

## GENETICA DE LA HEMOFILIA Y DIAGNOSTICO DE PORTADORAS

Las hemofilias A y B son enfermedades genéticas que consisten en la incapacidad de la sangre para coagularse. Corresponden al grupo de trastornos hemorrágicos hereditarios más comunes, causados por la función disminuida de los factores de la coagulación VIII y IX respectivamente.

La hemofilia se presenta cuando existe un cambio o **mutación** que altera la información genética de los factores VIII y IX, por el **proceso natural de evolución**, que ocurre durante la producción de los gametos o células sexuales, para la generación de nuevos individuos. Un cambio desfavorable produce factores VIII o IX deficientes, ocasionando las manifestaciones clínicas típicas de hemofilia: hemorragias o sangrados internos, principalmente en articulaciones (hemartrosis), que pueden ocurrir de forma espontánea o posterior a traumatismos.

### **Herencia de la Hemofilia**

La razón por la que la hemofilia se presenta casi exclusivamente en varones se debe a que la información genética de los factores VIII y IX se localiza en el **cromosoma sexual X**, que se encuentra en una sola dosis en varones y en dos en mujeres, de manera al presentarse la deficiencia, se manifiesta en los varones que poseen una copia única de la información. Las mujeres en cambio, son generalmente asintomáticas, ya que poseen otro cromosoma X con el gen sano que compensa la función del factor deficiente. Por lo tanto, la transmisión de hemofilia de padres a hijos se presenta con un patrón llamado "recesivo ligado al X", a través de mujeres portadoras, que poseen el 50% de riesgo de heredar la enfermedad. Los varones con hemofilia heredan este rasgo a todas sus hijas mujeres (portadoras obligadas), porque de él reciben el cromosoma X con la mutación.

### **Portadoras Sintomáticas**

Eventualmente, se presentan casos de mujeres con manifestaciones hemorrágicas tales como menorragia (sangrados menstruales abundantes), complicaciones hemorrágicas post-parto, hematomas (moratones frecuentes en distintas partes del cuerpo), epistaxis (sangrado nasal), sangrado en cavidad oral (encías), las cuales son producto de una expresión alterada de los genes de uno de sus dos cromosomas X, dominando la del gen del factor VIII ó IX deficientes sobre el respectivo sano. Este fenómeno también lo estudiamos como otra línea de investigación derivada, con el fin de orientar la atención médica de estas mujeres en caso de manejo obstétrico y

quirúrgico, una vez que son descartadas causas hormonales, inmunológicas o algún otro trastorno hemorrágico adicional a la hemofilia.

### ***Mujeres con hemofilia***

Con una frecuencia muy baja, como casos muy raros, también pueden observarse mujeres con hemofilia, manifestando los mismos síntomas que los varones con la severidad semejante y lo cual se debe a alteraciones genéticas que producen la expresión exclusiva del gen alterado, a rearrreglos cromosómicos o a la presencia de dos mutaciones en los genes de los factores VIII ó IX en cada uno de sus cromosomas sexuales X.

### ***Diagnóstico de Hemofilia***

Un varón es diagnosticado con hemofilia por sus manifestaciones clínicas y por pruebas de laboratorio que evalúan su función de coagulación. Sin embargo, ese mismo diagnóstico no es preciso para determinar el estado de portadora en mujeres, ya que aunque porten un gen con hemofilia, sus valores de factores VIII o IX coagulante son muy variables, generalmente normales, porque son producto de una expresión azarosa de ambos cromosomas X en todas sus células. Aunque no manifiesten síntomas, las portadoras presentan el riesgo de heredarlo sin tener el gen afectado. Para determinar si presentan o no el gen con hemofilia se recurre al ***análisis genético***.

### ***Análisis Genético para el Diagnóstico de Portadoras de Hemofilia***

Para determinar actualmente si una mujer es portadora de hemofilia, se recurre a un método de análisis molecular de DNA basado en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), con el cual se analizan diferentes marcadores de los genes del factor VIII o el factor IX, dependiendo del tipo de hemofilia A o B respectivamente, que debe ser diagnosticado previamente por pruebas de coagulación para seleccionar el análisis genético que corresponda.

Con los marcadores genéticos se trata de identificar una “marca” molecular para distinguir al gen sano del gen afectado que poseen las portadoras obligadas de la familia en cada cromosoma X, para después buscar dichas marcas en las mujeres por diagnosticar.

