

Revisión histórica

La coagulopatía que dió origen a “la enfermedad real”

Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla ^{1,2,*}

¹ Catedrático de Medicina. Universidad Alcalá. Madrid

² Ex presidente Sociedad Española de Hematología Hemoterapia

* Autor correspondencia: carmenburgaleta1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1272-8213>; Tel.: +34-619-867-354

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2024.9.1.415>

Resumen: Las primeras descripciones en relación con un trastorno hemorrágico hereditario se recogen en el Talmud en los siglos II y XII, en este último Maimónides propone no circuncidar a niños con dos hermanos fallecidos previamente, aunque solo tuvieran en común la madre. Hasta el siglo XIX no se documenta el trastorno en familias a lo largo de 3 generaciones y se confirma su herencia hereditaria, ligada al sexo. Se la denomina hemofilia (amor a la sangre) e impulsa su estudio. La política matrimonial en las familias reales ocasionó que Victoria de Inglaterra transmitiese, como portadora además de a su familia inglesa, a las familias reales de Alemania (Prusia, Essex y Battenberg), Rusia y España, siendo hemofílicos en estos países los herederos al trono. El impacto de estos hechos y el número de descendientes afectados (7 hemofílicos, 11 portadoras más 76 posibles portadoras) hizo que la hemofilia fuese identificada como “la enfermedad real” con repercusiones políticas en Europa. Sin embargo, no fue hasta 1991, al estudiar el ADN de la familia del zar Nicolas II, enterrada en Yekaterinburgo, por los bolcheviques, cuando se identificó que Alexei, el heredero presentaba una mutación del gen del Factor IX, revelando que la Hemofilia B y no la A, era “la enfermedad real”. La investigación de la Hemofilia es un modelo de éxito en Medicina. Actualmente se aplica la biología molecular en el diagnóstico, detección de portadoras y tratamiento, estando muy avanzados los estudios de terapia génica.

Palabras Clave: Hemofilia A, Hemofilia B, Coagulopatía Congénita, Enfermedad real.

Abstract: The first descriptions of a hereditary bleeding disorder are found in the Talmud in the 2nd century, also Maimonides on the 12th proposes not circumcising children with two previously deceased brothers after circumscising, even if they only had the mother in common. It was not until the 19th century that the disorder was documented in families over 3 generations, confirming that it was hereditary, sex-linked disease. Was called haemophilia (love of blood) and promoting its study. Marriage policy in royal families caused Victoria of England, a carrier of haemophilia, to transmit it not only to her English family, but also to the royal families of Germany (Prussia, Essex and Battenberg), Russia and Spain, with the heirs to the throne being haemophiliacs in these countries. The impact of these events and the number of affected descendants (7 haemophiliacs, 11 carriers plus 76 potential carriers) led to haemophilia being identified as "the royal disease", However, it was not until 1991, when the DNA of the family of Tsar Nicholas II, buried in Yekaterinburg by the Bolsheviks, was studied and the heir Alexei was identified as having a Factor IX mutation, that haemophilia B instead A became "the real disease". Haemophilia research is a model of success in Medicine. Molecular biology is now being applied in diagnosis, carrier detection and treatment.

Key words: Haemophilia A, Haemophilia B, Christmas disease, Coagulopatías, Royal disease.

