

# Mutación 20210G/A del gen de la protrombina en un paciente con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar sin otros factores de riesgo trombótico

P. de la Cuadra\*, M.D. Nauffal\*, A. Vayá Montaña\*\*, M.A. Martínez\* y M. Perpiñá\*

\*Servicio de Neumología. \*\*Unidad de Hemostasia y Laboratorio de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

En 1996 se describió una nueva anomalía genética predisponente a la trombosis venosa: la sustitución de guanina (G) por adenina (A) en la posición 20210 de la región 3'-UT del gen de la protrombina. Esta anomalía se asocia con la elevación de los valores plasmáticos de protrombina y con un incremento del riesgo de aparición de fenómenos trombóticos en el sistema venoso.

Presentamos el caso de un paciente que, en ausencia de factores de riesgo trombótico conocidos, sufrió una embolia pulmonar masiva y una trombosis venosa profunda en ambas extremidades inferiores. En el estudio de trombofilia practicado, se constató que el paciente y tres familiares de primer grado eran portadores de la variante heterocigota 20210G/A del gen de la protrombina. Dos de los familiares portadores del defecto genético habían padecido algún episodio de trombosis venosa profunda con anterioridad.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica venosa. Gen de la protrombina. Trombofilia familiar.

(Arch Bronconeumol 1999; 35:567-570)

20210G/A mutation of the prothrombin gene in a patient with deep venous thrombosis and pulmonary embolism with no further risk factors for thrombosis

A new genetic anomaly predisposing to venous thrombosis was described in 1996, namely the transition of guanine (G) to adenine (A) at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. This mutation is associated with high levels of plasma prothrombin and increased risk of thrombotic events in the venous system.

We report the case of a man who, lacking known risk factors for thrombosis, suffered a massive pulmonary embolism and deep venous thrombosis in both lower legs. Thrombophilic analysis confirmed that the patient and close relatives were carriers of the heterozygotic 20210G/A variant of the prothrombin gene. Two relatives with the genetic defect had also suffered some type of deep venous thrombosis.

**Key words:** Venous thromboembolic disease. Prothrombin gene. Familial thrombophilia.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un problema médico frecuente, con una incidencia anual aproximada de 1 caso/1.000 habitantes<sup>1</sup>. Determinadas circunstancias conducen a un estado de hipercoagulabilidad, que predispone al padecimiento de la ETV. Dichas circunstancias pueden ser adquiridas o hereditarias. Hasta hace poco tiempo sólo se conocían algunas alteraciones genéticas asociadas a un riesgo elevado de ETV: los déficit hereditarios de inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina-III), cuyo defecto constituye, en conjunto, un 15% de las trombofilias familiares<sup>2</sup>. En 1993 se describió la resistencia hereditaria a la proteína C activada<sup>3</sup>, causada por una variación genética del factor V (factor V de

Leiden)<sup>4</sup>; éste es el factor de riesgo genético más frecuente para la ETV, ya que se han publicado prevalencias en pacientes con ETV que oscilan entre 20 y 60%<sup>5</sup>. En 1996 se publicó el hallazgo de una mutación en el gen de la protrombina, consistente en la sustitución de G (guanina) por A (adenina) en la posición 20210 de la región 3'-UT del gen; dicha mutación aumenta el riesgo en los portadores de padecer una ETV<sup>1</sup>.

A continuación describimos el caso de un paciente con una embolia pulmonar masiva y una trombosis venosa profunda en ambos miembros inferiores en ausencia de cualquier factor de riesgo ambiental, en el que se detectó el alelo 20210A del gen de la protrombina. Tres familiares de primer grado del paciente eran también portadores de la mutación heterocigota, dos de los cuales tenían antecedentes trombóticos.

## Caso clínico

Varón de 54 años, agricultor de profesión. Era fumador de 5 cigarrillos al día, y cumplía criterios clínicos de bronquitis crónica simple. Refería la presencia de varices en las extremi-

Correspondencia: Dr. P. de la Cuadra.  
Servicio de Neumología (Planta 12.ª del Hospital General).  
Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 6-4-99; aceptado para su publicación: 22-6-99.

