

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA INUSUAL COEXISTENCIA DE TRES FACTORES GENÉTICOS DE RIESGO TROMBÓTICO

A. Ordóñez^a, C. de Cos^b, A. Miñano^a, J. Rodríguez^b, D. Hernández-Espinosa^a, J.A. Muñoz^b, R. González Conejero^a, V. Vicente^a y J. Corral^a

^aCentro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia. ^bSº de Hematología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La trombosis venosa es una enfermedad poligénica y multifactorial, resultado de la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales. Por ello, la coexistencia de factores supone un aumento del riesgo trombótico, en algunos casos aditivo, en otros sinérgico. El estudio de familias en las que coexistan factores de riesgo genético, aunque sean infrecuentes, ayuda a definir el papel de cada alteración genética, así como la relevancia de su interacción.

Métodos: Presentamos una extensa familia Caucásica (32 miembros) con elevada incidencia de trombosis venosa. Realizamos estudios rutinarios de trombofilia y la caracterización molecular (genética y bioquímica) de la antitrombina (AT).

Resultados: 13 miembros de la familia presentaban deficiencia de AT secundaria a una mutación no descrita hasta la fecha en heterocigosis, responsable del cambio Lys125Arg. A pesar de afectar un residuo implicado en la unión a heparina, este cambio se asocia con una deficiencia de AT tipo I, posiblemente porque la mutación cause una alteración en la hélice D que lleva a un plegamiento incorrecto de la molécula, de forma similar a lo descrito para la mutación Leu126Pro. Además, 9 miembros tenían FV Leiden en heterocigosis, y 19 el polimorfismo PT G20210A. Lo más relevante desde el punto de vista genético es la extraordinaria coexistencia de alteraciones. Once portaban dos factores de riesgo genético (3 FV Leiden y PT; 1 homocigoto de PT, y 7 deficiencia de AT y PT). Destacan 2 pacientes con la presencia simultánea de las tres alteraciones genéticas. Desde el punto de vista clínico, la coexistencia de factores de riesgo genético se asoció con mayor incidencia de trombosis venosa (54% vs. 13%), que además era más temprana (25 vs. 41 años) y con recurrencia en el 43% de los casos. Destacamos que en 3 casos con varios factores de riesgo genético el episodio trombótico se desarrolló a pesar de estar con tratamiento anticoagulante. Finalmente, una paciente con los tres factores de riesgo había padecido 5 abortos.

Conclusiones: Describimos una nueva mutación del gen de la AT que pese a afectar al dominio de unión a heparina, se comporta como deficiencia tipo I. De gran interés es comprobar en la extensa familia estudiada su asociación con otros factores de riesgo trombótico: FV Leiden y PT 20210A. Nuestros resultados confirman que la acumulación de factores genéticos incrementa de forma sinérgica el riesgo trombótico, en incidencia, severidad y recurrencia. Ello apoya que pacientes con acumulación de factores de riesgo trombótico (al menos uno severo y uno o dos moderados) deben recibir una profilaxis antitrombótica más intensa ya que la terapia convencional puede resultar ineficaz.