1. Introducción a los orígenes y evolución histórica de la Hemofilia

Aunque desde las observaciones de Aristóteles en cadáveres se empezó a estudiar como detener una hemorragia con frío, pasaron muchos siglos hasta poder tener un esquema de los factores que intervenían favoreciendo la coagulación, así como los que condicionaban la tendencia a sangrar. La descripción de personas con sangrados anormales se remonta a registros del antiguo Egipto, aunque será en el siglo II D. C. en el Talmud, libro que recoge las leyes y normas de la religión judía, donde se expone por primera vez la existencia de un trastorno hemorrágico de carácter hereditario, al recoger una norma del Patriarca Rabbí Judah que eximía al tercer hijo de ser sometido al ritual conocido como “brit mila”, o circuncisión, cuando los dos hijos anteriores habían muerto por hemorragia, durante dicho ritual. En el mismo sentido y atendiendo a esta norma del Talmud, en el siglo XII, Maimónides, judío de origen sefardí y el médico más famoso de la Edad Media, decide aplicar esta norma dictaminando: *“Si una mujer tiene dos hijos varones que mueren tras la circuncisión, en el supuesto que tenga un tercer hijo varón, no debe de ser circunciso en el tiempo determinado, octavo día de vida, sea del mismo marido o de otro distinto. La circuncisión debe posponerse hasta que crezca y se demuestre su fortaleza”*. Con ello, se plantea por primera vez, que no solo es un trastorno de carácter hereditario, sino que la mujer podía ser la portadora del trastorno que ocasionaba el sangrado a los hijos varones, que se mantuvo posteriormente dentro del judaísmo. Sin embargo, hubo que esperar hasta 1803 para conocer a la familia Smith-Shephard de Plymouth en la que se comprueba que los hombres de la familia habían padecido hemorragias con frecuencia fatales, ante traumatismos en apariencia leves, sin padecerlo las mujeres, desde 1730, lo que dió origen a descripción en pocos años de otras familias con el mismo cuadro, que se remontaba igualmente a 3 generaciones. Ello promovió el uso de distintas denominaciones, para identificar el cuadro, hasta adoptar el de “hemofilia” (amor o atracción por la sangre) en 1828; coincidiendo con revisión titulada “Die Haemophilie” de Gradidier, en la que recopila 150 familias procedentes de Alemania, Gran Bretaña y EEUU.

La hemofilia ha sido la primera diátesis hemorrágica hereditaria conocida como tal. La predisposición a sangrar ante traumatismos leves y su dificultar para resolverse espontáneamente se debe a un trastorno de la coagulación, el complejo sistema en que en forma de cascada se activan diferentes proteínas para transformar el fibrinógeno en fibrina. Su diagnóstico en el laboratorio mostraba un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial, que corregía con plasma normal, previamente a identificar que la enfermedad se debe a una disminución de la actividad coagulante del factor VIII, causada por una mutación del gen que codifica dicho factor, el cual asienta en el cromosoma X, por lo que la transmisión está ligada al sexo, actuando las mujeres como posibles portadoras y padeciendo la enfermedad los varones. Se acepta que la mutación incide en uno de cada 10.000 varones y la expresión clínica depende de la cantidad de Factor VIII funcional. El conocimiento de la genética molecular permite hoy en día detectar las portadoras, lo que contribuye a prevenir la transmisión de la enfermedad, así como hacer diagnóstico precoz y determinar la gravedad del defecto según la cantidad de factor VIII funcional presente. Esta forma de hemofilia se conoce como hemofilia A y es la más frecuente. En 1952 se diagnostica, en un varón llamado Stephen Christmas un cuadro similar, en el que la mutación afectaba al Factor IX, pasando a identificarse la Enfermedad de Christmas como Hemofilia B, pudiéndose hacer el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades. Los estudios de genética molecular permiten actualmente caracterizar los genes afectados en cada una de estas enfermedades. Inicialmente el tratamiento se basaba en transfusiones de plasma fresco congelado. A partir de los años 70 se, sustituyeron progresivamente por crioprecipitados, que contenían mayor concentración de factor en menor volumen y preparados comerciales. La transmisión de hepatitis y Sida en derivados plasmáticos promovió la preparación de preparados de Factor VIII o IX, libres de virus. El desarrollo de la genética molecular permitió una vez identificados y caracterizados los genes que codifican dichos factores llevar a cabo la producción de factores recombinantes, libres del riesgo de contaminación viral. Ello ha contribuido, no solo a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, sino también a prolongarla. Actualmente están muy avanzados los estudios de terapia génica que permiten revertir el trastorno a nivel molecular, estando ya disponibles resultados de numerosos ensayos clínicos, posicionándose como opción para curar la

Hemofilia. La investigación llevada a cabo sobre esta enfermedad se considera uno de los mejores ejemplos del progreso de la medicina a lo largo del siglo XX.