Al contar con distintos marcadores a nivel molecular, el método es altamente efectivo y permite una confiabilidad mayor del 95%, el cual es el grado máximo posible en este tipo de diagnóstico.

### ***Pasos del Diagnóstico de portadoras***

Para realizar el estudio es necesario contar con las muestras de algún varón con hemofilia de la familia, como referencia del gen afectado. Es necesario también captar las muestras de ambos padres de las mujeres interesadas (**figura 1**).

Primeramente se analiza el árbol genealógico y se identifica a las **portadoras obligadas**, es decir, mujeres que presentan cualquiera de las siguientes condiciones:

- Todas las hijas de un varón con hemofilia (reciben el cromosoma X con la información alterada de su padre).
- Aquellas con hermanos o familiares maternos afectados y con algún hijo varón con hemofilia.
- Aquellas con dos hijos varones de embarazos independientes o gestaciones gemelares dicigóticas (gemelos no idénticos), que presenten hemofilia aunque no haya ningún antecedente en la familia.

Posteriormente, a partir de las portadoras obligadas y al menos un varón con hemofilia, se analiza al resto de los familiares para identificar a las mujeres en riesgo de haber recibido la información causante de la hemofilia. A partir de este estudio familiar, se les asigna como **portadoras** o **no portadoras** del gen afectado (**figura 1**).



**FIGURA 1. Diagnóstico molecular de portadoras de hemofilia con un marcador informativo (se observa una señal o marca diferente, 1 y 2 en cada cromosoma X).** Las mujeres diagnosticadas como portadoras, al igual que la portadora obligada (en rojo), tienen un **50% de riesgo** de heredar este rasgo a su descendencia.

El diagnóstico de portadoras es el método indispensable para contar con la información sobre el riesgo de heredar el padecimiento, lo cual es esencial para su prevención y para tomar decisiones sobre la planeación de la familia.

**Limitantes del estudio**

Aunque el método es altamente eficaz y confiable, tiene el riesgo de no poder llegar a un resultado definitivo en algunas de las familias con los marcadores que se tienen disponibles hasta el momento, lo cual sucede en alrededor del 25% de familias mexicanas.

Esto resulta de emplear marcadores de los genes que en ocasiones no presentan señales o marcas diferentes en cada uno de los cromosomas X de la portadora obligada y por lo tanto no resultan **informativos (figura 2)**.



**FIGURA 2.** Limitante del diagnóstico molecular cuando un marcador no es informativo, se presenta la misma marca o señal (1,1 ó 2,2) en cada cromosoma X de la portadora obligada (en rojo).

Cuando esto ocurre y la portadora obligada no es informativa, no es posible dar el diagnóstico a las hijas de esa familia. En otras ocasiones, cuando no se cuenta con la muestra de alguno de los padres (por fallecimiento o ausencia), no es posible definir el origen materno y paterno de los cromosomas X en la mujer por diagnosticarse y tampoco se puede llegar a un resultado definitivo.

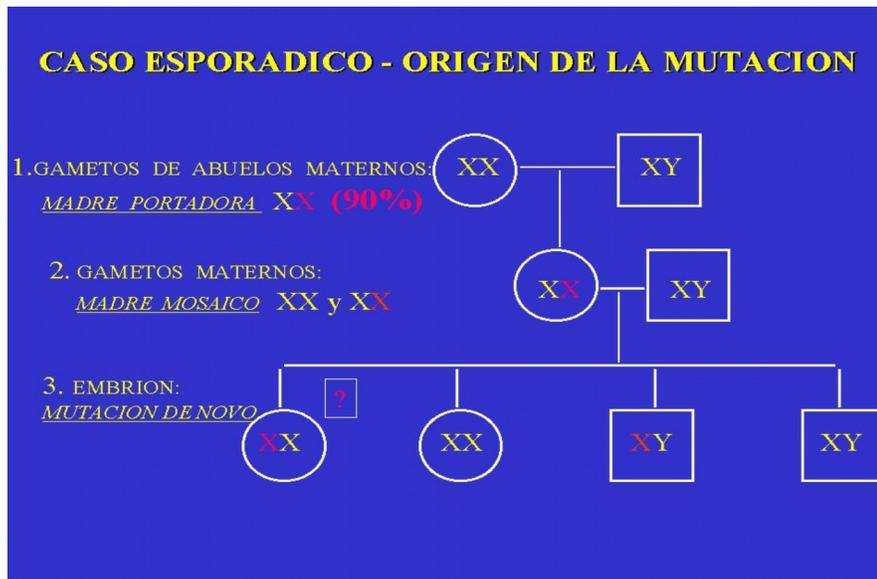
### **Casos Esporádicos**

Cuando no existe ningún antecedente de hemofilia en la familia y por primera vez se manifiesta en algún varón afectado, se denomina caso esporádico y deben hacerse algunas consideraciones especiales para el diagnóstico de portadoras (**figura 3**).

