

Factores de Coagulación y Genética de la Hemostasia

Dr. Arsonval Lamounier Jr., Universidad de La Coruña, España.



Las deficiencias de los factores de la coagulación son un grupo de enfermedades genéticas que se caracterizan por la predisposición del individuo a sufrir sangrados leves (hemorragias gingivales y nasales, sangrados menstruales excesivos, hematomas) o hemorragias mayores (como accidente vascular encefálico hemorrágico o hemorragia de difícil control tras una cirugía). Estas manifestaciones clínicas conducen a un deterioro significativo de la calidad de vida del individuo afectado, lo que puede requerir la necesidad de ingresos hospitalarios recurrentes o incluso resultar en muerte. El diagnóstico precoz y asertivo es fundamental para el control de estas enfermedades, y la investigación genética ocupa un espacio de creciente protagonismo en la práctica diaria en clínicas y hospitales.

La hemofilia es la deficiencia de factor de coagulación más conocida popularmente, ya que su existencia fue clásicamente conocida por la Reina Victoria I de Inglaterra, portadora de una mutación genética que se ha transmitido a muchos de sus descendientes. Quizás por ello, la hemofilia es hoy en día una de las enfermedades genéticas más estudiadas a nivel mundial, dando lugar a una serie de aplicaciones clínicas accesibles a médicos y pacientes afectados. Existe la hemofilia A, que es causada por variantes genéticas en el gen F8 y la hemofilia B en el gen F9, produciendo una reducción en los niveles de factores VIII y IX de coagulación sanguínea, respectivamente. Es una enfermedad con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, afectando de forma más severa a los varones.

De acuerdo con la última directriz de la World Federation of Hemophilia de 2020, la investigación genética debe ofrecerse a todos los pacientes con esta sospecha diagnóstica. La aplicación de la genética tiene un papel fundamental en el cribado familiar y la identificación precoz de los familiares en riesgo, incluida la detección de mujeres portadoras asintomáticas. El consejo genético es fundamental para estos pacientes, con posibilidades de orientación sobre el diagnóstico prenatal y preimplantacional. Otra aplicación de la genética en hemofilia es permitir la confirmación diagnóstica en casos de incertidumbre, incluido el diagnóstico diferencial con otras causas que conduzcan a una reducción de los factores VIII o IX en sangre. Las pruebas genéticas también han permitido identificar mutaciones más asociadas con el desarrollo de inhibidores, una complicación grave durante el tratamiento de la hemofilia. Además, actualmente el uso de la terapia génica es una realidad en varios centros de referencia en países desarrollados, sin embargo, será todavía necesario evaluar el seguimiento de estos pacientes a través de ensayos clínicos y registros.

Los diferentes tipos de mutación genética se han relacionado con la gravedad de la hemofilia. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han mostrado una alta prevalencia de deleciones, duplicaciones y otros reordenamientos estructurales entre las mutaciones que causan esta enfermedad, siendo que estas se asocian con déficits más severos del factor de coagulación. De hecho, una sola mutación, la inversión del intrón 22, es responsable del 45% de los casos de hemofilia A y se recomienda la investigación de esta mutación específica como primera solicitud en pacientes varones con formas graves de hemofilia A (F8). Esta prueba se realiza mediante el método PCR, de forma rápida y económica.

En otros casos de hemofilia A y en pacientes con sospecha de hemofilia B, la primera prueba solicitada es la secuenciación completa de los respectivos genes asociados. El crecimiento de la secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, por sus siglas en inglés NGS) en los últimos años, ha permitido avances significativos en este análisis. Dada la relevancia de las deleciones/duplicaciones en estos genes, la secuenciación mediante NGS es importante porque permite el análisis de variaciones en el número de copias (Copy Number Variations, por

sus siglas en inglés CNV) y descarta la necesidad de que el médico solicite pruebas genéticas por otros métodos, lo que haría la investigación más larga y costosa. En nuestro laboratorio también realizamos la secuenciación completa de todos los intrones del gen F8, permitiendo la detección de variantes intrónicas profundas, mecanismo patológico ya descrito en este gen. Las pruebas genéticas identifican una variante causal en más del 97% de los pacientes con hemofilia cuando se siguen estas directrices. En pacientes con pruebas genéticas negativas, se recomienda aplicar un panel genético de NGS hemofilia-like para analizar genes asociados con otras enfermedades que pueden mimetizar la hemofilia: como la enfermedad de von Willebrand tipo 2N (gen VWF), la deficiencia combinada de factor V y VIII (genes LMAN1 y MCFD2), entre otros.

Por tanto, el laboratorio debe proporcionar al médico y a los pacientes un catálogo completo para la investigación genética de la hemofilia, con pruebas que incluyan la secuenciación completa por NGS de los genes asociados, análisis de CNV, opciones de paneles para diagnóstico diferencial y otras pruebas genéticas por PCR o MLPA.

Otras deficiencias de factores de coagulación

Las variantes genéticas que afectan a otros genes que codifican factores de coagulación pueden causar otras enfermedades con síntomas similares a la hemofilia. El diagnóstico de las deficiencias de los factores de coagulación se realiza mediante la analítica de un factor específico; no obstante, las pruebas genéticas han mostrado relevancia en el manejo hemostático de estos pacientes y familiares.

Se destaca la enfermedad de von Willebrand, que es una patología relativamente frecuente, con una prevalencia de 1/100 en la población general. El diagnóstico no se establece en muchos casos debido principalmente a la presencia de sangrados menores que no afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la expresión de la enfermedad tiende a empeorar con el avance de la edad, presentando los ancianos mayor propensión a complicaciones hemorrágicas. El estudio genético contribuye a la confirmación del subtipo de enfermedad de von Willebrand, lo que tiene consecuencias para el manejo clínico y también para el consejo genético de las familias, ya que se describen casos tanto con patrón de herencia autosómico dominante como con patrón recesivo.

Otras deficiencias de factores de coagulación son más raras, como las deficiencias de factores V, VII, VIII, X, XI, XII, entre otras. Aunque raras, estas enfermedades constituyen un grupo de importante relevancia clínica, siendo la deficiencia de factor XI, por ejemplo, la segunda causa más común de sangrado menstrual anormal en mujeres. La dificultad del diagnóstico en estos casos está relacionada con la escasa disponibilidad de laboratorios hematológicos especializados en abordar estos factores. En este contexto, el uso de paneles genéticos NGS ha sido aputando en la literatura como una poderosa herramienta para el diagnóstico de estas enfermedades raras, ya que permite la investigación de múltiples etiologías raras en una única prueba diagnóstica. Nuestro panel NGS para estas enfermedades analiza 25 genes que codifican los factores de la coagulación. La aplicación de la genética en estas enfermedades raras es similar a la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand: confirmación etiológica, diagnóstico diferencial, screening familiar y consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Srivastava A et al. *Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia.* 2013 Jan;19(1):e1-47.
- 2) Simeoni I et al. *A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. Blood.* 2016 Jun 9;127(23):2791-803.