

HEMOFILIA

Diagnóstico prenatal

Riesgos obstétricos

MIREN ARRUE GABILONDO
OBSTETRICA Y GINECOLOGIA. HUD

Importancia desde el punto de vista obstétrico

- **Conocer y/o prevenir el nacimiento de un hijo con desórdenes severos de coagulación**
- **Determinar la necesidad de precauciones obstétricas específicas**

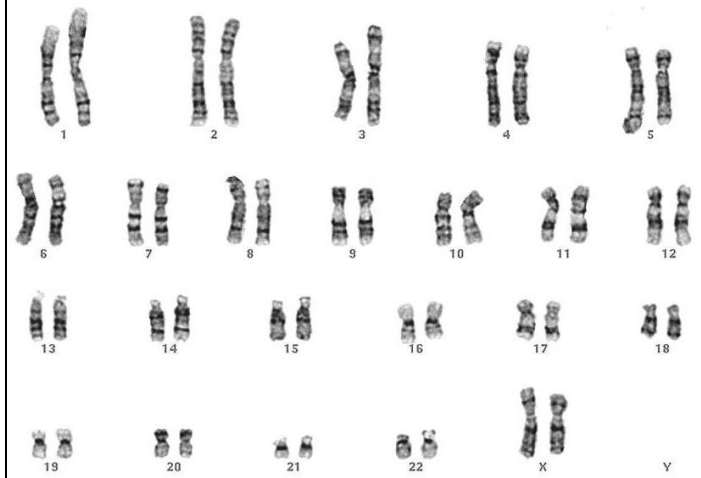


Introducción

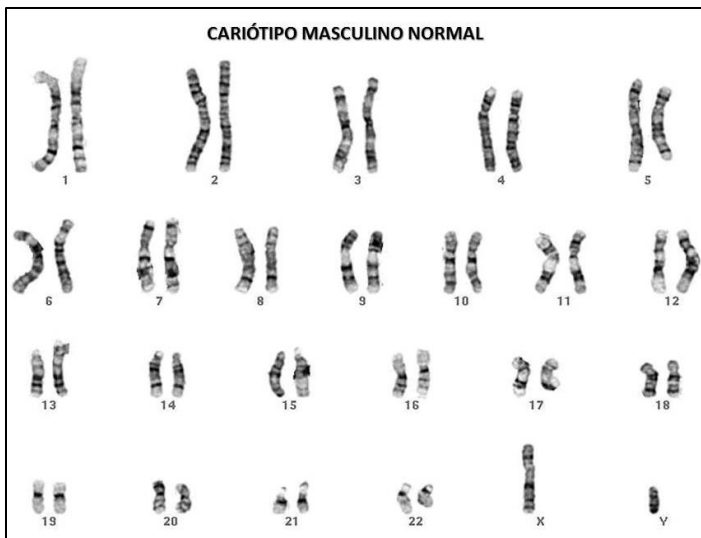
- ▶ La **hemofilia A y B** tienen una herencia ligada al sexo, en concreto al **cromosóma X (Recesiva)**
 - ▶ Tipo A 80%. Afecta a 1/5000 varones nacidos. FVIII
 - ▶ Tipo B 15%. Afecta a 1/30.000 varones nacidos. FIX
- ▶ La **hemofilia C** se hereda de forma **autosómica recesiva**, igual frecuencia en ambos sexos.
 - ▶ 2-3% de todas las hemofilias
 - ▶ Cuadro clínico idéntico al del tipo A
 - ▶ Déficit del FXI
- ▶ En casos aislados una persona puede desarrollar hemofilia en el transcurso de su vida (**autoinmune: HAA**)



