

## HEMOFILIA A SEVERA, ESTUDIO DE INVERSIÓN CROMOSÓMICA INTRÓN 1 Y 22 GEN F8

Actualizado en Mayo de 2022 por BQ Constanza Ley  
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

**Código del Examen** : 2075

**Nombres del Examen** : Estudio genético-molecular de Hemofilia A severa por estudio de inversión cromosómica de los intrones 1 y 22 gen F8

**Laboratorios de Procesamiento** :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a Viernes	30 días hábiles

**NOTA: Se requiere orden médica, el tratante debe especificar el estudio a realizar de acuerdo al fenotipo del paciente para esta patología.**

**Preparación del Paciente** : No requiere preparación

**Muestra Requerida** : ■ Sangre total  
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 4 mL de sangre

**Estabilidad de la Muestra<sup>1</sup>** :

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

**Condiciones de Envío al Laboratorio** :

- \*Dentro de Santiago y en el día  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
- \*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
- \*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

**Método Utilizado<sup>2, 3</sup>** : Estudio de inversión cromosómica de los intrones 1 y 22 en el gen del Factor VIII mediante PCR para fragmentos grandes.

**Intervalos de Referencia** : No aplica

**Valor Crítico** : No aplica

**Parámetros de Desempeño<sup>2</sup>** : Alrededor del 60% de los pacientes con Hemofilia A severa presentan inversiones cromosómicas en el intrón 22 y un 5% en el intrón 1.

**Información Clínica<sup>2,3</sup>** : La Hemofilia A (MIM#306700) es un desorden hereditario ligado al cromosoma X, causado por alteraciones heterogéneas en el gen del factor VIII de la coagulación (gen F8), el cual tiene un tamaño de 186 Kb con 26 exones. Los defectos moleculares que determinan la deficiencia del factor VIII en Hemofilia A son diversos: el 60% de los hemofílicos severos presentan inversiones cromosómicas generadas por recombinación homóloga intracromosomal entre el gen A ubicado en el intrón 22 del gen del factor VIII y 2 secuencias homólogas en la región telomérica del cromosoma X, lo que genera inversión y disrupción del gen del factor VIII. En el 40% restante de los hemofílicos severos y en los pacientes leves

y moderados se han encontrado principalmente variantes del tipo *missense* y *nonsense*, pero también deleciones e inserciones.

Esquema para el orden de solicitud de estudio genético-molecular de Hemofilia A según fenotipo

Fenotipo	Orden	Prestación	Estudio
Severo	1°	2075	Inversión intrón 1 e intrón 22
	2°	2157	Exón 14
	3°	2155	Resto del gen, 25 exones (sin exón 14)
Moderado y leve	1°	2159	Exones 11, 23 y comienzo del exón 14
	2°	2157	Exones 4, 7, 9 y 16 y resto del exón 14
	3°	2156	Resto del gen, 19 exones

Indicaciones:

- Confirmación diagnóstica de Hemofilia A severa
- Confirmación diagnóstica de portadoras de Hemofilia A

**Interpretación de Resultados:**

**Sin inversión**

Resultado: Patrón de amplificación consistente con la ausencia de la inversión de los intrones 1 y 22.

Conclusión: El/la paciente no presenta inversión cromosómica de los intrones 1 y 22 en el gen F8.

**Con inversión 1 o 22**

Resultado: Patrón de amplificación consistente con la presencia de la inversión del intrón 1 ó 22.

Conclusión: El paciente presenta inversión cromosómica del intrón 1 o 22 en el gen F8.

**Mujer portadora inversión 1 o 22:**

Resultado: Patrón de amplificación consistente con la presencia de una inversión del intrón 1 o 22.

Conclusión: La paciente presenta una inversión cromosómica del intrón 1 o 22 en uno de los alelos del gen F8.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

## Referencias

1. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.
2. Liu Q and Sommer SS. (December 1998). Subcycling-PCR for multiplex long-distance amplification of regions with high and low GC content: Application to the inversion hotspot in the factor VIII gene. *Biotechniques* 25, pp. 1022-1028
3. Bagnall RD, Waseem N, Green PM and Gianelli F. (2002). Recurrent inversion breaking intrón 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*,99(1), pp.168-174