función del factor deficiente, por lo que se transmite a partir de mujeres portadoras sanas a varones afectados, así como de varones afectados a sus hijas portadoras obligadas.¹

CASOS ESPORÁDICOS

En el 30 al 40 % de las familias se presenta por primera vez un varón afectado, lo que se denomina caso esporádico. Esto puede ocurrir porque:

- La madre del caso esporádico no sea portadora, pero la mutación se origina *de novo*, únicamente en el óvulo que dio origen al paciente o está presente en otros óvulos (mosaicismo germinal).
- En la mayoría de los pacientes la madre es portadora a partir de:
 - su madre portadora, pero se ha transmitido de manera silente en la familia y no existe ningún otro varón hemofílico.
 - una nueva mutación en el espermatozoide que dio origen a la madre y ella, a su vez, como portadora lo transmite a su hijo (abuelo materno sano-madre portadora-hijo enfermo); puede estar presente en más gametos (mosaicismo germinal).²

PORTADORA SINTOMÁTICA

La mujer portadora en ocasiones presenta síntomas hemorrágicos, tales como menorragias, hematomas, epistaxis, gingivorragia, complicaciones posparto. Esto está estrechamente relacionado con la concentración plasmática de factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX).^{3,4}

En la mayoría de los casos, los síntomas clínicos son comparables a los de la hemofilia leve. Las portadoras con concentraciones normales de factor de coagulación no presentan un incremento de los síntomas hemorrágicos.

Dado que el 50 % de las portadoras pudieran tener concentraciones del factor de coagulación menores que las normales y por lo tanto, encontrarse en riesgo de padecer hemorragias, es importante medir las concentraciones del factor en todas las portadoras, ya sean obligatorias o probables.³

MUJERES CON HEMOFILIA

Es poco frecuente pero pueden observarse mujeres con síntomas similares a los varones, debido a:

- *Portadora de hemofilia con inactivación extrema del cromosoma X no afectado.* Si en la mayoría de sus células se inactiva el cromosoma X con el gen normal, el nivel de factor estará disminuido, lo que expresaría síntomas de la enfermedad. El proceso fisiológico de inactivación del X (Teoría de Mary Lyon) ocurre en las células somáticas de las hembras de mamíferos al principio de la vida embrionaria (día 5-6 posfecundación); de forma aleatoria, uno de los dos cromosomas X (origen paterno o materno) está inactivo en cada una de sus células. Dicho proceso es el responsable de que las mujeres tengan una doble población celular en todo su organismo, por lo que se presentarán manifestaciones clínicas de acuerdo con cuál de los respectivos alelos están activados de los FVIII y FIX.⁵
- *Portadora en hemicigosis por alteración cromosómica (síndrome de Turner 45,X0)*
- *Mujer homocigótica ó heterocigótica compuesta (presenta dos mutaciones iguales en cada uno de sus cromosomas X o diferentes, respectivamente).*

DIAGNÓSTICO DE PORTADORAS

En las consultas de asesoramiento genético es importante realizar el árbol genealógico e identificar de forma teórica en las familias, las mujeres portadoras obligadas y posibles.^{2,3}

Portadoras obligadas

- Todas las hijas de un varón con hemofilia (reciben el único cromosoma X con la mutación de su padre).
- Mujeres con un hijo varón enfermo y antecedente de varones hemofílicos por vía materna (tíos, hermanos, etc.)
- Mujeres con más de un hijo hemofílico de embarazos independientes o gestaciones gemelares dicigóticas.

Portadoras posibles

- Mujeres con un solo hijo hemofílico y sin antecedentes familiares.
- Todas las hijas de una mujer portadora obligada.
- Todas las mujeres con antecedentes familiares de hemofilia por línea materna.

En las familias con antecedentes de hemofilia es importante recibir consultas de asesoramiento genético para la posibilidad de identificar a las mujeres portadoras antes de que decidan tener descendencia y así poder brindar información acerca de la planificación familiar y opciones para el diagnóstico prenatal, lo cual debe ser considerado por la pareja en su conjunto para evitar decisiones unilaterales que conduzcan a problemas psicológicos. El asesoramiento genético debe constituir un proceso educativo e informativo, nunca impositivo.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El diagnóstico genético de la hemofilia se basa en dos tipos de estudios:

- *Estudios directos*: permiten identificar la mutación causante de la enfermedad; ejemplo: en la hemofilia A la detección de la inversión del intrón 22 (presente en el 45-50 % de la hemofilia A severa), la inversión del intrón 1, secuenciación de ADN directa del gen (representado por sus regiones más relevantes: marco codificante, secuencias de empalme, promotor, entre otras).⁶ En Cuba aún no se realiza.

- *Estudios indirectos*: se realiza análisis de ligamiento con el uso de marcadores polimórficos intra o extragénicos ligados al gen de la enfermedad (FVIII, FIX). Estos consisten en variaciones en la secuencia del genoma del individuo que permiten un seguimiento del gen mutado. Se trata de identificar y distinguir el cromosoma sano del mutado en las mujeres portadoras; ya que el alelo marcador y la mutación causal desconocida son heredados unidos en el mismo haplotipo (conjunto de alelos ligados que por su cercanía física y genética, se segregan juntos) en la familia.

Para este tipo de análisis familiar se estudia un conjunto de marcadores polimórficos de modo de identificar los haplotipos presentes en la familia y entre ellos determinar el haplotipo en riesgo.

