

Mutación g20210a del gen de la protrombina: presentación clínica en dos gestantes

G20210a mutation of the prothrombin gene: clinical presentation in two pregnant women

Dra. Yusselys Cabrera-Payne, Dra. Dunia Castillo-González, Lic. Loreta Rodríguez-Pérez, Lic. Maribel Tejeda-González, Téc. Cristina Fonseca-Polanco, Dr. Yainier Rubio Blanco

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La trombofilia hereditaria es una enfermedad genética que resulta de dos o más mutaciones en genes involucrados en el sistema hemostático, con variabilidad en la penetrancia del fenotipo trombótico. Entre los genes mutados asociados al incremento del riesgo de trombosis venosa se encuentra la mutación G20210A del gen de la protrombina. Se presentan los casos de dos pacientes jóvenes embarazadas que acudieron a la consulta de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología. Una, con historia personal de enfermedad tromboembólica (ETE) asociada al uso de anticonceptivos orales; y la otra, con antecedentes familiares de ETE e historia personal de abortos recurrentes. A ambas pacientes se les realizó estudio de trombofilia en el que se detectó la mutación G20210A del gen de la protrombina en estado heterocigoto. Recibieron seguimiento médico multidisciplinario y tratamiento profiláctico con aspirina a bajas dosis hasta la semana 34 de la gestación; y heparina de bajo peso molecular durante la gestación y seis semanas después del parto. Se lograron dos nacimientos sin complicaciones obstétricas ni fetales. La expresión de gen de la protrombina G20210A es variable, incluso dentro de una misma familia, y puede estar influenciada por factores de riesgo adquiridos, como el uso de anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio.

Palabras clave: mutación G20210A del gen de la protrombina, trombofilia hereditaria, embarazo.

ABSTRACT

Hereditary thrombophilia is a genetic disease that results from two or more mutations in genes involved in the hemostatic system, with variable penetrance of the thrombotic phenotype. Among the mutated genes associated with increased risk of venous thrombosis is mutation G20210A prothrombin gene. We present two pregnant young patients who attended the Haemostasis outpatient service at the Institute of Hematology and Immunology. One of them, with personal history of thromboembolic disease (TED) associated with use of oral contraceptives; and the other one, with a family history of TED and personal history of recurrent abortions. In both patients' thrombophilia studies the G20210A mutation in the prothrombin gene in heterozygous state was detected. The patients received multidisciplinary medical monitoring and prophylactic treatment with low-dose aspirin until week 34 of gestation, and low molecular weight heparin during pregnancy and six weeks after delivery. Two births without obstetric or fetal complications were achieved. The gene expression of prothrombin G20210A is variable, even within the same family and may be influenced by acquired risk factors such as the use of oral contraceptives, pregnancy and the postpartum period.

Keywords: G20210A mutation of the prothrombin gene, inherited thrombophilia, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La trombofilia hereditaria (TH) es una enfermedad genética que resulta de dos o más mutaciones en genes involucrados en el sistema hemostático, con variabilidad en la penetrancia del fenotipo trombótico,¹ la cual favorece la aparición, persistencia, recurrencia o extensión de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) o arterial.

La mutación G20210A del gen de la protrombina se encuentra entre las asociadas al incremento del riesgo de trombosis venosa. Dicha mutación fue descrita en 1996 por Poort y col. en pacientes con historia familiar documentada de trombosis venosa.² Ellos analizaron los exones y las regiones no traducidas 3'- y 5'- (3'- y 5'-UT, *untranslated*) del gen de la protrombina mediante la reacción en cadena de la polimerasa, y fue identificado un cambio de nucleótido en la posición 20210, transición de guanina (G) por adenosina (A), insertado en la secuencia de la región 3'-UT. Esta mutación produce una alteración en la región de poliadenilación y, por tanto, en el procesamiento del ARN mensajero y en la síntesis de la proteína que conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de protrombina.³ En portadores heterocigóticos, los niveles de protrombina plasmática están incrementados en el 30 %; y en homocigóticos, en el 70 %.⁴

