

PRESENCIA CONJUNTA DE DOS MUTACIONES EN ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: R1315H (TIPO 1) Y R1341Q (TIPO 2B)

I. Álvarez-Laderas¹, R. Núñez Vázquez¹, A. Báez Palomo¹, C. de Coss Höhr², R. Jiménez Bárcenas², R. García Lozano³, J. Rodríguez Martorell¹, J.A. Pérez Simón¹, R. Pérez Garrido¹

¹Servicio de Hematología. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

Hospital Universitario Virgen del Rocío. CSIC. Universidad de Sevilla. Sevilla.

²Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ³Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la patología hemorrágica congénita más frecuente. Su diagnóstico se basa en aspectos clínicos y de laboratorio. Sin embargo, en muchos casos resulta complejo, debido a la posible variabilidad en pruebas analíticas por la influencia de factores ambientales y adquiridos. En estos casos de diagnóstico incierto, el análisis genético juega un papel clave. Se ha descrito que la mutación R1315H (asociada a EvW de tipo 1) asociada a la mutación P1266L (asociada a EvW de tipo 2B) mejora el fenotipo de la EvW de tipo 2B.

Métodos y pacientes: Se estudiaron tres pacientes de dos familias no relacionadas que presentaban de forma simultánea las mutaciones R1315H y R1341Q, no descritas hasta ahora de forma conjunta. Se analizó patrón hemorrágico y se realizaron técnicas de FvW:Ag, FvW:CoR, FVIII, FVIIIc, FVIIIcR, PFA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), análisis de la relación FvW:CoR/FvW:Ag, estudio multimérico y análisis genético del exón 28 del gen del FvW por secuenciación.

Resultados: Los tres pacientes estudiados mostraban clínica hemorrágica compatible con EvW (*bleeding score* de 3 a 12 puntos), valores de FvW:Ag, FvW:CoR, FVIII, FvW:CoR/FvW:Ag por debajo de la normalidad y PFA muy alargado. Los niveles de FvW:Ag eran 25%, 30% y 21%, FvW:CoR: 11%, 18,5% y 12% y los de FvW:CoR/FvW:Ag eran 0,44, 0,5 y 0,57 respectivamente. El RIPA no agregaba a bajas concentraciones en los dos pacientes pertenecientes a la misma familia, sin embargo, en el otro los resultados eran dispares. El patrón multimérico era anormal presentando una disminución de los multímeros de alto peso molecular. En los tres casos encontramos las mutaciones R1315H (asociada a EvW tipo 1) y R1341Q (asociada a tipo 2B). La primera de ellas está producida por un cambio de guanina por adenina en la posición 3944 y da lugar a un cambio de arginina por histidina, y la segunda por un cambio de guanina por adenina en la posición 4022 y que conlleva un cambio de aminoácido de arginina por glicina. Ambas mutaciones las encontramos en heterozigosis y en el mismo alelo.

Conclusiones: La identificación de una mutación asociada a EvW de tipo 2B (R1341Q) junto a otra de tipo 1 (R1315H) podría contribuir a mejorar el fenotipo hemorrágico. La presencia de la mutación R1315H ha sido descrita junto a la mutación P1266L asociada a EvW de tipo 2B produciendo características similares a las de nuestros pacientes, si bien el presente es el primer estudio en el que se encuentran las mutaciones (R1341Q) y (R1315H) en la misma familia.

Trabajo parcialmente subvencionado por una beca de Grifols y Novo Nordisk.