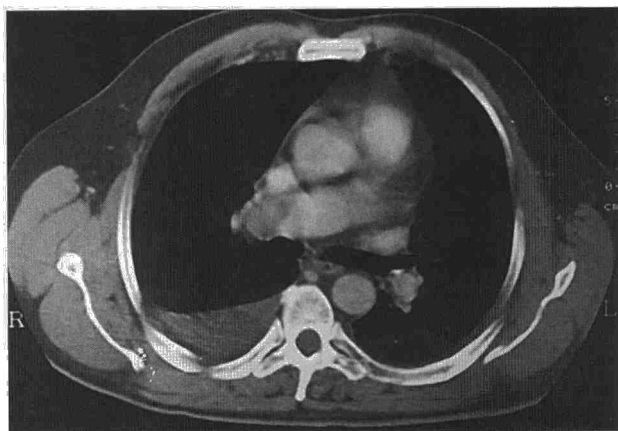


Fig. 1. TAC torácica. Trombo de gran tamaño en la arteria pulmonar derecha; pequeño derrame pleural derecho.

dades inferiores desde hacía años, que nunca habían presentado complicaciones.

Tres semanas antes de acudir a nuestro centro el paciente presentó dolor pleurítico derecho de inicio súbito, fiebre y expectoración hemoptoica, junto con dolor y tumefacción en la extremidad inferior derecha (EID). Su médico de cabecera le realizó una radiografía simple de tórax, que fue normal, y pautó tratamiento con cefonicid intramuscular. A pesar de dicho tratamiento, persistió la clínica respiratoria, apareciendo expectoración purulenta, disnea de moderados esfuerzos, febrícula vespertina, sudación nocturna y pérdida de 2-3 kg de peso. Por este motivo se repitió la radiografía simple de tórax, en la que se detectó un pequeño derrame pleural derecho. El paciente fue remitido a nuestro centro para estudio.

En la exploración física únicamente destacaba la existencia de tumefacción y signo de Homans positivo en la EID, junto con la abolición del murmullo vesicular en la base del hemitórax derecho. El hemograma y la bioquímica sanguínea fueron normales. En el estudio de coagulación inicial todos los parámetros fueron normales, salvo una ligera elevación del fibrinógeno (591 mg/dl). El ECG presentó un ritmo sinusal a 95 lat/min, con eje eléctrico a 0°. La gasometría arterial, respirando aire ambiente, evidenció una hipoxemia ligera ( $\text{PaO}_2$  78 mmHg) sin otras alteraciones. Se realizó una gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar, que indicó una hipoperfusión global del pulmón derecho, con defectos más importantes en el lóbulo medio y el segmento superior del lóbulo inferior derecho, con ventilación normal a dicho nivel, siendo en conjunto de alta probabilidad de TEP. La eco-Doppler de ambos miembros inferiores fue normal. Se instauró tratamiento con heparina intravenosa y se practicó una TAC toracoabdominal (fig. 1) en la que se observó un trombo de gran tamaño en la arteria pulmonar derecha (APD), que se confirmó mediante una arteriografía pulmonar. Por este motivo se realizó fibrinólisis con estreptocinasa, demostrándose posteriormente la resolución completa del trombo en la APD mediante una segunda arteriografía pulmonar. Ante la alta sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) en la EID, se realizó una flebografía de las extremidades inferiores, que puso de manifiesto la existencia de un trombo flotante en la vena femoral común derecha de localización inguinal. Se colocó un filtro temporal en la cava inferior, por vía yugular, con el fin de efectuar una fibrinólisis local. Para dicho tratamiento se intentó la introducción de un catéter venoso por vía femoral izquierda, objetivándose una imposibilidad para el paso del catéter, motivo por el que se repitió la flebografía de los miembros inferiores. En ella se detectó la aparición de una obstrucción completa de



Fig. 2. Radiografía simple de abdomen. Situación definitiva de los filtros en la cava inferior; dos filtros inferiores cerrados y englobados por el trombo; filtro superior abierto y localizado por encima de las venas renales.

las venas femoral común izquierda e íliaca izquierda. Debido a esta situación de TVP bilateral progresiva, a pesar de tratamiento anticoagulante correcto, se inició fibrinólisis sistémica con activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA), que debió ser interrumpida por la aparición de hemorragias abundantes en zonas de venopunción previas. En una TAC abdominal de control, previa al recambio del filtro temporal por un filtro definitivo de cava inferior, se objetivó el crecimiento del trombo hasta la cava inferior. Una vez comprobada la estabilización del trombo, se procedió a retirar el filtro temporal, lo que provocó un rápido ascenso del trombo, que englobó al filtro definitivo, impidiendo su apertura. Este fenómeno se repitió con un segundo filtro, quedando finalmente el tercer filtro colocado a la altura de la cava infrahepática, por encima de las venas renales (fig. 2). Tras una valoración por el servicio de cirugía cardiovascular, se decidió mantener una actitud expectante, con vigilancia de los parámetros hemodinámicos y de la función renal, que permanecieron normales durante toda la evolución. Se realizó un estudio de neoplasia oculta (fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva, ecografía abdominal, marcadores tumorales), siendo todas las exploraciones negativas.

