

Resistencia del factor V a la proteína C activada

Luis Fdo. Vásquez Castillo*, Marietta Ramón Ortíz*, María Rodríguez Sevilla*, Arturo Cordero Soto*

Resumen. Se presenta el caso de un joven de 15 años, con un cuadro de trombosis venosa profunda extensa, luego de un trauma leve. Al paciente se le encontró resistencia del factor V a la proteína C activada y los estudios familiares detectaron varios parientes con la misma deficiencia, dos de ellos con historia de tromboflebitis asociada a la ingestión de anticonceptivos orales.

Descriptor: Trombosis, trombofilia, estado hipercoagulable, resistencia del factor V a la proteína C activada.

Los trastornos de la coagulación se manifiestan por sangrado o trombosis. Esta última condición puede ser provocada por factores adquiridos como la inmovilidad, la edad, la cirugía y la obesidad entre otros, o por defectos moleculares de los anticoagulantes naturales como ocurre con la antitrombina III y las proteínas S y C.

La proteína C y su cofactor la proteína S, ejercen su acción inhibiendo los factores VIII y V activados, degradándolos, funcionando así como anticoagulantes naturales.

En 1994, Bertina y colaboradores¹ describieron una alteración en el factor V en el cual la Arg (506) es reemplazada por Gln. Esta mutación lo hace resistente a la acción de la proteína C activada. Actualmente se considera que este defecto protrombótico hereditario es el más frecuente.^{2,3}

El presente reporte tiene como objetivo describir un caso de esta entidad clínica y analizar el diagnóstico y el tratamiento de la misma.

Materiales y Métodos

Se recogieron las muestras de sangre en tubos plásticos con citrato de sodio 0.13 M en una relación de 1 a 9. Los plasmas

Abreviaturas: RS-PCA: razón de sensibilidad a la proteína C activada; RM-PCA: razón normalizada de la resistencia a la proteína C activada; Arg.: arginina; Gln: glicina.

* Laboratorio de Investigación y Enseñanza, Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios.

Correspondencia: Luis Fdo. Vásquez Castillo. Apartado 254-1011 San José, Costa Rica.

fueron separados por centrifugación a 3500 r.p.m. durante 20 minutos y analizados inmediatamente. Cuando se tomaron las muestras ya habían transcurrido siete meses de la suspensión de la anticoagulación oral.

Se realizaron determinaciones de tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado, fibrinógeno, antitrombina III, proteína S, proteína C y anticuerpos antifosfolípidos, según los procedimientos descritos por el fabricante.

Se determinó la resistencia de factor V a la proteína C activada utilizando el principio del método descrito por Dahlbäck y con reactivos de la casa Stago.⁴ El método se basa en la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, en presencia de proteína C activada. Se calcularon los valores del tiempo de tromboplastina parcial con y sin proteína C activada, obteniendo a partir de ellos la relación de sensibilidad a la proteína C activada (RS-PCA); se determinó el mismo parámetro en un plasma de referencia ("pool" de 32 sujetos sanos). De los valores de la RA-PCA del plasma del enfermo y del plasma de referencia se obtuvo la relación normalizada de la resistencia a la proteína C activada (RN-PCA). Se considera que ésta es positiva, si el valor es menor de 0,75.

Presentación del Caso y Resultados

Se trata de un paciente masculino de 15 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia y con el antecedente de que dos tías maternas habían tenido procesos de tromboflebitis asociados a la ingestión de anticonceptivos orales.

El cuadro se inició luego de un trauma por estiramiento de la pierna izquierda, mientras el joven jugaba fútbol. Posterior al mismo, apareció dolor y edema progresivo que incluso le llegó a

Cuadro 1
Resultados de las Pruebas de Coagulación del Paciente

Prueba	Resultado	Valores de referencia
Tiempo de protrombina	86%	70-110%
Tiempo trombolastina parcial	34 segundos	24-40 seg
Fibrinógeno	285 mg/dl	200-400 mg/dl
Anticuerpos anticardiolipina		
IgG	8,22 Mpl/ml	<11 Mpl/ml
IgM	12,14 Gpl/ml	<23 Gpl/ml
Antitrombina III	100%	80-120%
Proteína C	85%	70-140%
Proteína S	140%	70-130%

imposibilitar la marcha. El examen físico reveló la presencia de un edema generalizado del miembro inferior izquierdo, con dolor a la palpación, predominantemente en la pantorrilla.

Un "dúplex" de los miembros inferiores mostró una extensa trombosis venosa de la pierna izquierda que comprometía las venas ilíaca, femoral, poplítea y de la pantorrilla.

