

ALTERACIONES MOLECULARES EN EL GEN VWF ASOCIADAS CON LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 1

N. Cabrera, P. Casaña, A.R. Cid, S. Haya, V. Cortina y J.A. Aznar

Unidad de Coagulopatías Congénitas Hospital La Fe. Valencia.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) tipo 1 engloba las deficiencias cuantitativas parciales del FVW. Es la variante más frecuente, sin embargo, existen pocos conocimientos a nivel molecular. El objetivo de este trabajo era caracterizar mutaciones asociadas a este tipo. De 63 familias seleccionadas para realizar estudios genéticos de la EVW, 25 pertenecían al tipo 1. Se realizaron estudios de segregación utilizando marcadores exónicos y microsatélites del FVW, para comprobar si su fenotipo cosegregaba con el gen VWF. La búsqueda de mutaciones se realizó en los casos índice de cada familia y consistió en: a) amplificación por PCR de la región promotora, de los 52 exones y sus límites intrón/exón del gen VWF; b) análisis conformacional de polimorfismos de cadena sencilla (SSCP) y electroforesis en gel sensible a las conformaciones (CSGE); c) secuenciación automática de las muestras con un patrón anómalo; d) identificación de las mutaciones responsables y análisis de restricción si era posible; e) estudio familiar. Los estudios indirectos revelaron ligamiento del fenotipo con el locus VWF en 13 familias, en 10 no fueron concluyentes, bien por tratarse de casos esporádicos o por no disponer de un número suficiente de familiares para estudiar, y en 2 familias no se estableció ligamiento. La mutación se detectó en 7 familias con herencia dominante y alta penetrancia, en una familia con una mutación de novo, y en 6 familias con herencia recesiva (Tabla). La mutación no se ha identificado en las 2 familias sin ligamiento ni en las 9 restantes, las cuales mostraron FVW: Ag > 20 U/dL, excepto una. La detección de mutaciones en la EVW tipo1 es costosa. Es conveniente realizar estudios de segregación previos ya que otros locus podrían estar implicados. De las 12 mutaciones diferentes detectadas, 10 son nuevas. La mutación R1205H presenta una alta prevalencia, siendo la causa del desorden hemorrágico en aproximadamente un cuarto de los pacientes registrados en nuestra Unidad con EVW tipo 1. Es probable que R1205H sea frecuente también en toda España, aunque esto no está comprobado. En varias familias se ha confirmado un patrón de herencia recesiva. La detección de estas mutaciones es importante para ofrecer un consejo genético adecuado y explican casos de penetrancia variable.

| Mutación | Exón | H | Nº Fam ¹ | Nº Pacientes | Portadores ² |
|--------------|-------|---|---------------------|--------------|-------------------------|
| T1156M | 26 | d | 1 | 7 | - |
| R1205H | 27 | d | 5 | 34 | - |
| R1315H | 28 | r | 1 | 1 | 2 |
| P2063S | 36 | | | | 1 |
| L1457P | 28 | d | 1 | 1 | - |
| P1824H | 32 | d | 1 | 4 | - |
| P2063S | 36 | r | 1 | 1 | 1 |
| R2118W | 37 | r | 1 | 1 | - |
| IVS50+3G > C | IVS50 | | | | 1 |
| R2379C | 42 | r | 1 | 1 | 1 |
| R2464C | 43 | r | 1 | 1 | 3 |
| K2662R | 48 | | | | 1 |
| IVS45-1G > C | IVS45 | r | 1 | 1 | 1 |

H: herencia, d: dominante, r: recesiva, D: descrita, 1: número de familias, 2: familiares portadores de una mutación de carácter recesivo.

Trabajo subvencionado en parte por los proyectos FIS número 99/0633 y PI020612