

03

**TROMBOFILIA HEREDITARIA**  
(MUTACIÓN C677T EN ESTADO HETEROCIGÓTICO DEL GEN  
DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATOREDUCTASA).  
PRESENTACIÓN DE UN CASO

# TROMBOFILIA HEREDITARIA

(MUTACIÓN C677T EN ESTADO HETEROCIGÓTICO DEL GEN DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATOREDUCTASA). PRESENTACIÓN DE UN CASO

## HEREDITARY THROMBOPHILIA (C677T MUTATION IN HETEROZYGOUS STATE OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATOREDUCTASE ENZYME GENE). CASE PRESENTATION

Aimé María Reyes Pérez<sup>1</sup>

E-mail: [aime.reyes@gal.sld.cu](mailto:aime.reyes@gal.sld.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0643-0234>

Práxedes de Regla Rojas Quintana<sup>1</sup>

E-mail: [praxedes.rojas@gal.sld.cu](mailto:praxedes.rojas@gal.sld.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6602-4377>

Elodia María Rivas Alpízar<sup>1</sup>

Email: [elodia.rivas@gal.sld.cu](mailto:elodia.rivas@gal.sld.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0781-8596>

Aida María Reyes Pérez<sup>1</sup>

E-mail: [aida.reyes@gal.sld.cu](mailto:aida.reyes@gal.sld.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8861-9315>

<sup>1</sup> Hospital Provincial de Cienfuegos "Gustavo Aldereguía Lima" Cuba.

### Cita sugerida (APA, séptima edición)

Reyes Pérez, A. M., Rojas Quintana, P. R., Rivas Alpízar, E. M., & Reyes Pérez, A. M. (2020). Trombophilia hereditaria (Mutación C677t en estado heterocigótico del gen de la enzima Metilentetrahidrofolatoreductasa). Presentación de un caso. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 3(1), 18-22.

### RESUMEN

La trombophilia se caracteriza por una injuria de la pared de los vasos sanguíneos, estasis, o cambio en la composición de la sangre, conociéndose como hipercoagulabilidad, siendo esta de causa hereditaria o adquirida. La trombophilia hereditaria es una tendencia genéticamente determinada a desarrollar trombosis. Entre las causas más comunes pueden citarse deficiencias de ciertas proteínas de la coagulación como la An-titrombina, la proteína C, la proteína S, ciertas mutaciones en los factores de la coagulación: Factor V Leiden, Protrombina G20210A, y mutaciones en la enzima Metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR), entre otras. Las pérdidas de embarazos ocurren porque en la placenta se generan microtrombos, así como los coágulos que se forman pueden obstruir los vasos sanguíneos y dificultar la adecuada oxigenación. Dada que esta entidad se presenta con frecuencia en las pacientes con pérdida recurrente del embarazo, se presenta el caso de una paciente atendida en el Centro Territorial de Reproducción Asistida de Cienfuegos. Se le realizaron estudios inmunológicos y se diagnosticó una mutación C677T en estado heterocigótico del gen de la enzima metilentetrahidrofolatoreductasa.

### Palabras clave:

Pérdida recurrente de Embarazo, Trombophilia, mutación C677T enzima metilentetrahidrofolatoreductasa.

### ABSTRACT

Thrombophilia is characterized by an injury of the blood vessel wall, stasis or a change in blood composition, known as hypercoagulability, which is of congenital or acquired cause. Congenital thrombophilia is a genetically determined trend to develop thrombosis. A deficiency of certain coagulation proteins like An-titrombin, C protein, S protein, and certain mutations in coagulation factors are included among the most common causes: V Leiden factor, Prothrombin G20210A, and Metilentetrahydrofolatereductase enzyme (MTHFR) mutations, among others. Pregnancy loss occurs because micro thrombi are generated within the placenta; also, the clots formed can obstruct blood vessels and make a proper oxygenation to be difficult. The case of a patient assisted at Cienfuegos' Territorial Assisted Reproduction Center is presented since this entity is frequently observed in patients with recurrent pregnancy loss. Immunological studies were carried out and a C677T mutation in heterozygotic condition of the metilentetrahydrofolatereductase enzyme gene was diagnosed.

### Keywords:

Recurrent pregnancy loss, Thrombophilia, metilentetrahydrofolatereductase enzyme C677T mutation.