Establecido el diagnóstico de trombosis, se le indicó tratamiento con heparina de alto peso molecular y posteriormente con warfarina sódica por 6 meses, el cual se suspendió sin indicios de nuevos episodios trombóticos.

En el Cuadro 1 se resumen los estudios de la coagulación realizados al paciente y en la Figura 1, los resultados obtenidos de la RN-PCA del mismo y sus familiares.

Discusión

Los estados hipercoagulables primarios son aquellos debidos a causas hereditarias, entre los cuales se encuentran las deficiencias de la antitrombina III, de la proteína S, de la proteína C, las disfibri-nogenemias y la resistencia del factor V a la proteína C activada. De los padecimientos mencionados, el más frecuente es la resistencia del factor V a la proteína C activada, defecto descrito en 1993 por Dahlbäck.⁵

La sospecha clínica de este síndrome de hipercoagulabilidad primaria está dada por la presencia de trombosis arterial o venosa en enfermos usualmente jóvenes, sin factores de riesgo asociados⁶ y con antecedentes familiares de trombosis o embolismo pulmonar. Como vemos, el presente caso es un claro ejemplo de esta situación.

La resistencia a la proteína C activada, defecto detectado en el paciente en mención, es causada, en la gran mayoría de los casos, por una mutación puntual en el gen que codifica para el factor V en la posición 1691 que provoca la sustitución de Arg

(506) por Gln. Como consecuencia, el factor V resulta menos sensible a la inactivación por la proteína C activada.^{7,8} Al factor V con dicha mutación se le conoce como el factor V Leiden que se hereda como un rasgo autosómico dominante y aumenta el riesgo de trombosis, tanto en homocigotos como en heterocigotos.⁹ Su prevalencia es del 3-4% en la población general, según estudios hechos en grupos europeos^{10,11} y se ha descrito una prevalencia cercana al 50% en familias afectadas por enfermedades trombóticas.¹¹ En nuestro medio se ha descrito una prevalencia de 2%.¹²

En pacientes con resistencia a la proteína C activada el riesgo relativo de trombosis aumenta siete veces en los heterocigotos y 80 en los homocigotos.⁹ La trombosis es más frecuente en las mujeres y en ambos sexos el riesgo aumenta con la edad, de manera que la mayoría de los homocigotos tendrán al menos un episodio de trombosis en la vida. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con resistencia a la proteína C activada han pasado por situaciones de riesgo sin trombosis. Puede no ocurrir nunca un episodio trombótico o presentarse en edad avanzada. Esto sin embargo, varía en pacientes con otras deficiencias asociadas, por ejemplo de la proteína C o S^{6,8,13} o en situaciones de riesgo como por ejemplo una cirugía mayor o embarazo, en las cuales la probabilidad de trombosis resulta mayor.^{14,15}

El estudio familiar efectuado en nuestro caso, muestra que el paciente es el único con trombosis espontánea, su madre y su hermano tienen el defecto y son asintomáticos, en las dos tías maternas afectadas el fenómeno trombótico se asoció al uso de anticonceptivos orales, hecho que se ha relacionado con un mayor riesgo trombótico.¹⁴

Respecto al manejo de estos paciente, es necesario tomar en cuenta que el riesgo de trombosis estará aumentado durante toda la vida, pero de igual forma, algunos de los sujetos afectados por esta mutación nunca llegarán a tener problemas o lo harán en una edad avanzada, por lo que no se justifica la anticoagulación en todos ellos. Actualmente se recomienda la anticoagulación por 3-6 meses si el paciente presenta por primera vez un evento trombótico. Si éste es recurrente o grave, por ejemplo un embolismo pulmonar, se le dará la anticoagulación indefinidamente. Se debe dar profilaxis con heparina a aquellos portadores que van a ser sometidos a un factor de riesgo trombótico como la cirugía mayor.

Abstract

A case of a 15 year old boy with deep venous thrombosis after a mild trauma is described. Studies demonstrated resistance to activated protein C. Family studies disclosed the same deficiency in several members of his family.

Key words: *Thrombosis, thrombophilia, hypercoagulable states, activated protein C resistance.*