Finalmente, el paciente fue dado de alta hospitalaria con tratamiento anticoagulante oral, que se mantuvo durante un año. Al finalizar dicho tratamiento, se llevó a cabo un estudio de trombofilia, detectándose la presencia de la mutación heterocigota 20210G/A del gen de la protrombina. Por este motivo, se practicó un estudio familiar con los siguientes resulta-

dos: se encontró la mutación heterocigota 20210G/A en dos hermanas y una hija del paciente. Una de las hermanas, de 57 años de edad, había padecido una TVP a los 46 años, durante el puerperio. La hija, de 28 años de edad, presentó una TVP en el postoperatorio de un glioma. La segunda hermana, de 41 años, en la que también se detectó la mutación, no tenía antecedentes de enfermedad tromboembólica. Un tercer hermano y un hijo varón no eran portadores del defecto genético estudiado. Actualmente, el paciente sigue tratamiento anticoagulante oral con carácter indefinido, mientras que sus familiares portadores del defecto genético sólo han aceptado un seguimiento periódico, que permita establecer la profilaxis adecuada en las situaciones de posible riesgo trombótico.

## Discusión

La protrombina (PT) o factor II es el precursor de la trombina, una proteasa sérica fundamental en los procesos de trombosis y hemostasia<sup>1</sup>, que presenta actividades procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticas. Actúa sobre los factores de la coagulación y las plaquetas, y es el efector final de la cascada de la coagulación que lleva a la formación de la fibrina.

El gen de la PT está formado por 21 kilobases localizadas en la banda 11p11-q12 del cromosoma 11. Está organizado en 14 exones y 13 intrones, que poseen las regiones 5'-UT y 3'-UT (untranslated, regiones que no sufren la migración desde el núcleo al citoplasma o translación), que pueden tener un papel regulador en la expresión del gen. La mutación 20210G/A consiste en la sustitución de G por A en el nucleótido que ocupa la posición 20210 en la región 3'-UT del gen de la PT<sup>1</sup>.

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la mutación 20210G/A y una elevación de los valores plasmáticos de PT<sup>1,2,6-8</sup>. Dicha elevación es, por sí misma, un factor de riesgo de trombosis<sup>1</sup>, ya que el riesgo de ETV aumenta proporcionalmente a los valores de PT<sup>2</sup>. Por ello, parece muy probable que el riesgo de ETV asociado a esta mutación sea mediado por la PT plasmática<sup>2</sup>. Aún permanece poco claro de qué forma el aumento de la PT puede estimular la formación de trombos venosos, aunque se especula que dicha alteración podría ser responsable de un incremento de la velocidad de generación de trombina cuando se activa la coagulación<sup>1,7</sup>, llevando a un excesivo crecimiento de los coágulos de fibrina<sup>1</sup>. Tampoco ha sido bien establecido el mecanismo por el cual el alelo 20210A puede contribuir a elevar los valores de PT. Sin embargo, la localización de la transición G/A en la región 3'-UT del gen parece apuntar a la posibilidad de una mayor eficiencia en la translación o una mayor estabilidad del ARNm transcrito<sup>1</sup>, lo que condicionaría un aumento en la síntesis de PT.

La prevalencia en la población general de la mutación descrita oscila entre 0'7 y 3'7%<sup>1,2,5,6,8,9-11</sup>. La mayoría de los portadores de la variante del gen de la PT son heterocigotos (genotipo 20210G/A)<sup>2,5,6,8,9,11,12</sup>, existiendo muy pocos casos descritos en la bibliografía de portadores homocigotos (genotipo 20210A/A)<sup>1,7</sup>, para los que se calcula una prevalencia esperada de 0'014%<sup>1</sup>.

La prevalencia de la mutación es significativamente mayor en los pacientes afectados de ETV que en la población general, variando según los diferentes estudios

entre un 5 y 19%<sup>1,2,5,6,7,9,11</sup>, lo que indica una clara asociación entre el defecto genético y un incremento del riesgo de trombosis venosa, con una *odds ratio* para dicho padecimiento, en los portadores heterocigotos de la mutación, entre 2 y 11,5<sup>1,2,5,7,9,10</sup>. Esta asociación persiste cuando se controlan variables como la edad, el sexo y los factores de riesgo adquiridos, como el tabaquismo, la obesidad y el tratamiento con anovulatorios hormonales<sup>1</sup>. Asimismo, la mutación incrementa el riesgo de ETV en ambos sexos y para todos los grupos de edad<sup>1,5,8</sup>.