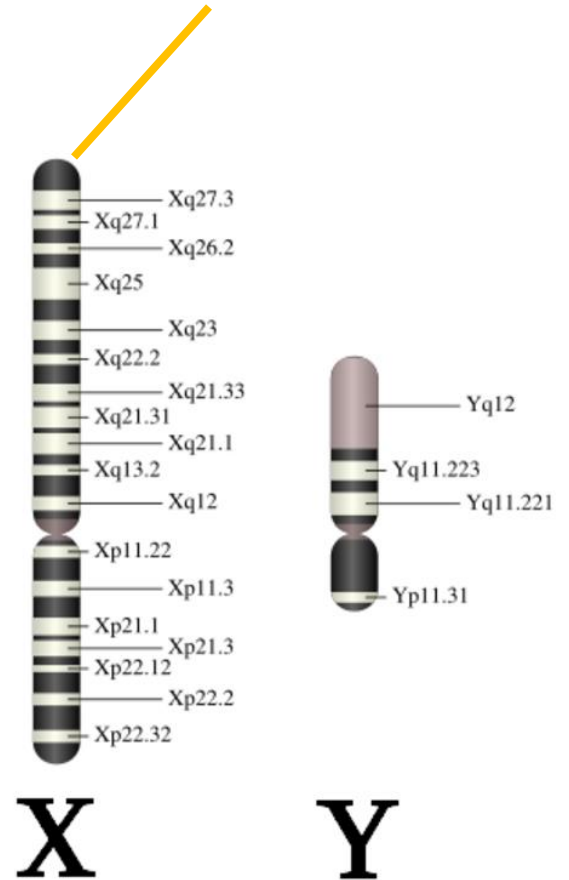
CARIÓTIPO FEMININO NORMAL



CARIÓTIPO MASCULINO NORMAL



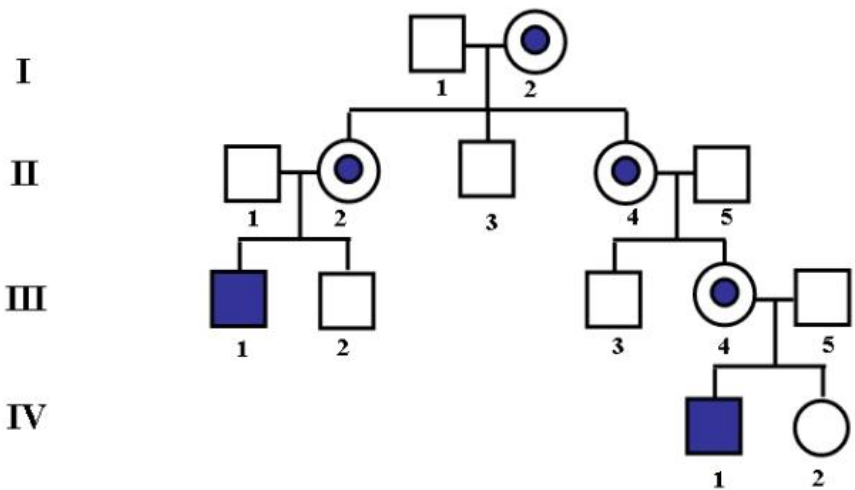
Genes F8-F9



Hemofilia A y B. ¿Cómo se heredan?

- ▶ La **hemofilia A y B** herencia recesiva ligada al **cromosóma X**
- ▶ Es típico encontrar generaciones con **hombres afectados**, separadas por una generación no afectada
 - ▶ No transmisión padre-hijo
- ▶ En la mayoría de casos, **mujeres portadoras**:
 - ▶ Relación varón enfermo/mujer portadora: $\frac{1}{4}$ → P.ej. 10.000 mujeres E
- ▶ Hasta en casi un **tercio de casos** no existe antecedente familiar:
 - madre portadora silenciosa (no afectos)
 - mutación *de novo* en el gen de la madre o del niño
 - mosaicismo en la linea germinal paterna o materna

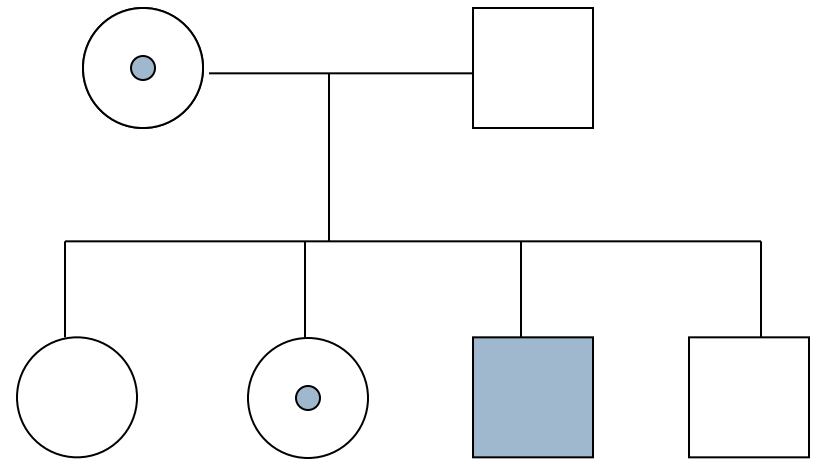
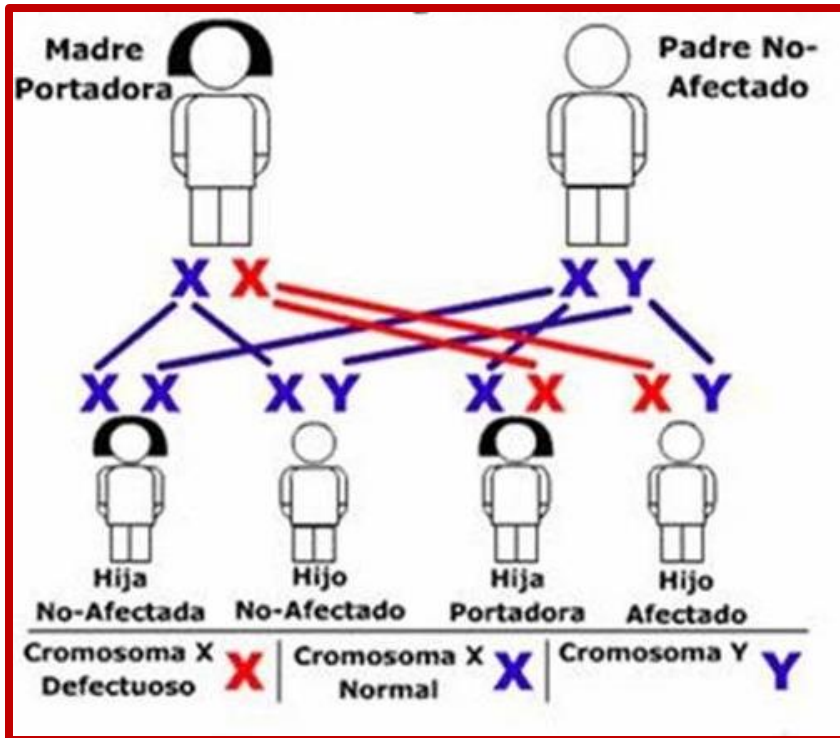
Importancia del árbol genealógico