El efecto trombogénico de este gen mutado está influido por factores de riesgo modificables, como los anticonceptivos orales, el embarazo, el puerperio, la cirugía y el traumatismo, entre otros.⁵

La TH ha sido relacionada con una variedad de eventos obstétricos adversos, que incluyen pérdida de embarazo (principalmente muerte fetal), preclampsia, *abrupto placentae*, y neonatos con bajo peso para la edad gestacional.⁶ La fisiopatología es incierta pero se ha planteado que ocurre trombosis en la circulación útero-placentaria, que resulta en insuficiencia e infartos placentarios. La terapia anticoagulante tiene el potencial de mejorar los resultados obstétricos en mujeres con TH.⁷

En este artículo se presentan dos casos de pacientes jóvenes embarazadas que acudieron a la consulta de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Una de ellas, con historia personal de enfermedad tromboembólica (ETE) asociada al uso de anticonceptivos orales; y la otra, con antecedentes familiares de ETE e historia personal de abortos recurrentes. En ambas se detectó la mutación G20210A del gen de la protrombina.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 26 años de edad, piel blanca, con historia personal de tromboembolismo pulmonar a los 21 años de edad asociado a la ingestión de anticonceptivos orales. Sin antecedentes de abortos ni pérdidas fetales. Con antecedentes familiares de un padre que a los 42 años tuvo un infarto agudo del miocardio.

Llegó a consulta con 32 semanas de embarazo, asintomática y sin medicación. Se le realizaron estudios coagulométricos y marcadores de trombofilia (tiempo de sangramiento, recuento plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, dímero D, agregación plaquetaria espontánea e hiperagregabilidad plaquetaria con dosis bajas ADP y epinefrina, anticoagulante lúpico y dosificación de fibrinógeno plasmático). De inmediato se inició tratamiento profiláctico con ácido fólico 5 mg, aspirina 125 mg por vía oral y enoxaparina 40 mg diarios por vía subcutánea. Los resultados de los complementarios indicados estuvieron dentro de valores normales, excepto el dímero D que estaba aumentado a 4 µg/mL.

En el estudio molecular, se encontró ausencia de la mutación del factor V Leiden y presencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina, en estado heterocigótico. Teniendo en cuenta este resultado y el aumento del dímero D se decidió aumentar la dosis de enoxaparina a 80 mg/día.

Desde el punto de vista obstétrico se realizaron estudios de flujometría de vasos placentarios y del perfil biofísico fetal, en los que no se encontraron alteraciones. A los 14 días de tratamiento tromboprolifáctico, los valores del dímero D disminuyeron a 2 µg/mL. Se decidió suspender la aspirina por encontrarse en la semana 34 de gestación y se mantuvo igual dosis de enoxaparina.

La paciente ingresó en la sala de obstetricia en la semana 36 de embarazo y continuó con igual tratamiento hasta la semana 38, cuando se le presentó espontáneamente un parto eutócico. Tuvo un recién nacido vivo con un peso de 3 000 g y apgar de 9/9. El dímero D disminuyó a 1 µg/mL postparto y se mantuvo la tromboprolifaxis con enoxaparina a igual dosis hasta los 42 días del puerperio.

La paciente fue seguida en conjunto con el servicio de obstetricia y no presentó complicaciones obstétricas en el parto ni durante el puerperio.

Caso 2

Paciente femenina de 27 años de edad, piel blanca, con antecedentes obstétricos de dos abortos en el primer trimestre de la gestación, sin historia personal de trombosis. Con antecedentes familiares de ETE: un padre que a los 45 años tuvo dos eventos de trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, fallecido a los 59 años por una trombosis venosa mesentérica y un tío paterno con cinco eventos de trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

Llegó a la consulta embarazada de 16,5 semanas, asintomática y con tratamiento de aspirina 125 mg y ácido fólico 5 mg diarios. Además, con estudio genético previos que reflejaban ausencia de la mutación del factor V Leiden y presencia de la G20210A del gen de la protrombina, en estado heterocigótico.