## INTRODUCCIÓN

Las trombofilias pueden ser hereditarias y adquiridas. Las hereditarias han ido en aumento en los últimos años; las mutaciones del factor V Leiden, la protrombina y el gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>1</sup>, las deficiencias de los anticoagulantes naturales antitrombina III, la proteína C y S, las desfibrinogenemia y la homocisteína (Davenport & Kutteh, 2014).

En la trombofilia adquirida se encuentra el síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido, la resistencia de la proteína C activada, sin alteraciones en el gen del factor V y la hiperhomocisteinemia leve o moderada (Baglin, et al., 2010).

La mutación C677T del gen de la enzima MTHFR, se caracteriza por una modificación del aminoácido citosina por timina en el nucleótido 677, causando daño vascular al interferir en el metabolismo oxidativo endotelial, aumenta la producción de trombozanos y favorece la agregación plaquetaria.

La hiperhomocisteinemia, es decir su elevación en plasma, se produce más frecuentemente, como se dijo antes, por defectos genéticos de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, que permite la re-conversión de homocisteína a metionina, mediante la remetilación, y con menor frecuencia por carencias nutricionales de cofactores vitamínicos esenciales: vitaminas B6, B12 y ácido fólico (Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis, 2016).

El mecanismo propuesto ha sido trombosis de la vasculatura útero-placentaria representada en las arterias espiraladas y el espacio intervilloso debido a una respuesta hemostática aumentada que afecta la perfusión placentaria y lleva a alteraciones en el crecimiento fetal y placentario y a aborto recurrente (Toth, et al., 2018)

Las trombofilias hereditarias están inequívocamente asociadas con pérdidas fetales en el segundo trimestre, con evidencia menos convincente para el primer trimestre. (Gabbe, et al., 2016). Las mutaciones del factor V de Leiden (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 1998) y del gen de la protrombina corresponden al 50 a 60% de los casos de trombofilias hereditarias y son sin lugar a dudas las más comunes presentándose respectivamente, en un 8 y un 3% de la población caucásica. Numerosos estudios revelan asociaciones entre el aborto recurrente de fetos de menos de 13 semanas y la presencia de trombofilias relacionadas con el factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada, mutaciones en el gen de la protrombina y deficiencia de proteína S. La evidencia es aún menos clara para el aborto recurrente de menos de 10 semanas de gestación.

<sup>1</sup> MTHFR: El tetrahidrofolato reductasa de metileno es la enzima limitante de la velocidad en el ciclo de metilo, y está codificada por el gen MTHFR.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Paciente de sexo femenino, 31 años de edad de piel color blanco con antecedente de salud aparente, niega hábitos tóxicos, no uso de medicamento, peso ideal para su edad; asiste al centro de Reproducción Asistida a la pareja con trastorno de la fertilidad por presentar dos abortos uno diferido de 8 semanas y un óbito fetal de 32 semanas, no encontrándose causa anatómico/patológica del Óbito y determinándolo como idiopática.

Al examen físico se constata:

Especuloscopia: Cuello Central de característica normal, no leucorrea.

TV: Útero en anteversión móvil, de 6cm, de consistencia normal; anejos tactable de característica normal, no doloroso al tacto.

Complementarios:

UTS: Útero que mide 63,2mm x 47,3mm x 43,6mm. Endometrio trilaminar de 9.8 mm

Ovario Izquierdo: 25,1 mm x 21,6 mm

Ovario Derecho: 21,6 mm x 16,7 mm

Histeroscopia: Canal Endocervical normal, cavidad endometrial de característica normal, vascularizada, de superficie regular, no tumoración, ostium presente.