- ▶ Ubicar a cada una de las mujeres y valorar, según la relación de parentesco con los varones afectados, sus probabilidades teóricas de ser portadoras
- ▶ En cada familia es importante identificar las portadoras probables

Hemofilia A y B

Herencia Recesiva ligada al cromosoma X



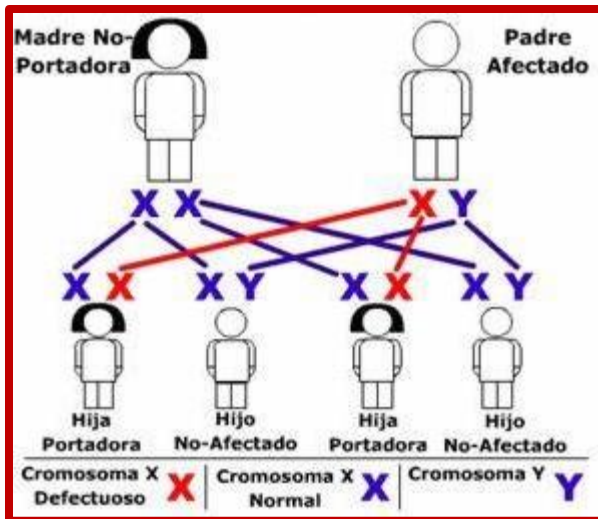
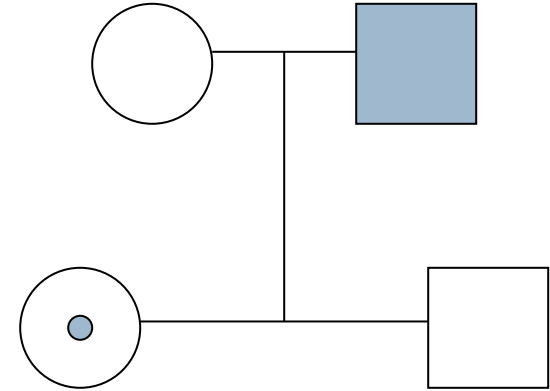
MUJER PORTADORA-VARÓN SANO

-varones:
50% afectados, 50% sanos

-mujeres:
50% portadoras
50% no portadoras

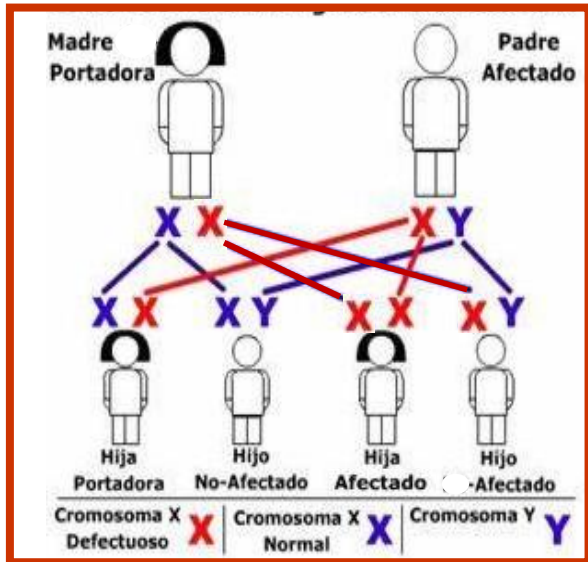
Hemofilia A y B

Herencia Recesiva ligada al cromosoma X



MUJER NO PORTADORA-VARÓN HEMOFÍLICO

- varones 100% sanos
- mujeres 100% portadoras



Hemofilia A y B

Herencia Recesiva ligada al cromosoma X

MUJER PORTADORA-VARÓN HEMOFÍLICO

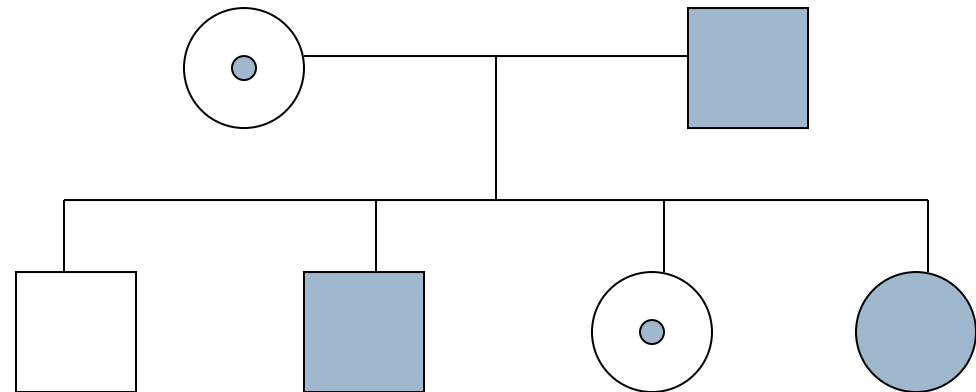
-varones:

50% afectados, 50% sanos

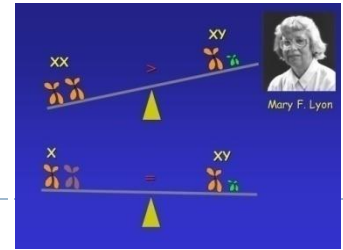
-mujeres:

50% afectas

50% portadoras



Mujeres portadoras, sintomáticas: Lyonización del X

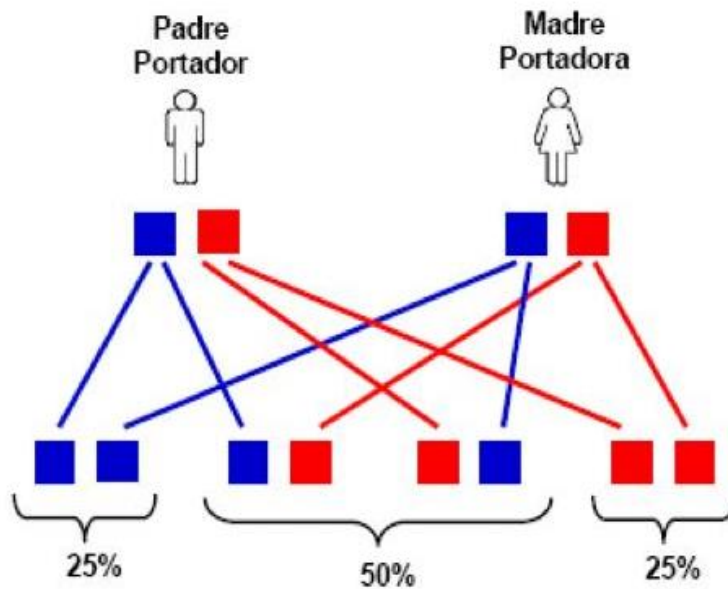


- ▶ Mujeres, 46 XX: doble información genética para los cromosomas X
- ▶ Inactivación ALEATORIA de uno de los cromosomas X, materno o paterno (azar)
- ▶ Ocurre de forma muy precoz en el desarrollo embrionario (poco después de la fecundación) y se mantiene en todas las células descendientes
- ▶ Se produce por compensación de dosis (Y más pequeño)





Hemofilia C

Herencia Autosómica Recesiva



**AMBOS PADRES
PORTADORES**

- 25% sanos no portadores
- 50% sanos, portadores
- 25% enfermos

 alelo mutado
 alelo sano



Diagnóstico de las portadoras

- ▶ Hasta hace unos años, mediante **estimación estadística de su genotipo**:
 - ▶ Basado en árbol genealógico + estudios analíticos
 - ▶ Predicción del 70-95% de portadoras potenciales, pero permiten error en la detección individual
- ▶ **Portadoras obligadas**: son aquellas que son hijas de hemofílicos, ó que han tenido más de un hijo hemofílico
- ▶ **Portadoras probables**: son las hijas de una portadora obligada
- ▶ Desde la identificación del gen del FVIII y FIX, se prefieren **estudios genéticos**



Estudios genéticos

- ▶ Hoy en día único método de alta fiabilidad que **permite confirmar o desestimar** que una mujer sea portadora
- ▶ El **tipo de alteración genética** (inversiones, deleciones, mutaciones de tamaño variable...) condiciona la síntesis del factor, determinando los grados de enfermedad
- ▶ Es muy importante **conocer la alteración génica** ya que facilita el estudio familiar y su implicación clínica



Estudios genéticos

▶ Opciones:

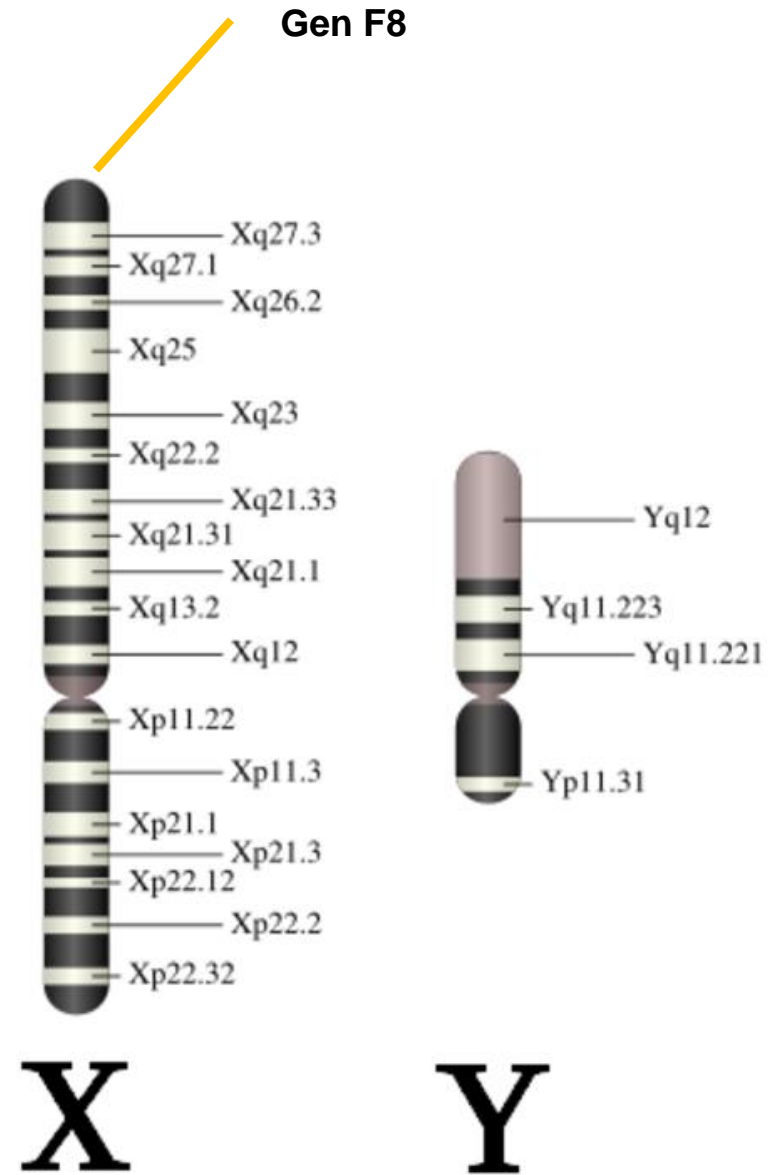
- ▶ **Análisis directo** (95%): cuando **se conoce la mutación**.
Permite un diagnóstico de certeza