En estos casos, la mutación causante de la hemofilia se ha originado recientemente y podría tratarse de una **mutación nueva (de novo)**, es decir, generada apenas en el individuo afectado, sin que la madre sea portadora, sin embargo, se requieren estudios profundos para llegar a esta conclusión.

En la mayoría de los casos (**90%**), **la madre SI ES PORTADORA**, ya que las mutaciones en hemofilia se generan predominantemente en los gametos masculinos. Esto implica que la mutación pudo haberse generado en los gametos del abuelo materno y la madre lo ha heredado, aunque no sea hemofílico, ya que es portador de este cambio en sus gametos únicamente, por lo que no afecta a las células de su propio organismo y por ello no lo manifiesta pero lo hereda a la madre y ella a su vez, ya como portadora, lo transmite a su hijo, quien lo manifiesta por primera vez en la familia. Puede ocurrir que esto sea un cambio único y que no afecte a ninguna otra de las hermanas de la madre. También la mutación puede provenir de la abuela materna aunque con menor frecuencia.

También podría ocurrir que el cambio se genere en los gametos de la madre de forma que uno o un grupo de óvulos porten la mutación (**madre mosaico para la mutación**) y de esa manera podría tener el riesgo de heredarlo en más de una ocasión, aunque en estos casos, resulta prácticamente imposible determinar el riesgo. Por estas dificultades, se aplica un criterio conservador en el asesoramiento y se maneja en forma práctica el mayor riesgo, es decir, la consideración de que la madre es portadora y tiene el riesgo de heredarlo en el 50% de sus embarazos. Para tratar de obtener un diagnóstico más preciso y en ocasiones, como única alternativa para diagnosticar a la madre y a las hijas, será necesario determinar la mutación involucrada por medio de la secuenciación génica.



**FIGURA 3.** Posibilidades del origen de la mutación cuando no existen antecedentes de hemofilia.

### ***Diagnóstico de portadoras en los casos esporádicos***

Al igual que en los casos familiares, cuando las hijas no presentan el cromosoma materno con la marca asociada a la hemofilia, pueden descartarse como portadoras, aún sin saber si la madre es o no portadora (**figura 4**). Cuando comparten la marca asociada a la hemofilia, tienen un gran riesgo de ser portadoras; sin embargo, podría descartarse por las probabilidades que existen de mosaicismo o mutación de novo (10%). Es importante tratar de determinar la mutación en el afectado y rastrear su origen. Primeramente, se buscará la mutación en la madre y hermanas una vez encontrada en el afectado. Si no la presentan las hermanas o la madre podrá tratarse de una mutación *de novo* o que la madre es mosaico para la misma. También para definir el riesgo de recurrencia en la madre, será de gran utilidad contar con las muestras de los abuelos para conocer en que cromosoma se origina la mutación y con esto determinar el riesgo a que sea heredado.



**FIGURA 4. Diagnóstico de portadoras en casos esporádicos. Se requiere la secuenciación para descartar a las posibles portadoras.**

Actualmente trabajamos en otros métodos para superar estas limitaciones y una vez que se capta a una familia, tratamos de continuar su seguimiento hasta obtener el diagnóstico definitivo, de ser posible con el método de **secuenciación génica**, con el cual se identifica directamente el defecto genético causante de la hemofilia en la familia en particular.

La **secuenciación** es un método sumamente laborioso y costoso y sólo se tiene contemplado con fines de investigación.

*Fuente: Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. División de Genética. Sierra Mojada 800 Col. Independencia. C.P. 44340 Guadalajara, Jalisco.*

[http://www.hemofilia.org.mx/portal/index.php?option=com\\_content&task=view&id=44&Itemid=41](http://www.hemofilia.org.mx/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=44&Itemid=41)