

## IDENTIFICACIÓN DE PORTADORAS DE HEMOFILIA A GRAVE EN FAMILIAS SIN PROBANDO HEMOFÍLICO VIVO MEDIANTE EL ESTUDIO DE LA INVERSIÓN DEL INTRÓN 22 E INTRÓN 1

R. Núñez<sup>a</sup>, R. Pérez Garrido<sup>a</sup>, R. García Lozano<sup>b</sup>, O. Fernández<sup>b</sup> y J.M. Blas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología. <sup>b</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Introducción:** La gran mortalidad asociada al VIH en pacientes hemofílicos, antes de la realización de estudios genéticos, plantea problemas con el diagnóstico de portadoras en familias en las que no existe ningún hemofílico vivo. Dentro de la heterogeneidad de las mutaciones del gen del factor VIII, la inversión del intrón 22 representa el 45% y la del intrón 1 el 5% de los casos de hemofilia A grave. La identificación de estas mutaciones mediante técnica de PCR larga permite el diagnóstico de portadoras sin probando hemofílico vivo. Presentamos el estudio de portadoras de 8 familias de hemofílicos A graves fallecidos con anterioridad a la realización de los estudios genéticos, con el objetivo de proporcionar un adecuado consejo genético y diagnóstico prenatal.

**Pacientes y método:** Se estudiaron 6 portadoras obligadas y 11 posibles portadoras, pertenecientes a 8 familias afectas de hemofilia A grave, sin probando hemofílico vivo. Se realizaron dos estudios prenatales mediante biopsia de vellosidades coriónicas en la semana 12 de gestación. La técnica utilizada para la inversión del intrón 22 fue la amplificación mediante PCR larga de las secuencias int22h1, int22h2 e int22h3 que permite la detección de una banda adicional en portadoras (Liu et al. Blood 1998;92:1458-9). El estudio de la inversión del intrón 1 se realizó por amplificación mediante PCR de las secuencias inh1 e int2h2 para detectar el reordenamiento en la inversión del intrón 1 (Bagnal et al. Blood 2002:168-174).

**Resultados:** En 5 de las 8 familias se detectó la existencia de la inversión de intrón 22. Todas fueron negativas para la inversión del intrón 1. Se identificaron 10 pacientes como portadoras, 3 de ellas eran portadoras obligadas y las otras 6 posibles portadoras. Cuatro pacientes fueron diagnosticadas como no portadoras. Se realizó estudio prenatal en dos portadoras de diferentes familias. En ambos el feto fue varón. Uno de ellos resultó positivo para la inversión del intron 22, procediéndose a la interrupción del embarazo. La otra gestación llegó a término sin incidencias.

**Conclusiones:** El estudio de las inversiones del intrón 22 e intrón 1 permite el diagnóstico de portadoras sin familiar hemofílico vivo. En el 62,5% de las familias con hemofilia A grave estudiadas se determinó la inversión del intrón 22 como la mutación responsable. El 40% de las posibles portadoras pudieron ser diagnosticadas de NO portadoras. En las familias negativas para ambas inversiones, existe una mutación sin determinar en el gen del FVIII. En estos casos, las posibles portadoras con resultados negativos no pueden ser descartadas como portadoras. El diagnóstico prenatal se puede llevar a cabo una vez determinada la mutación.