 - ▶ **Análisis indirecto** (5%) por estudios de ligamiento
 - ▶ Diagnóstico **probabilístico** de alta fiabilidad diagnóstica
 - ▶ Cuando **no es posible la detección de la mutación**
 - ▶ Se utilizan **marcadores** del gen de la hemofilia para analizar su presencia (intra o extragénicos)
 - ▶ Se requieren **muestras** de diversos familiares (padres, abuelos...afectados, para identificar el haplotipo de riesgo así como posibles portadoras)
-



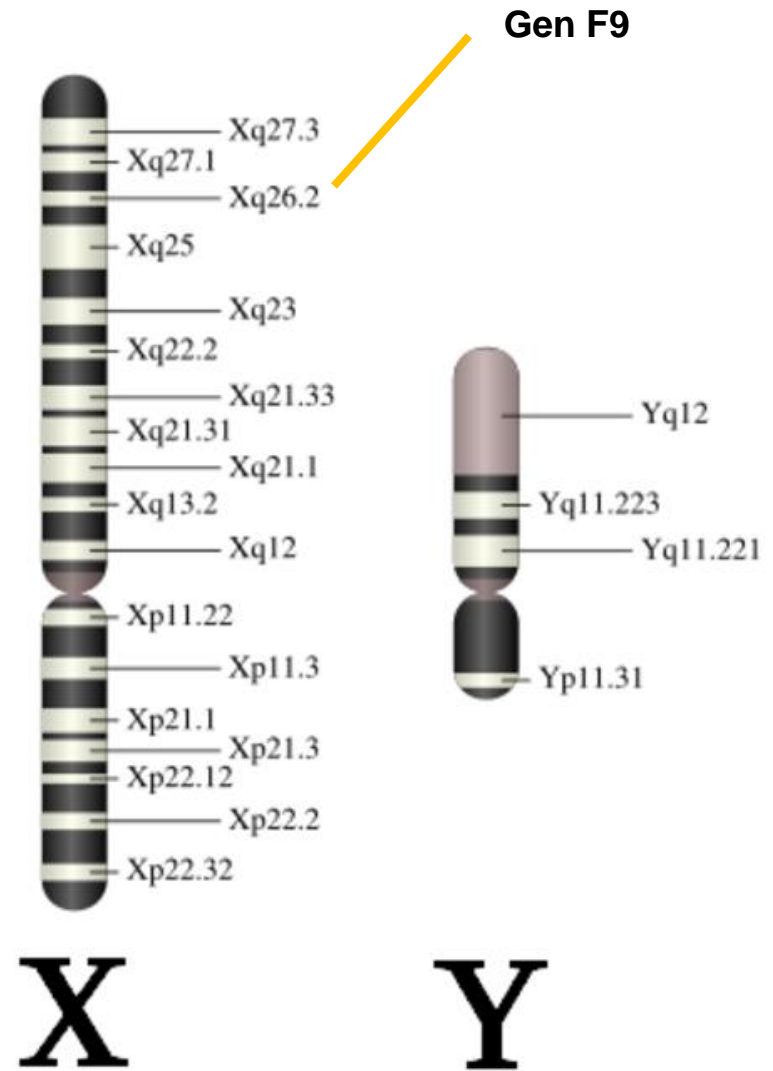
Gen del Factor VIII

- ▶ Se trata de uno de los genes más grandes que se conoce (186Kb)
- ▶ Localización: Región Xq28
- ▶ Están descritas más de 500 mutaciones, aunque la más habitual es la inversión del intrón 22 (45% casos)
- ▶ Estudio complejo



Gen del Factor IX

- ▶ Gen más pequeño (34Kb)
- ▶ Localización: Región Xq26
- ▶ No existe una mutación mayoritaria, gran heterogeneidad (delecciones de distinto tamaño, mutaciones en un único nucleotido, etc)
- ▶ Estudio complejo



¿Qué precauciones debe tomar una portadora si se queda embarazada?

- ▶ Si familia con miembro(s) afectado(s) → detectar mujeres portadoras potenciales previo a gestación
 - ▶ Realizar un adecuado **asesoramiento genético**
 - ▶ Conocer las implicaciones de la enfermedad: que es, como se trata
 - ▶ Cómo se hereda
 - ▶ Probabilidad de que vuelva a suceder
 - ▶ Los factores de error en los cálculos de riesgo y en p. diagnósticas
 - ▶ Conocer alternativas que existen
-



¿Qué precauciones debe tomar una portadora si se queda embarazada?