2. Adquisición de la Hemofilia en las familias reales de Europa

Aunque la Hemofilia se definió e identificó en el siglo XIX, estuvo lejos de suponerse la influencia que tendría años después en las familias reales de Europa. La reina Victoria de Inglaterra, nacida en 1819 fue famosa por su largo reinado y su influencia como Reina de las islas británicas y Emperatriz de la India, difundiendo el estilo victoriano por todo el mundo. De su matrimonio con Alberto de Sajonia-Coburgo-Gotha tuvo 9 hijos; Victoria, Eduardo, Alicia, Alfredo, Elena, Luisa, Arturo, Leopoldo y Beatriz, a través de los cuales emparentó con varias casas reales, siendo conocida como “la abuela de Europa”, por la descendencia obtenida, a través de los matrimonios de hijos y nietos con miembros de casas reales de otras naciones europeas. Sin embargo, aunque su vida ha sido tratada ampliamente en la literatura y en el cine, no se ha hecho hincapié en el hecho de que Victoria era portadora de la hemofilia. Al no conocerse que padeciesen la enfermedad sus predecesores, cabría barajar dos teorías, o bien Victoria era fruto de una relación extramatrimonial, de su madre Victoria de Sajonia Coburgo, con un varón hemofílico, que transmitiese el gen a su hija, o bien que la mutación apareciese de novo, es decir de forma espontánea, lo cual sucede entre uno de cada 10.000 personas, siendo esta, la única teoría aceptada.

3. Árbol genealógico de los sucesores de la Reina Victoria afectados por Hemofilia

El árbol genealógico de los sucesores de la Reina Victoria de Inglaterra muestra como la política matrimonial, basada en mantener las dinastías a través de herederos de sangre real, con los que establecer vínculos entre distintas casas reales, promovió la transmisión de la Hemofilia a las familias reales de Inglaterra, España, Rusia y Alemania, durante los siglos XIX y XX, llegándose a conocer como “La enfermedad real”, con el consiguiente impacto político y social.

Eduardo, el hijo mayor de la Reina Victoria, la sucedió con el nombre de Eduardo VII y dado que no padeció hemofilia, no se transmitió la enfermedad a la familia real reinante en el Reino Unido hasta la actualidad. Sin embargo, al menos uno de sus hijos, Leopoldo, duque de Albany fue hemofílico y aunque llegó a casarse a los 29 años con Elena de Waldeck (Alemania) y tuvo dos hijos, falleció poco después de hemorragia cerebral, así como también moriría del mismo modo su nieto Ruperto, hijo de su única hija. Dos de las hijas de la Reina Victoria, las princesas Alicia y Beatriz fueron portadoras de la enfermedad, transmitiéndola a su descendencia.

Alicia, al igual que Leopoldo se casó con un miembro de la nobleza alemana, Luis IV, duque de Hesse. El matrimonio tuvo 7 hijos: Uno de los 2 varones, Federico, fue hemofílico y murió de hemorragia a los 3 años de edad. Entre sus hijas se tiene evidencia de que al menos dos de ellas fueron portadoras las princesas Irene y Alejandra.

Irene casó con Enrique, príncipe de Prusia, tuvieron 3 hijos, los dos varones fueron hemofílicos: el príncipe Valdemar de Prusia vivió hasta los 56 sin sucesión y su hermano Enrique, murió a los 4 años de hemorragia.

Alejandra llegó a ser zarina de Rusia, al casarse con el zar Nicolás II en 1894. Su destino fue especialmente cruel. Vivió angustiada por la salud de su único hijo varón, Alexei era el menor de sus hijos y por lo tanto el heredero y futuro zar. Fue hemofílico y padeció grandes dolores, desde su temprana infancia a causa de las hemorragias articulares, propias de la hemofilia. Su madre acabó recurriendo a Rasputin, un monje que usaba métodos poco académicos, como la hipnosis y pócimas, suprimiendo los medicamentos recomendados por otros médicos. La supresión de analgésicos, que probablemente contenían aspirina, mejoraba el estado del niño, gracias a lo cual Rasputin consiguió una enorme influencia sobre la familia imperial, convirtiéndose en su médico y consejero. En cuanto a las hijas de Alejandra, las duquesas Olga, Tatiana, María y Anastasia, se desconoce si eran portadoras, porque no llegaron a casarse; fueron asesinadas en 1918 junto al resto de la familia en la revolución bolchevique. Alexei contaba trece años. Los restos de la familia del zar fueron enterrados y posteriormente trasladados y enterrados en Yekaterinburgo, de donde fueron extraídos en 1991 y estudiados genéticamente lo que permitió confirmar que los restos exhumados correspondían a la

familia del Zar Nicolas II. En 2007 se encontraron otras dos tumbas, que tras estudiarlas mediante genética molecular revelaron que pertenecían a Alexei y una de las hermanas Ello proporcionó una sorprendente aportación a la historia, al comprobarse que los restos de Alexei, el heredero que desde niño sangraba con facilidad, presentaba una mutación en el exón 4 del gen del Factor IX, es decir había padecido una Hemofilia B. Este dato revelador demostró que en realidad “la enfermedad Real” que afectó a las familias reales de Europa era la Hemofilia B, en vez de una hemofilia A, como se creyó hasta entonces.

Tampoco tuvo un destino feliz Beatriz, la otra hija de Victoria, portadora de hemofilia que se casó con Enrique, duque de Battenberg, también alemán y con el que tuvo 5 hijos: Los dos varones, Leopoldo y Mauricio heredaron la hemofilia. Leopoldo, el mayor, murió a los 33 años tras una intervención quirúrgica después de sufrir una caída y Mauricio murió en combate durante la I Guerra Mundial a los 23 años de edad. Ninguno de los dos tuvo descendencia, con lo que la dinastía Battenberg perdió sus herederos varones, por línea directa. Una de las hijas de Beatriz, la Princesa Victoria Eugenia se casó con Alfonso XIII, rey de España y aunque sufrieron un atentado el mismo día de su boda, salieron ilesos y tuvieron 6 hijos; 4 varones: Alfonso, Jaime, Juan y Gonzalo, 2 de ellos fueron hemofílicos y otro sordo mudo. Ello hizo que tanto Alfonso, el heredero, como Jaime, tuvieran que renunciar al trono en favor de su hermano Juan, el tercer hijo varón y padre del futuro rey de España (Juan Carlos I). Alfonso fue diagnosticado al poco de nacer de hemofilia y murió a los 31 años de una hemorragia interna, tras sufrir un accidente y su hermano Gonzalo también murió a consecuencia de una hemorragia, tras un accidente aparentemente menor. Beatriz y M^a Cristina, las dos hijas de Victoria Eugenia y Alfonso XIII, fueron descartadas para enlaces reales, por ser posibles portadoras de la enfermedad. Beatriz casó con Alejandro Torlonia en Italia tuvo 4 hijos, dos de ellos varones. Por su Parte Cristina se casó con el industrial italiano Marone-Cinzano y tuvo 4 hijas sanas. Alfonso XIII culpó a la monarquía inglesa de ocultar la posibilidad de que Victoria Eugenia transmitiese la hemofilia a sus herederos, viviendo separados desde su exilio a Italia.

A día de hoy se acepta, que ninguno de sus sucesores está afectado por el gen de la Hemofilia, pero la Enfermedad Real afectó además de a la Reina Victoria, portadora obligada, afectó a 11 varones hemofílicos, 7 portadoras obligadas y 76 posibles portadoras, lo que sin duda influyó en la configuración de Europa, y puso un punto final a la política matrimonial existente desde la Edad Moderna, hasta mediados del siglo XX, haciendo patente el hecho de que la sangre puede cambiar la historia.

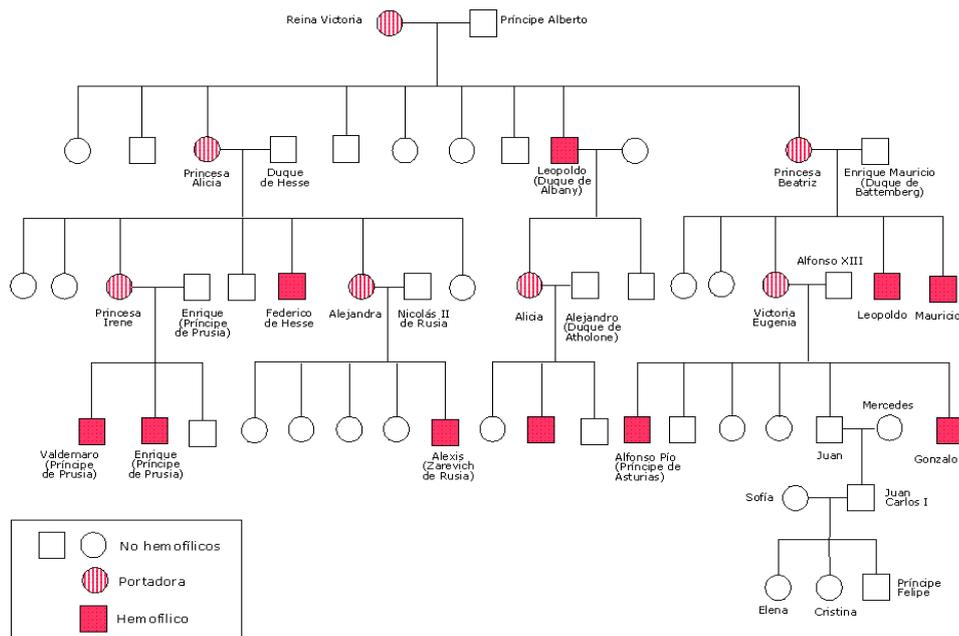


Figura 1 Árbol de los sucesores de la reina Victoria y el Príncipe Alberto

Referencias Bibliográficas

1. Rosner FL. Haemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Annals Intern. Medicine*. 1969; 70(4):833-837
2. Charle A Owen jr. Inherited coagulation factors deficiency In: *A history of blood coagulation*. Edited by Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2001; cap 13:117-134: ISBN 117134
3. Jhon Hay. Haemophilia in early New England: A followup of four kindreds in wich haemophilia occurred in the pre Revolutionary period. 1962. *J. Hist. Med.* 17:31-347
4. N. Lannoy, C. Chermann, P. Ivanov, PL Kimpton. Identificación de los restos de la familia Romanov mediante análisis de ADN. *Natural Genetics*. 1994; 6:130-135
5. Hermans Cedric. The Royal disease. Haemophilia A o B. A haematological mystery is finally resolved. *Haemophilia*. 2010;16: 843-847
6. Irwin W. Sherman. *The Legacy of disease. Hamophilia. Twelve diseases that changed our world*. ASM press 2007: 4-18
7. J. Hendrick. Russian imparia's blood: Was nor Rusputin the healer of legend. *Am. J. of Hamatol*. 2004;77:92-202
8. R.F. Stevens. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *Br. J. Haematol*. 1999;25:25-32
9. P. Mannucci, E. Tuddenham. The haemophiliacs. From royal genes to gene therapy. *New England J. Med*. 2001;344:1773-1779.



© 2024 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.