

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO ASOCIADO A TRASTORNOS DE GLICOSILACIÓN Y VINCULADO PATOLÓGICAMENTE CON LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

M.E. de la Morena-Barrio¹, I. Martínez-Martínez¹, P. Medina², A. Miñano¹, J. Padilla¹, M.L. Lozano¹, A.I. Antón¹, V. Roldán¹, C. de Cos³, M. Girós⁴, J. Navarro-Fernández¹, S. Águila¹, N. Bohdan¹, F. España², V. Vicente¹, J. Corral¹

¹ Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ² Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³ Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁴ Hospital Clínic. Barcelona

La antitrombina (AT), primera molécula que se asoció con trombosis venosa (TV), nos ha permitido identificar un nuevo factor de riesgo trombótico. Estudiamos 20 casos con TV idiopática y ligera deficiencia de AT como única alteración destacable, pero sin mutaciones en SERPINC1. En dos casos, mediante electroforesis y proteómica identificamos moléculas de AT de menor tamaño (55,2 kDa). El análisis glómico mostró que la AT anómala tenía menores niveles de galactosa y ácido siálico, alteración que también afectaba a otras proteínas: antitripsina (α 1AT) y transferrina (TF). Ambos pacientes fueron diagnosticados como CDGla, un trastorno de glicosilación congénito, en base al contenido de asialoTF cuantificado por HPLC. El CDGla es una enfermedad pediátrica rara, autosómica recesiva, que afecta severamente el sistema nervioso y motor y que se asocia con eventos trombóticos. El análisis del gen PMM2, afectado en CDGla, identificó una mutación en heterocigosis en cada paciente (R141H y IVS4+21G>C). La importancia epidemiológica se evaluó estudiando en 571 pacientes con TV y 393 controles el patrón electroforético de AT, α 1AT y TF, y genotipando R141H, la alteración más frecuente de PMM2 en CDGla. Detectamos alteraciones de glicosilación y/o mutaciones de PMM2 en 6 pacientes y un control. Tres pacientes y el control portaban el cambio R141H en heterocigosis y un paciente presentaba heterocigosis compuesta (E197A&IVS-14InsT). Dos pacientes con alteraciones de glicosilación sin mutaciones en PMM2 presentaban historia trombótica familiar y los familiares afectados también mostraron esta alteración. Como PMM2 participa en la formación tanto del precursor N-glicano como de glicosilfosfatidilinositol (GPI), este último implicado en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), estudiamos mediante citometría de flujo los niveles de tres proteínas ancladas a GPI (CD14, CD59 y CD16), así como la hemólisis mediada por complemento o H2O2 en pacientes y familiares afectados y un niño con CDGla clásico (F119L homocigoto). No detectamos deficiencia significativa de los CD analizados, ni hemólisis por complemento, pero sí una mayor sensibilidad a hemólisis con H2O2.

Conclusiones: Identificamos un nuevo trastorno con alto riesgo trombótico, similar al CDGla, con el que comparte alteraciones de glicosilación y mutaciones en PMM2, pero sin manifestaciones clínicas salvo las trombóticas. Además, nuestro estudio sugiere un mecanismo trombótico común entre este nuevo trastorno, CDGla, y HPN a través de alteraciones que afectan a proteínas ancladas a GPI del hematíe y que lo hacen más sensible a hemólisis (SAF2009-08993, 04515/GERM06, AP59372009, RECAVA RD06/0014/0004 y RD06/0014/0039).