- ▶ Conocer los **niveles basales del factor**, mínimo en 3 ocasiones diferentes
 - ▶ ~50% de portadoras con valores normales
 - ▶ Niveles inferiores, variables:
 - ▶ La mayoría niveles equivalentes a hemofilia leve
 - ▶ Hemofilia grave muy raro
- ▶ La gestación y el parto precisan un **manejo obstétrico adecuado**
- ▶ La gestante portadora puede decidir la **opción reproductiva**, p.ej. Diagnóstico prenatal



Opciones reproductivas en portadoras de hemofilia

- ▶ **Pruebas de diagnóstico prenatal no invasivo**
 - ▶ Determinación del sexo fetal en sangre materna
 - ▶ Diagnóstico del sexo fetal por ecografía de 2T
- ▶ **Pruebas de diagnóstico prenatal invasivo**
 - ▶ Análisis de DNA fetal:
 - ▶ BVC, amniocentesis, sangre fetal
- ▶ **Diagnóstico genético preimplantacional (DGPI)**
 - ▶ Selección de sexo (hoy en día no permitido)
 - ▶ Análisis de DNA



¿Por qué hay casos en los que no se realiza diagnóstico prenatal?

- ▶ Aceptar un hijo afecto
- ▶ No percibir la enfermedad con la suficiente gravedad para justificar un aborto
- ▶ No aceptar el aborto, por motivos ideológicos
- ▶ Miedo a la pérdida fetal en caso de precisar prueba invasiva
- ▶ Desconocer la posibilidad del diagnóstico prenatal



Pruebas de diagnóstico prenatal

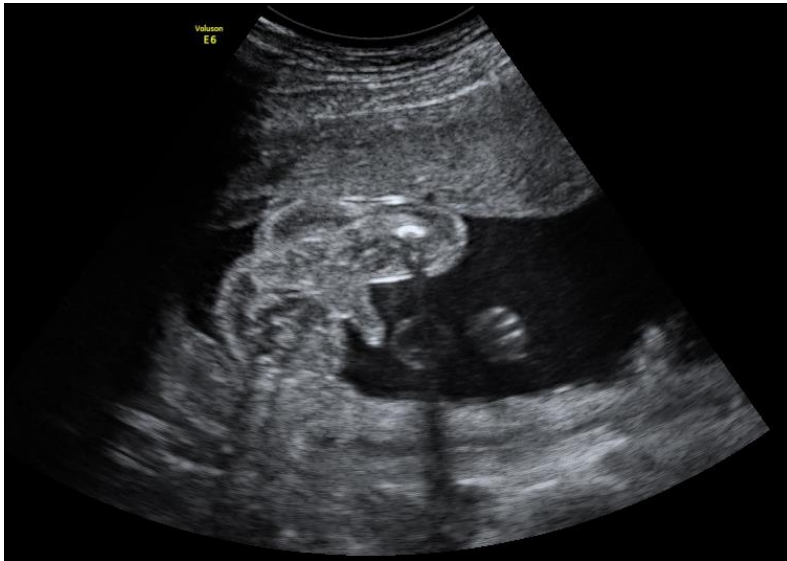
PRUEBAS NO INVASIVAS

Determinación del sexo fetal en sangre materna

- ▶ Aproximadamente el 5% de DNA libre en sangre materna es de origen fetal
- ▶ Puede utilizarse para:
 - ▶ Detectar secuencias de origen paterno: sexo, Rh-D
 - ▶ Detectar las aneuploidías más comunes o algunas enfermedades genéticas
- ▶ Su detección es fiable y reproducible
- ▶ Realización: 7-11 ss gestación
- ▶ Técnica: extracción de sangre materna