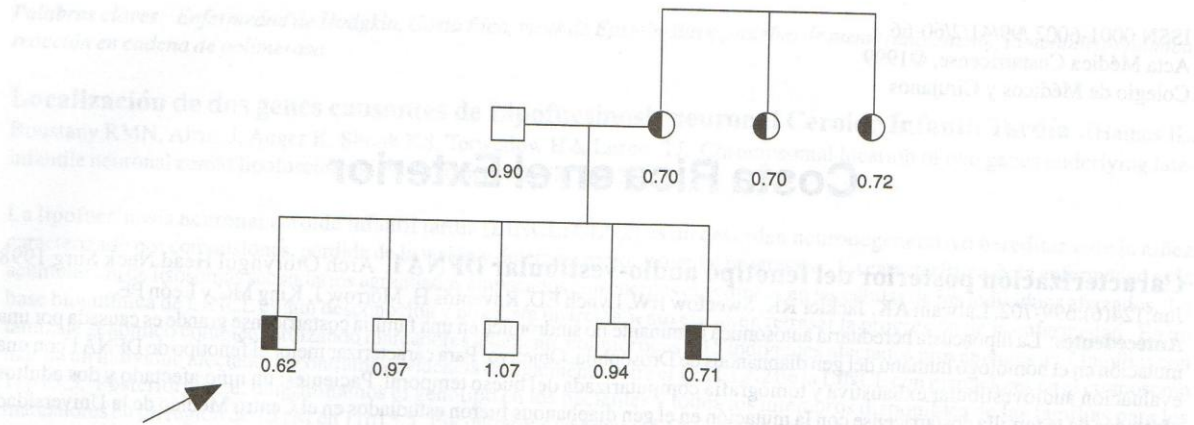


Figura 1. Valores de la RN-PCA del paciente y sus familiares

Referencias

- Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RS, De Ronde H, Van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in Blood Coagulation Factor V Associated with Resistance to Activated Protein C Nature. 1994, 69:64-67.
- Dahlbäck B. Inherited Thrombophilia: Resistance to Activated Protein C as a Pathogenic Factor for Venous Thromboembolism. Blood, 1995, 85:607-614.
- Koeleman BPC, Reitsma P, H B Allaart CF and Bertina RM Activated Protein C Resistance as an Additional Risk Factor for Thrombosis in Protein C Deficient Families. Blood. 1994, 84:1031-1035.
- De Ronde H and Bertina RM. Laboratory Diagnosis of APC-Resistance: A Critical Evaluation of Test and The Development of Diagnostic Criteria. Thromb Haemost. 1994, 72:880-886.
- Dahlbäck B, Carlsson M and Svensson P J. Familial Thrombophilia Due to a Previously unrecognized Mechanism Characterized by Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C; Prediction of a Cofactor to Activated Protein C. Proc Natl Acad Sciences USA, 1993, 90:1004-1008.
- Sinfantes MT, Nuss R, Jacobson LL, Griffin JH, Manco-Johnson M. Thrombosis in Otherwise Well Children with the Factor V Leiden Mutation. J Pediatr, 1996, 128:324-328.
- Grandille JS, Greengard M, Alhenc Gelas M, Juhan-Vague J, Abgrall JF, Jude 8, Griffin JH, Aicach M and the French Network on the Behalf of INSERM. Incidence of Activated Protein C Resistance caused by the Arg 506 Gln Mutation in Factor V in 113 Unrelated Symptomatic Protein C Deficient Patients. Blood, 1995, 86:219-224.
- Heeb MJ, Kojima V, Greengard JS and Griffin JH. Activated Protein C Resistance: Molecular Mechanisms Based on studies Using Purified Gln-Factor V. Blood, 1995, 85:3405-3411.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP and Reitsma PH High Risk of Thrombosis in Patients Homozygous for Factor V Leiden (Activated Protein C Resistance). Blood, 1995, 85:1504-1508.
- Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Vbriet E, Vanderbroucke JP and Bertina RM. Venous Thrombosis due to Poor Anticoagulant Reponse to APC: Leiden Thrombophilia Study Lancet. 1993, 342:1053-1056.
- Svensson PJ, and Dahlbäck B. Resistance to Activated Protein C as Basis for venous Thrombosis. N Engl J Med. 1994, 330:517-520.
- Herrmann FH, Koesling M, Schroder M, Altman, R Jiménez Bonilla, R Lopaciuk S, Pérez Requejo JI, Singh JR. Prevalence of Factor V Leiden Mutation in Various Populations. Genet Epidemiol. 1997, 14(4):403-411.
- Zoller B, Bersdatter A, García de Frutos P, Dahlbäck B. Resistance to Activated Protein C as an Additional Genetic Risk Factor in Hereditary Deficiency of Protein S. Blood. 1995, 85:3518-3523.
- Oliviero O, Frisso S, Manzato F, Guella A, Bernardi F, Lunghi B, Girelli D, Azzini M, Brocco G, Russo C and Corrocher R. Resistance to Activated Protein C in Healthy women Taking Oral Contraceptives. Br J Haematol. 1995, 95:465-470.
- Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P and Dispensa E. Reduction of Antithrombin III Protein C and Protein S Levels and Activated Protein C Resistance in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia patients with Thrombosis. Am J Hematol. 1996, 52:14-20.