Existe una gran variabilidad en la expresión clínica del riesgo trombótico en los portadores del alelo 20210A<sup>8,13</sup>, lo que podría explicarse en ocasiones por la coexistencia de esta mutación con otros factores de riesgo adquiridos<sup>6,11,14</sup> o hereditarios<sup>6-9,12,13,15</sup>, cuya presencia incrementaría de forma significativa el riesgo de ETV, motivando en los portadores de defectos genéticos combinados una mayor incidencia de episodios trombóticos<sup>6-9,12,13,15</sup>, los cuales aparecerían a una edad más temprana<sup>6,8</sup> y tendrían mayor tendencia a la recurrencia<sup>6,8</sup>. Inversamente, también se ha descrito una mayor prevalencia del genotipo 20210G/A en los pacientes sintomáticos portadores de otras anomalías genéticas predisponentes a la ETV<sup>1,6,8,9</sup>.

El hecho de que la trombina intervenga de forma directa en algunas respuestas celulares importantes en la patogenia de la arteriosclerosis<sup>10</sup>, junto con el conocimiento de la asociación existente entre otras variaciones genéticas –como la mutación del factor V de Leiden (FVL)– y la enfermedad trombótica arterial<sup>16</sup>, ha llevado a plantear la posible relación entre la mutación del gen de la PT y la enfermedad vascular arterial. Hasta la fecha, la mayoría de los trabajos publicados indican que el alelo 20210 A no predispone a la trombosis arterial coronaria, cerebral o periférica<sup>6,7,11,17</sup>. Algunos estudios, que encuentran asociación entre los dos fenómenos, plantean problemas en la selección de los enfermos o en el escaso número de éstos<sup>10,14,16</sup>, por lo que este punto permanece todavía sin aclarar.

La mutación del FVL es frecuente en los sujetos de raza blanca y muy rara en los asiáticos y africanos. Los primeros estudios realizados sobre la variante 20210G/A del gen de la PT parecían indicar que dicha variante seguía un patrón de distribución similar, ya que resultaba difícil de encontrar en personas de razas diferentes a la blanca<sup>6,16,18</sup>. Sin embargo, un estudio reciente detectó una prevalencia del genotipo 20210G/A del 2% en individuos brasileños de origen africano<sup>10</sup>. Este hallazgo sugiere una distribución más uniforme de dicha variante genética entre los caucásicos y africanos que la mutación del FVL, y apoya la teoría de un origen histórico más antiguo que el de esta última, que apareció hace 21.000 a 34.000 años<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 88: 3.698-3.703.

2. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay RM. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-355.
3. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1.004-1.008.
4. Bertina RM, Koeleman PC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
5. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 79: 990-992.
6. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, Cavallari E, Castoldi E, Mascoli F et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2.418-2.422.
7. Kapur RK, Mills LA, Spitzer SG, Hultin MB. A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2.875-2.879.
8. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK et al. Coinheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1.426-1.429.
9. Brown K, Luddington R, Williamson D, Baker P, Baglin T. Risk of venous thromboembolism associated with G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol* 1997; 98: 907-909.
10. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Gonçalves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1.430-1.433.
11. Corral J, González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Heras I, Viñente V. The venous thrombosis risk factor 20210 A allele of the prothrombin gene is not a major risk factor for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol* 1997; 99: 304-307.
12. Ehrenforth S, Ludwig G, Klinke S, Krause M, Scharrer I, Nowak-Göttl U. The prothrombin 20210A allele is frequently coinherited in young carriers of the factor V Arg 506 to Gln mutation with venous thrombophilia. *Blood* 1998; 91: 2.209-2.210.
13. Conard J, Mabileau-Brouzes C, Horellou MH, Elalamy I, Samama MM. Thrombophilie multigénique: anomalie génétique du facteur II et mutation du facteur V Leiden. Étude dans une famille française. *Presse Med* 1997; 26: 951-953.
14. Doggen CJM, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97: 1.037-1.041.
15. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Hillarp A. The A20210 allele of the prothrombin gene is frequently associated with the factor V ARG 506 to Gln mutation but not with protein S deficiency in thrombophilic families. *Blood* 1998; 91: 2.210-2.211.
16. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Ragnunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young woman. *Blood* 1997; 90: 1.747-1.750.
17. Martinelli I, Franchi F, Akwan S, Bettini P, Merati G, Manucci PM. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997; 90: 3.806-3.811.
18. Rahimy MC, Krishnamoorthy R, Ahouignan G, Laffan M, Vuilliamy T. The 20210A allele of prothrombin is not found among sickle cell disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 444-445.