Diagnóstico del sexo fetal mediante ecografía del 2T

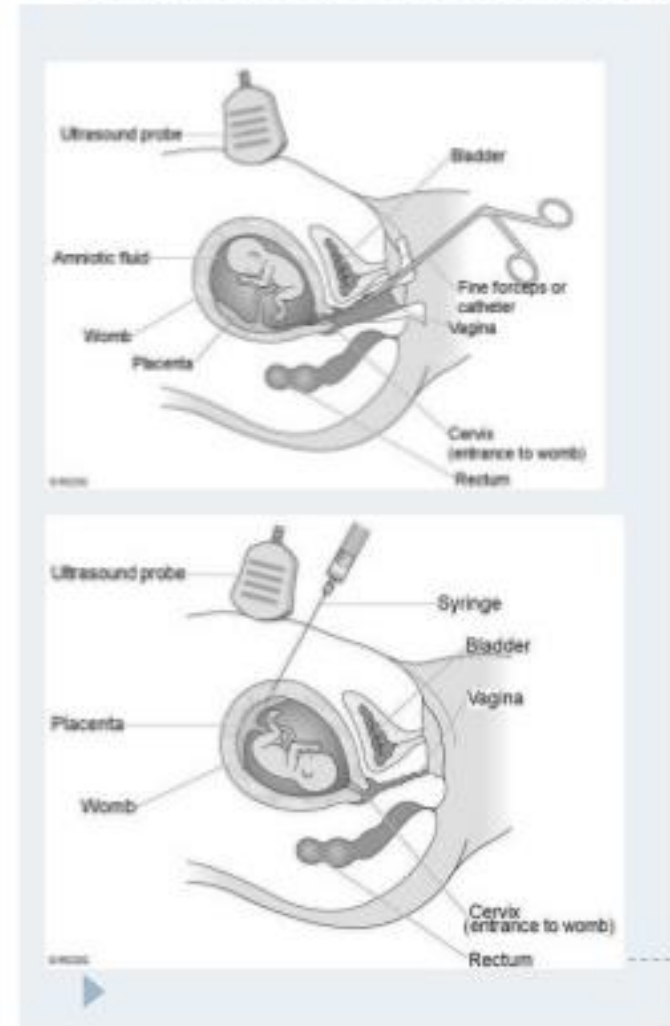
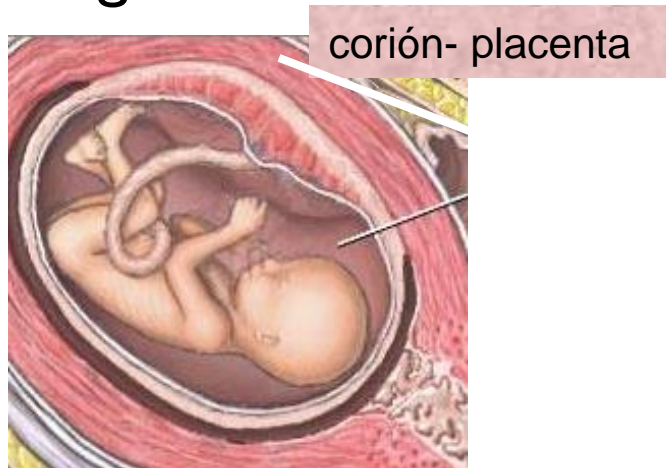


Pruebas de diagnóstico prenatal

PRUEBAS INVASIVAS

Biopsia de vellosidades coriales

- ▶ Extracción de una muestra del corion
- ▶ Realización: 11-13 ss
- ▶ Vía de acceso: abdominal / vaginal
- ▶ Riesgo de aborto: 1%



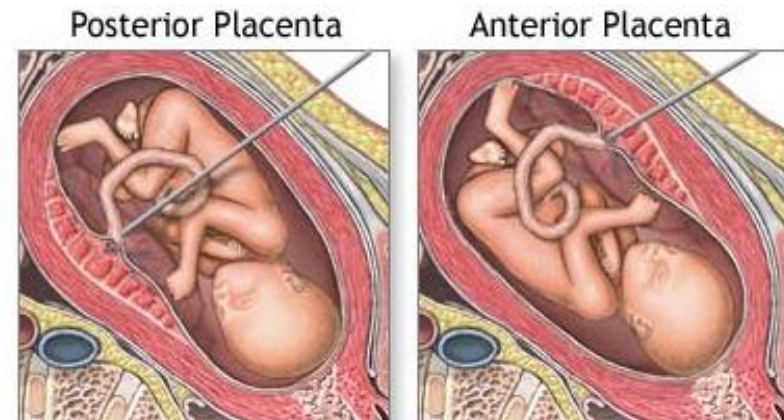
Amniocentesis

- ▶ Aspiración de LA
- ▶ Realización > 15 ss
- ▶ Vía de acceso: abdominal
- ▶ Riesgo de aborto: 0.5-1%
- ▶ Ventajas frente a la BVC:
 - ▶ Sencillez
 - ▶ Alta fiabilidad diagnóstica
 - ▶ Evita mosaicismos placentarios
- ▶ Desventajas frente a la BVC:
 - ▶ Diagnóstico en 2T



Cordocentesis

- ▶ Obtención de sangre fetal
- ▶ Realización > 18 ss
- ▶ Vía de acceso: abdominal
- ▶ Riesgo de aborto: 1-3%
- ▶ Complicaciones:
 - ▶ Mayor, si duración prolongada
 - ▶ No parece influir la inserción del cordón
- ▶ **Uso excepcional**
 - ▶ Hemofilias graves con portadoras obligadas y sin información molecular
 - ▶ Presuntas portadoras con diagnóstico molecular no concluyente
 - ▶ Etc.





Pruebas de diagnóstico genético preimplantacional (DGPI)



Diagnóstico genético pre-implantacional (DGPI)

- ▶ Es el estudio genético del embrión antes de su transferencia al útero
- ▶ La selección embrionaria es una opción reproductiva para progenitores con alto riesgo de transmisión de patologías hereditarias
- ▶ Indicado en enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz, no susceptibles de tratamiento curativo postnatal, con alto riesgo de recurrencia y que dispongan de una prueba genética diagnóstica fiable



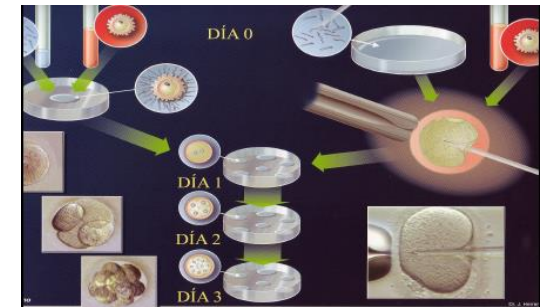
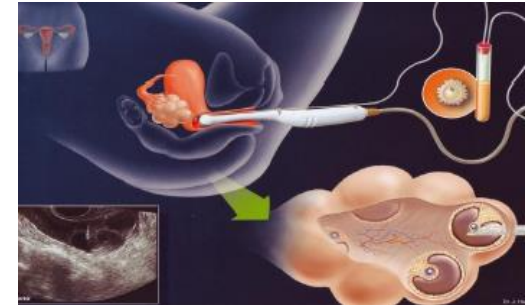
Diagnóstico genético pre-implantacional (DGPI)