Inmediatamente se inició tratamiento profiláctico con nadroparina sódica 0,3 mL al día por vía subcutánea. Se le realizaron estudios coagulométricos y marcadores de trombofilia (tiempo de sangramiento, recuento plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, dímero D, agregación plaquetaria espontánea e hiperagregabilidad plaquetaria con dosis bajas ADP y epinefrina, anticoagulante lúpico y dosificación de fibrinógeno plasmático), todos dentro de parámetros normales. Desde el punto de vista obstétrico se realizaron estudios de flujometría de vasos placentarios y del perfil biofísico fetal, donde no se encontraron alteraciones.

El seguimiento fue por consulta externa cada 15 días, en conjunto con el servicio de obstetricia, e incluyó la determinación de dímero D y agregación plaquetaria espontánea, así como flujometría de vasos placentarios y del perfil biofísico fetal, que se mantuvieron dentro de parámetros normales, por lo que se mantuvo igual tratamiento. En la semana 32 la paciente hizo una reacción urticariana en los sitios de inyección de la nadroparina, lo que fue interpretado como reacción secundaria al medicamento, por lo que se cambió a enoxaparina 60 mg/día por vía subcutánea.

Se mantuvo sin alteraciones en los parámetros de laboratorio y en las evaluaciones obstétricas y en la semana 34 se suspendió la aspirina. En la semana 36 de la gestación el dímero D se encontró elevado a 3 µg/mL, motivo por el cual se decidió su ingreso hospitalario y el aumento de la dosis de enoxaparina a 100 mg diarios. Presentó un parto eutócico espontáneo a las 36,3 semanas, con un recién nacido vivo de 2 500 g de peso y un apgar de 9/9. El dímero D se normalizó a las 48 horas postparto. Se mantuvo la trombopprofilaxis con enoxaparina en igual dosis hasta finalizar los 42 días del puerperio. La paciente no presentó complicaciones obstétricas en el parto ni durante el puerperio.

DISCUSIÓN

La mutación G20210A del gen de la protrombina tiene una herencia autosómica dominante y su prevalencia es de 1 a 3 % en la población general, del 6 % en pacientes con ETV y del 10 % en familias con antecedentes de trombofilias.⁸ El riesgo de ETV se incrementa entre 2 y 5 veces en presencia de la mutación con un comportamiento igual para todas las edades y sexos.⁵ Tiene una variabilidad amplia en su distribución geográfica y la proporción de heterocigóticos es de aproximadamente el 2 % de la población de origen caucásico de Estados Unidos. Es una mutación poco común en los afroamericanos, aproximadamente 0,5 %, así como en los asiáticos, los africanos y los americanos nativos.⁹

Algunos grupos de trabajo refieren que las personas heterocigóticas, como son las pacientes presentadas, tienen un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda y cerebral, particularmente durante la exposición a anticonceptivos orales¹⁰. En cambio, otros autores no describen esta susceptibilidad.¹¹⁻¹³

En las mujeres con TH el riesgo de ETV durante el embarazo aumenta. En España se comunica una incidencia de 1,5 a 2 casos por cada 1 000 gestaciones, así como de otras complicaciones.¹⁴⁻¹⁷

La trombotoprolifaxis durante el embarazo es un tema controvertido, sobre todo en pacientes con TH sin antecedentes personales de ETV. En la actualidad, los protocolos de tratamiento de TH y de ETV durante la gestación están establecidos según los grupos de riesgo trombotico. Las Guías de Prácticas Clínicas basada en la Evidencia, del Colegio Americano de Médicos del Tórax, recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica o intermedia durante el embarazo y las 6 semanas postparto, en gestantes con la mutación G20210A del gen de la protrombina en estado homocigoto sin historia previa de ETV y con historia familiar positiva de ETV. Mientras que las heterocigotas para dicha mutación, sin historia previa de ETV y con historia familiar positiva de ETV, sugieren vigilancia durante el embarazo y trombotoprolifaxis en el puerperio con HBPM o antivitaminas K. Sin embargo, está bien establecido el uso de HBPM en dosis profiláctica o intermedia durante la gestación en pacientes con TH y riesgo moderado o alto de ETV recurrente como ETV asociado al embarazo o al uso de estrógenos.¹⁸

