

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS DE FIBRINÓGENO: PRIMEROS RESULTADOS

E. Mesa¹, V. Vila², S. Haya¹, A.R. Cid¹, A. Moret, J.A. Aznar¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Centro de Investigación. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

El defecto congénito de fibrinógeno (fg) se considera una enfermedad rara por su escasa incidencia. Nuestro grupo ha recopilado previamente más de 50 casos. Sin embargo no se ha realizado un registro de esta patología en nuestro país. En 2010 se inició el estudio epidemiológico español de los defectos congénitos de fg como proyecto del grupo de trabajo de Patología Hemorrágica de la SETH.

Objetivo: Analizar los resultados del fenotipo de defectos congénitos de fg y establecer la posible asociación con la manifestación clínica.

Pacientes y métodos: Se han incluido 50 casos de 25 familias (44% m). Se valoró: 1) Cuantificación en plasma el fg proteico (precipitado a 56°C) y funcional (formación de fibrina, Fn por espectrofotometría a 350 nm + trombina +/-Calcio); 2) PM del fibrinógeno (HMW/LMW), y cadenas de fg ($\alpha\alpha$, $\beta\beta$, γ) y Fn (γ - γ) por SDS-PAGE e inmunotransferencia; 3) Cinética de formación y degradación de Fn a 350 nm, en plasma y Fg aislado, con th, calcio, plasminógeno, tPA, FXIII (TL:seg, VG: mab/min); 4) Aislamiento de Fg; 5) Generación de th GT (CAT).

Resultados: Se identificaron 5 A-Fg, 4 Hipo-Fg severas, 11 Hipo-Fg y 30 Dis-Fg. El 100% de los pacientes con A-Fg e Hipo-Fg severa (<5mg/dL) presentaron episodios hemorrágicos y hubo 2 casos (1A, 1Hipo) con hemorragia y trombosis. En Hipo-Fg (no severa) el 70% tuvo síntomas hemorrágicos. En Dis-Fg 33% tuvo síntomas hemorrágicos y 23% trombóticos, siendo un 44% asintomáticos. En Dis-Fg, el estudio del fenotipo mostró disminución \approx 50% de la velocidad de polimerización de Fn en plasma y en Fg aislado y aumento del tiempo de polimerización (\approx 200%). El estudio de PAGE-SDS mostró normalidad en los pesos moleculares del fg y sus cadenas en todos los pacientes excepto en 3 casos con Fg de \approx 300kd. En Dis-fg con síntomas trombóticos frente a los hemorrágicos hubo incrementos de la cinética de polimerización de Fn en Fg aislado (593 ± 388 vs 455 ± 368 mA/min), del ratio Fg-funcional/proteico ($0,78\pm 0,3$ vs $0,54\pm 29$) y del ratio de polimerización de Fn con y sin Ca ($2,3\pm 1,0$ vs $0,93\pm 0,7$; $p<0,05$). La GT se encontró mas aumentada en los pacientes con síntomas trombóticos (196 ± 150 vs 106 ± 75).

Conclusión: Los pacientes con A-Fg e Hipo-Fg presentaron manifestación clínica hemorrágica. En la Dis-Fg el 56% de los casos presentó manifestación clínica hemorrágica y trombótica, y el 90% de los pacientes tuvo anormal polimerización de fibrina. Sin embargo diferencias en la dependencia del Ca en sus cinéticas estableció una ligera diferencia entre el fenotipo con síntoma trombótico o hemorrágico. El estudio de la GT puede ser útil para ayudar a diferenciar el riesgo de tener estos síntomas.

Proyecto financiado por CSLBerhing y Pfizer