- ▶ La **ventaja** frente al diagnóstico prenatal es que **evita la decisión de interrumpir** un embarazo afecto
- ▶ Como **desventajas**, su mayor **complejidad**, su **coste y menor fiabilidad** (análisis de una única célula)
- ▶ Si es posible, preferiblemente estudio genético por biología molecular



Diagnóstico genético pre-implantacional (DGPI)

- ▶ Evaluación de la pareja
- ▶ Estimulación ovárica → extracción ovocitos
- ▶ Fecundación in vitro
- ▶ Biopsia embrionaria
- ▶ Análisis genético
- ▶ Transferencia de embriones



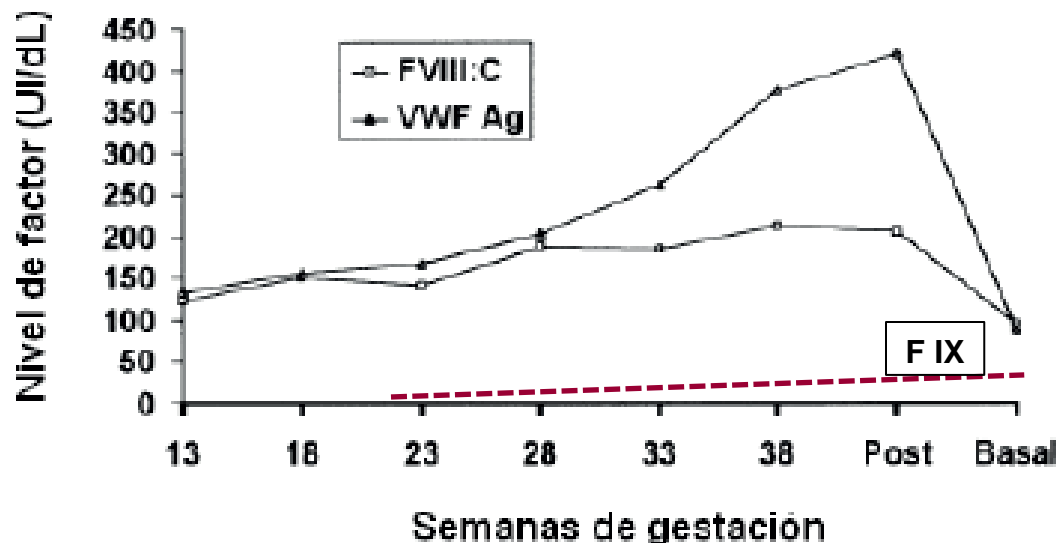
Importancia desde el punto de vista obstétrico

- **Conocer y/o prevenir el nacimiento de un hijo con desórdenes severos de coagulación**
- **Determinar la necesidad de precauciones obstétricas específicas**



Gestación en mujeres portadoras de hemofilia

- ▶ El nivel del factor VIII tiende a elevarse durante el embarazo; sin embargo, el nivel del factor IX no aumenta significativamente



Situaciones de riesgo en gestantes portadoras

- ▶ En IT por abortos, legrados, técnicas invasivas de diagnóstico molecular
- ▶ En 2-3T en caso de placenta previa, DPPNI, ...
- ▶ En el parto, por el tipo de anestesia aplicada (regional o general) tipo de parto (vaginal, cesarea) etc.
- ▶ Durante el puerperio por la reversión de los niveles del factor a sus valores basales



Cuidados recomendados en gestante portadora

- ▶ Conocer **la historia hemorrágica** previa (si ha requerido tto hemostático, transfusiones o tto por anemia)
- ▶ La gestación debe controlarse **conjuntamente** con el hematólogo
- ▶ **Cuantificar niveles** del factor en IT, antes de cualquier procedimiento invasivo y al menos entre las 28-34 ss. Si es posible, repetir antes del parto
- ▶ Siempre que sea posible, el **parto** debe ser en un centro hospitalario, atendido por un grupo multidisciplinar, con un protocolo de actuación conjunta (obstetra, matrona, anestesista, hematólogo y neonatólogo)



Cuidados recomendados

- ▶ Los **niveles del factor** recomendados serán superiores al 50% para ambos factores
- ▶ El parto puede ser **vaginal**, aunque el feto sea hemofílico e independiente de los niveles del factor, preferible \geq al 40% del valor normal
- ▶ La indicación de **cesárea** sólo será por motivos obstétricos
- ▶ No hay contraindicación de **anestesia** regional, siempre y cuando los niveles del factor sean \geq al 40% del valor normal
- ▶ **Evitar** un parto prolongado, parto instrumental o cualquier maniobra traumática que aumente el riesgo de sangrado



Cuidados recomendados

- ▶ Si la evolución del parto no es favorable, es preferible una indicación precoz de la cesárea. La cesárea electiva no elimina el riesgo de sangrado ni en la madre ni en el neonato
- ▶ Se deben repetir los niveles del factor a partir del 5°-7° día del puerperio



ESKERRIK ASKO!