El uso de aspirina en dosis bajas (75 a 100 mg /día) está bien documentado en gestantes con síndrome por anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, su uso en TH no está bien establecido; para algunos autores su uso combinado con HBPM es más efectivo en la prevención de pérdidas recurrentes de embarazo en mujeres con trombofilia.⁶

En nuestra experiencia, se utilizó la aspirina en dosis bajas y las HBPM en dosis profilácticas en los dos casos con TH; una vez realizado el diagnóstico del embarazo, tuvieron seguimiento médico multidisciplinario y de forma periódica se les realizaron exámenes complementarios como el dímero D, la flujometría de vasos placentarios/uterinos y el perfil biofísico fetal. Si alguno de estos estudios mostraba alteraciones, se comenzaron con dosis intermedias o terapéuticas de HBPM y volvía a ser revaluada en el puerperio para establecer la dosis adecuada. Con esta pauta terapéutica se obtuvieron muy buenos resultados sin complicaciones fetales ni obstétricas.

El diagnóstico de la TH, en particular la detección de la mutación G20210A del gen de la protrombina, es importante como causa de enfermedad tromboembólica y de pérdidas recurrentes de embarazo. El empleo de la trombotoprolifaxis precoz y adecuada durante la gestación y el puerperio es clave fundamental para reducir la morbilidad y la mortalidad en embarazadas portadoras de esta mutación según la experiencia de nuestro grupo de trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koenderman JS, Reitsma PH. Inherited Thrombophilia: Past, Present, and Future Research. In: Tranquilli A (ed). Thrombophilia. InTech;2011. DOI:10.5772/26050. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/thrombophilia/inherited-thrombophilia-past-present-and-future-research> (Citado Octubre 25, 2014).

2. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov;88(10):3698-703.
3. Leitner J M, Mannhalter C, Jilma B. Genetic variations and their influence on risk and treatment of venous thrombosis. *Pharmacogenomics*. 2008 Apr;9(4):423-37. doi:10.2217/14622416.9.4.423.
4. Bafunno V, Margaglione M. Genetic basis of thrombosis. *Clin.Chem.Lab Med*. 2010 Dec;48 (1):S41-S51. doi:10.1515/CCLM.2010.361.
5. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86 (3);809-16.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006 Jan;132(2):171-96.
7. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):14-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
8. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum.Genet*. 2001 Oct;109 (4):369-84.
9. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013 Aug;28(8):621-47. doi:10.1007/s10654-013-9825-8.
10. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998 Jun;338(25):1793-7. doi:10.1056/NEJM199806183382502
11. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 apr;7(2):122-5.
12. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Feb;91(2):250-5. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x.
13. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):151.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.02

14. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov;179(5):1324-8.
15. Ocak Z, Özlü T, Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *Afr Health Sci.* 2013 Jun;13(2):447-52. doi:10.4314/ahs.v13i2.35.
16. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Köksal B, Atik S, Ozen F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012 Apr;16(4):279-86. doi:10.1089/gtmb.2011.0191.
17. García D, Paoletti M, Paoletti E, Ferreras R, Suárez-González L, Soto J, et al. Factores trombofílicos en mujeres abortadoras y con trombosis venosa profunda en el puerperio. *Rev Hematol Mex.* 2014 ene-mar;15(1):3-10.
18. Bates S, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* Feb 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.

Recibido: noviembre 24, 2014.

Aceptado: junio 30, 2015.

Dra. Dunia Castillo González . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Email: rchematologia@infomed.sld.cu