Los marcadores moleculares empleados generalmente son los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP's), las repeticiones en tándem de número variable (RNTV) o microsatélites. Es un método molecular que utiliza la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), altamente confiable. Dentro de sus limitantes: es obligatoria la muestra de un varón hemofílico vivo, de varios miembros de la familia, además, puede ocurrir una recombinación en la meiosis femenina entre el marcador utilizado y el gen cuando se utilizan marcadores extragénicos. En ocasiones, estos marcadores no presentan marcas diferentes en cada uno de los cromosomas X de la portadora y resultan no informativos.^{7,8}

En el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba se realizó el estudio de 40 familias afectadas con hemofilia A (HA) y 10 hemofilia B (HB). Para el gen FVIII se estudiaron

los polimorfismos RFLP's intragénicos Bcl I, Hind III y el marcador extragénico RNTV: St14. Para el gen FIX se emplearon los marcadores intragénicos TaqI, Xmn I y D de I.

Del total de las familias analizadas con HA, 23 fueron informativas y 4 familias para la HB. Además, se realizaron 19 diagnósticos prenatales con previa determinación del sexo fetal, incluidos 3 fetos varones enfermos.⁷

El estudio genético de la hemofilia es de vital importancia para confirmar la base molecular de los pacientes, el diagnóstico de portadoras y su aplicación en el diagnóstico prenatal.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

A la mujer portadora de HA o HB, una vez embarazada, se le ofrece la posibilidad de técnicas de diagnóstico prenatal para conocer el sexo del feto y precisar si es enfermo o sano en caso de varón. A través de:

- *Biopsia de vellosidades coriónicas (BVC)*, se realiza entre las 11 y 13 semanas de gestación. El abordaje puede ser la vía abdominal o vaginal de acuerdo con la localización placentaria y bajo seguimiento ultrasonográfico. Tiene la ventaja de un diagnóstico más precoz que la amniocentesis con todas las implicaciones psicológicas que conlleva en caso de interrumpir el embarazo en etapas más avanzadas.

- *Amniocentesis*, se realiza entre las 15 y 20 semanas de gestación, técnica en la cual se extrae líquido amniótico (vía abdominal) que contiene células del feto.

En ambas técnicas se extrae ADN fetal que permite el diagnóstico molecular del sexo mediante la amplificación selectiva de regiones del cromosoma Y; si es varón se realiza el estudio de la enfermedad mediante análisis directo de la mutación o indirecto a través de polimorfismos.³

Para realizar este diagnóstico resultaría ideal que la portadora dispusiera del estudio genético previamente realizado, para así conocer la mutación específica causante de la enfermedad en la familia (análisis directo) o conocer si la familia es informativa o no lo es (análisis indirecto).

En otros países se utilizan métodos de diagnóstico prenatal no invasivo para el diagnóstico del sexo, como el estudio de ADN fetal en sangre materna.^{9,10} Del total de ADN libre que circula en el plasma de una embarazada, del 3 al 6 % es de origen fetal y su concentración aumenta con la edad gestacional, con un incremento marcado durante las últimas 8 semanas de embarazo; no se detecta después de las dos horas posparto. Este método se realiza en la semana 7 de la gestación. El ultrasonido realizado unas semanas después podría confirmar el sexo fetal.

La interrupción voluntaria del embarazo ante un feto enfermo (legislación vigente) es una decisión solo de la pareja en la cual generalmente influyen aspectos culturales, religiosos, su experiencia previa respecto a la enfermedad, si ha vivido con algún familiar afectado dentro de su núcleo familiar.

En las consultas de asesoramiento genético es primordial brindar toda la información adecuada para educar a la familia en la importancia del diagnóstico de portadora y el apoyo psicológico a estas, ya que en ocasiones este estado de portadora genera sentido de culpa por su papel de transmisoras a los hijos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginsburg D. Hemophiliias and other disorders of hemostasis. En: Rimoin DL, Connor M, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's. Principles and practice of medical genetics. 4 ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 1929-37.
2. Rodríguez-Martorell FJ, Mingot ME, Palomo A, Núñez R, Pérez-Garrido R, Villar A, et al. Recomendaciones sobre portadoras en Hemofilia. Federación Española de Hemofilia. 2009. [acceso: 2 de junio de 2013]. Disponible en: http://www.hemofiliagipuzkoa.org/files/home/488_recomendaciones-sobre-portadoras-en-hemofilia.pdf
3. Mauser-Bunschoten EP. Portadoras de hemofilia sintomáticas. Serie monográfica: Tratamiento de la hemofilia 2009;46:1-6. Montreal, Quebec: FMH. [acceso: 2 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1203.pdf>
4. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood 2006 Jul;108(1):52-6.
5. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. Haemophilia 2009 Nov;15(6):1181-6.
6. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving in t22h and in t1h hotspots in the factor VIII gene. J Thromb Haemost. 2008:830-36.
7. Piloto Y, Collazo T, Gómez M, Hernández Y, González Y, Giraldo I, et al. Estudio familiar de las hemofiliias A y B: 5 años de experiencia en la detección de portadoras. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010;26(2):50-6.
8. Mantilla-Capacho J, Beltrán-Miranda CP, Jaloma-Cruz AR. Diagnóstico molecular en pacientes y portadoras de hemofilia Ay B. Gaceta Médica México 2005 Jan-Feb;141(1):69-71.
9. Bustamante Aragonés A, Rodríguez de Alba M, González González C, Trujillo Tiebas MJ, Diego Álvarez D, Vallespin E et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the fetuses of female carriers. Haemophilia 2008 May;14(3):593-8.
- 10- Sesarini C, Argibay P, Otano L. Diagnóstico prenatal no invasivo: Ácidos nucleicos de origen fetal en sangre materna. Medicina (Buenos Aires) 2010;70(6):537-42.

Recibido: 18 de agosto de 2013.

Aceptado: 20 de octubre de 2013.

Dra. *Kalia Lavaut Sánchez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu
