

CASO CLÍNICO

ASOCIACIÓN DE TROMBOFILIA CON MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA PARA EL FACTOR V, LA PROTROMBINA Y LA METILTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS FAMILIARES

Solano Vargas, Mariela¹; Suárez Sánchez, María José^{1,2}; Calvo Flores, Leonardo² y Salazar Sánchez, Lizbeth²

¹Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica

²Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

Resumen: Las trombofilias son alteraciones del equilibrio homeostático, esto predispone a la formación de pequeños trombos a nivel venoso y raramente en las arterias. Las trombofilias se han clasificado en hereditarias y adquiridas según el origen del factor predisponente, sin embargo, debe recalcar que son enfermedades de tipo multifactorial en donde confluyen elementos genéticos y ambientales que determinan de manera individual la expresión clínica en cada uno de los individuos.

Se presentan dos casos clínicos de pacientes jóvenes con trombosis en miembros inferiores que presentan mutaciones en el gen del *Factor V Leiden* G1691A, la mutación G20210A del gen de la *Protrombina* (PT) y la mutación C677T en el gen de la *Metiltetrahidrofolato reductasa* (MTHFR), en dos o una de ellas. En ambas situaciones se recomendó el estudio familiar como parte de un análisis integral de la enfermedad sufrida y sobre todo como una medida preventiva en el caso de las personas que portan la mutación, pero están asintomáticas hasta el momento. A los familiares con la mutación, se les recomienda mantener estilos de vida saludable, y precauciones futuras con el consumo de terapia hormonal, intervenciones quirúrgicas, viajes largos, embarazo u otra situación procoagulante.

Palabras clave: trombofilia, factor V, protrombina. Fuente BIREME.

Recibido: 5 Octubre 2015. Aceptado: 13 Febrero 2016. Publicado: 26 Abril 2016.

THROMBOPHILIA ASSOCIATION WITH MUTATIONS IN THE GENE ENCODING THE V LEIDEN FACTOR, PROTHROMBIN AND METHYLTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE: DESCRIPTION OF TWO FAMILY CASES

Abstract: Thrombophilia is a homeostatic balance alteration. It predisposes the formation of small thrombus at venous level and rarely in arteries. Thrombophilia have been classified into hereditary and acquired according to the origin of the predisposing factor, but it should be emphasized that thrombophilia is a multifactorial disease with the confluence of genetic and environmental factors that determine independently the clinical expression in each of the individuals. Two cases of young patients with thrombosis in lower limbs were analyzed. Both cases showed mutations in the gene encoding the *V Leiden Factor* G1691A, G20210A mutation of the *Prothrombin* (PT) and the C677T mutation in the *methyltetrahydrofolate reductase* gene (MTHFR), and these mutations were present either in two or one of them. In both situations a family study was recommended as part of a comprehensive analysis of the illness suffered especially as a preventive measure in the case of people who carry the mutation but have been asymptomatic so far. Family members with mutation are encouraged to maintain healthy lifestyles, and preventive measures with hormone therapy, surgery, long trips, pregnancy or other procoagulant situation.

Key words: trombophilia, factor V, prothrombin. Source BIREME.

INTRODUCCIÓN

Los procesos hemostáticos permiten mantener la fluidez de la sangre a través de los capilares sanguíneos, pero a su vez evita las hemorragias, reparando daños en los mismos. Las trombofilias son alteraciones de este equilibrio homeostático que predisponen a la formación de pequeños trombos a nivel venoso y raramente en las arterias [1,2].

Las trombofilias se han clasificado en hereditarias y adquiridas, según el origen del factor predisponente, sin embargo, debe recalarse que son enfermedades de tipo multifactorial en donde confluyen elementos genéticos y ambientales, que determinan de manera individual la expresión clínica en cada uno de los individuos [3].

Dentro de los factores asociados a las trombofilias hereditarias se incluyen el *Factor V Leiden* G1691A, la mutación G20210A del gen de la *Protrombina* (PT), la mutación C677T en el gen de

la *Metiltetrahidrofolato reductasa* (MTHFR) y deficiencias de Proteína S, C y de antitrombina III [2,4].

Al Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines son referidos los pacientes con sospecha de trombofilia para realizar las determinaciones moleculares de MTHFR, PT y FVL, según así lo indique el médico tratante.

En el gen que codifica para la enzima MTHFR se da una sustitución de una citosina por una timina, haciendo en la proteína un cambio de aminoácido de una alanina por una valina [5], lo cual provoca la disminución de hasta un 50% en la actividad enzimática, favoreciendo así la hiperhomocisteinemia, esta última relacionada con disfunción endotelial. Por su parte, el *factor V de Leiden* corresponde a una sustitución de una adenina por una guanina, dicha alteración de manera heterocigota puede aumentar el riesgo de trombosis de entre 3 a 8 veces [3]. Por último, el

polimorfismo G20210A del *Factor II*, es responsable de un estado de hipercoagulabilidad debido a niveles elevados de protrombina en sangre [5].

CASO CLÍNICO 1

Familia con presencia de la mutación de G1691A *FVL*.

El caso (IV.17) es una mujer de 32 años, fumadora, que consume anticonceptivos orales y sedentaria, la cual visita el Centro con su familia para iniciar un estudio, pues sus análisis, realizados en otros centro de salud, presentaron un resultado de tipo heterocigoto para el gen del *Factor V Leiden* (G1691A) y homocigoto para el gen de *MTHFR* (677TT), esto después de sufrir una trombosis venosa en uno de sus miembros inferiores. A partir de este caso se estudia a su hermana (IV.16) de 37 años asintomática, a la cual se le determinó la presencia de ambas mutaciones con un patrón idéntico al del caso. Se continua el estudio familiar en donde se confirma la presencia de ambas mutaciones, en el padre (III.15) de 67 años, sin antecedentes de trombosis o estudios relacionados, pero que sí expresa dolor constante en las extremidades inferiores lo que él asocia a cansancio. Se informa a los demás familiares por lo que se logra realizar la prueba a algunos primos y tíos del probando (ver figura1).

La información de algunos de los casos se realizó propiamente en el laboratorio del CIHATA, otra fue provista por los familiares de otros centros de Salud, y de otros individuos no se obtuvo ningún tipo de información de las determinaciones genéticas de interés. A continuación en el cuadro 1 se muestra un resumen del resultado de los pacientes procesados en el Centro de Investigación.

CASO CLÍNICO 2

Familia con presencia de la mutación G20210A *PT*.

El probando es un adulto (II.1) de 54 años que presentó una trombosis en uno de sus miembros inferiores, antes de sus 30 años, por tanto el médico tratante le refiere las pruebas genéticas al

CIHATA, en donde se le determinó que no había mutación en el caso del *Factor V* o el gen de *MTHFR*, pero sí presentó un patrón heterocigoto para la mutación G20210A *PT*. Ante esto y el cuadro clínico, el paciente recibe terapia anticoagulante hasta recuperarse del evento, y continúa anticoagulado, pues tiene la particularidad de viajar mucho lo que se asocia con estasis venosa, esta última condición es un factor de riesgo de eventos trombóticos [6].

Se inicia estudio familiar y se determina que sus hijos (III.1,2) de 2 años presentan el mismo patrón para la mutación G20210A *PT* sin síntomas aparentes, probablemente por su corta edad y ausencia de otros factores predisponentes. Uno de los hijos además presentó patrón heterocigoto para la mutación C677T de *MTHFR* y el otro no presentó la mutación para este análisis (ver figura 2).

Los individuos participantes estuvieron de acuerdo con las determinaciones y firmaron un consentimiento informado.

Cuadro 1. Determinaciones genéticas realizadas en el CIHATA a familiares con sospecha de Mutación *FVL* (G1691A) y gen de *MTHFR* (C677T).

Individuo estudiado en el CIHATA	Resultado <i>FVL</i> (G1691A)	Resultado <i>MTHFR</i> (C677T)
III.5	Heterocigoto	No se realizó
III.7	Heterocigoto	No hay mutación
III.12	Heterocigoto	Homocigoto
III.15	Heterocigoto	Homocigoto
IV.1	No hay mutación	No se realizó
IV.7	Heterocigoto	Heterocigoto
IV.12	Heterocigoto	Homocigoto
IV.16	Heterocigoto	Homocigoto

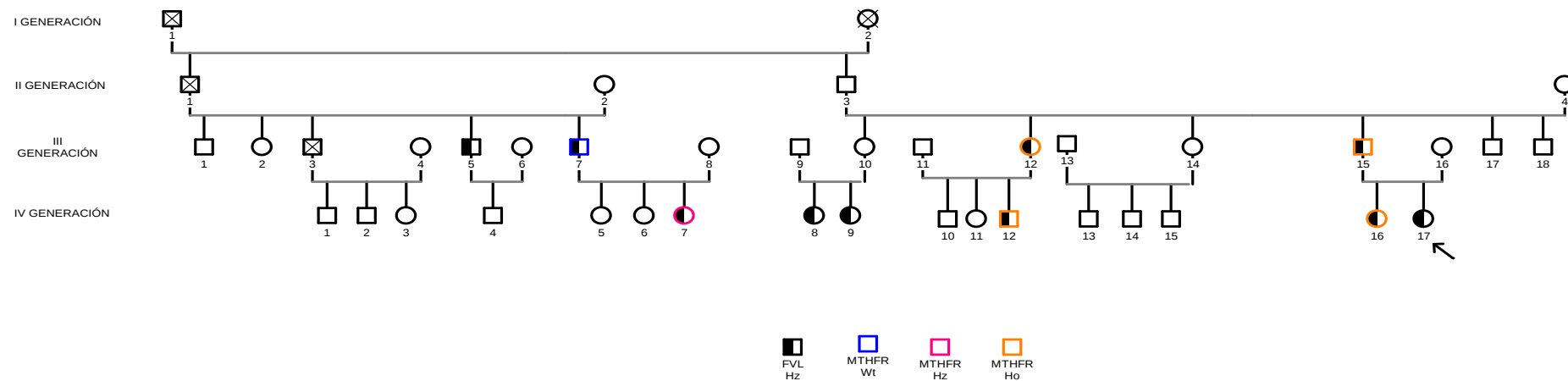


Figura 1. Genealogía Caso1. Análisis mutaciones del gen del factor V Leiden (G1691A) y el gen de MTHFR (677TT)

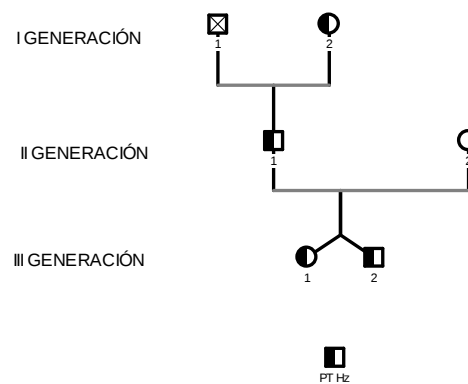


Figura 2. Genealogía Caso 2. Análisis mutaciones del gen del factor II G20210A PT

DISCUSIÓN

En ambos casos se presentaron eventos trombóticos miembros inferiores de pacientes jóvenes. En el caso 1 se pueden identificar eventos desencadenantes asociados a estilos de vida no saludable; todos ellos considerados como factores de riesgo, tal es el caso del tabaquismo, ingesta de anticonceptivos orales y poca actividad física. En el caso 2 no se logró la identificación de factores precipitantes de la trombosis venosa [3,4]. En ambas situaciones se recomendó el estudio familiar como parte de un análisis integral de la enfermedad sufrida y sobre todo como una medida preventiva en el caso de las personas que portan la mutación, pero están asintomáticas hasta el momento; ya que en estos casos se puede controlar rigurosamente otros elementos ambientales que sumados puedan desarrollar un evento trombótico. Las implicaciones de trombosis pueden traer consecuencias incapacitantes, incluso la muerte y normalmente obliga a las personas a someterse a terapias anticoagulantes durante períodos prolongados que los exponen a posibles problemas secundarios de hemorragias y púrpuras [7].

A los familiares con la mutación se les recomienda mantener estilos de vida saludable; y precauciones futuras con el consumo de terapia hormonal, anticoagulación previa a intervenciones quirúrgicas, viajes largos, embarazo u otra situación procoagulante.

CONCLUSIÓN

Los estudios familiares de análisis genético permiten un mejor abordaje del paciente, pero sobre todo tiene significancia predictiva para los familiares. Para las mutaciones analizadas en cada uno de los casos clínicos se considera que la presencia de uno o ambos alelos mutados son un factor de riesgo, sin embargo, no son resultados predictivos o asociados directamente con la trombosis, pues se ha encontrado población con la presencia de las mutaciones sin ningún síntoma o patología, por tanto se ha discutido y revisado en la literatura que el desarrollo de una trombosis venosa es normalmente resultado de la confluencia

de varios elementos en donde se pueden encontrar las variantes tanto genéticas como ambientales [1,2,8].

REFERENCIAS

1. Altuna D, Ceresejo J, Ferro D, Fondevila H, Giumelli C, Maneyro A y otros. Trombofilias, En Guía de diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2015 :291-302.
2. McNameeK, Dawood F. Thrombophilia and early pregnancy loss. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2012, 26: 91-102.
3. Wan A, Subashini K, Selemah G, Narazah M. Factor V Leiden and prothrombin G20210A Mutations Among Healthy indians in Malaysia. LABMEDICINE. 2010,41(5):284-287.
4. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R y otros. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta analysis of 66,155cases 91,307control Lancet. 2012, 367 (9511): 651-658.
5. Kelly McNamee, Feroza Dawood, and Roy Farquharson. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. Lippincott Williams & Wilkin.2012,24(0):1-6.
6. Valencia A, Smith J. Tromboembolismo venoso postoperatorio: grave riesgo prevenible. Rev Col Anest. 2010, 38 (4).
7. Raskob G, Angchaiskuri P, Blanco A, Buller H, Gallus A, Hunt B, Hylek E y otros. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. Thrombosis Research. 2014, 34: 931-938.
8. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S y otros. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. British Journal of Haematology. 2010,149:209-220.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Solano Vargas, Mariela

E-mail: marielav87@gmail.com