Exudados Vaginales:

Simple: Negativo

Cultivo: Negativo

Endocervical: Negativo

Test de clamidia: Negativo

Test de mycoplasma: Negativo

Test de ureoplasma: Negativo

Test de toxoplasma: Negativo

Estudio cromosómico: 46xx

PTG: Glicemia en ayuna: 5,6 mmol/l

Estudio hormonal:

Realizados 4<sup>o</sup> día de la menstruación

FSH: 5.26 pg/ml

LH: 4.48 mU/ml

Estradiol: 51,82 pg/ml

Prolactina: 151.4 mU/ml

TSH: 1,18 mUI/l

T3: 3.28 nmol/l

T4: 114.4 nmol/l

Progesterona: 16,40 ng/ml (realizado en el 21 día del ciclo)

Estudios Inmunológicos:

Anti-cardiolipina: Negativos

Anti-B2glicoproteína: Negativos

Anti-transglutaminasa: Negativos

ANA: Negativos

Anti-dsDNA: Negativos

ANCA: Negativos

Mutación Factor V Leiden: No presente

Mutación G20210A gen Protrombina: No presente

Mutación C677T MTHFR: Presente (heterocigótico)

Mutación A 1298C MTHFR: No presente

Homocisteína plasmática: Normal

Anticoagulante lúpico: Negativo

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Numerosos estudios consideran a la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad oclusiva arterial y venosa. En efecto, Fernández, et al. (1999), en un estudio realizado en 202 enfermos coronarios demostraron que el 26% de ellos presentaba hiperhomocisteinemia, aunque otro trabajo mostró que su intensidad no predijo fiablemente la gravedad de las lesiones coronarias encontradas.

Investigadores como Ray (1998); Menéndez & Fernández-Brito (1999); y Chen, et al. (1999), afirman que la hiperhomocisteinemia se debe a disfunción endotelial y anormal función plaquetaria.

Dicen además, que el aporte de complejo B y ácido fólico puede normalizar las concentraciones de homocisteína, habitualmente a las 4-6 semanas de iniciada la terapia, aunque no se conoce el impacto de este tratamiento sobre la mor-bimortalidad cardiovascular. Se conoce muy bien que las mutaciones en el gen de la MTHFR son una causa de Homocistinuria. El polimorfismo de la enzima (en el cual una sustitución del aminoácido valina por alanina), trae como consecuencia una disminución en la actividad enzimática de la MTHFR, y por ende una elevación de la homocisteína en sangre (Toth et al., 2018)

En ambos casos de mutaciones, ya sea de la cistationina b sintasa o de la MTHFR, los individuos afectados sufren de enfermedades vasculares pre- maturas y tromboembolismo (Van Niekerk, Siebert & Kruger, 2013). El mecanismo por el cual estas alteraciones contribuyen a la aterogénesis y a la trombogénesis es parcialmente comprendido. Se ha demostrado que se produce una descamación del endotelio vascular, activación del factor V, interferencia en la activación de la PC y de la expresión

de la trombomodulina, inhibición del activador tisular del plasminógeno, interferencia en la producción de óxido nítrico y prostaciclina, entre otros. En la hiperhomocisteinemia las manifestaciones de tromboembolismo venoso no difieren del resto de los síndromes trombofílicos. La manifestación clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda con la complicación de un tromboembolismo pulmonar o sin él (Baglin, et al., 2010).

Numerosos estudios consideran a la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad oclusiva arterial y venosa (Gabbe, et al., 2016) como Fernández y sus colaboradores demostraron que el 26% de los estudios realizados presentaba hiperhomocisteinemia.

Sin embargo, se sabe muy bien que las mutaciones en el gen de la MTHFR son una causa de Homocistinuria (Su, 2016). El polimorfismo de la enzima (en el cual una sustitución del aminoácido valina por alanina), trae como consecuencia una disminución en la actividad enzimática de la MTHFR, y por ende una elevación de la homocisteína en sangre.

Otros estudios han relacionado la presencia de alguna trombofilia hereditaria, a patologías del embarazo en cuya patogenia se ven implicados fenómenos vasculares trombóticos; es así como existen datos dispares, en relación a la asociación de las diferentes trombofilias hereditarias y el desarrollo de preeclampsia (PE), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), pérdida recurrente de embarazos y muerte fetal intrauterina (FMIU). A continuación, mencionaremos algunos de estos trabajos:

Kupferminc et al, compararon 110 mujeres que presentaron preeclampsia, RCIU, DPPNI, o FMIU con 110 mujeres con 1 o más embarazos exitosos. Se encontró la presencia de Factor V Leiden, mutación G20210A para gen de protrombina o mutación homocigota para MTHFR en 57 mujeres con complicaciones obstétricas (52%) y 19 mujeres en el grupo control (17%;  $p < 0,001$ ). Del 52% de mujeres con complicaciones obstétricas, un 22% eran homocigotas para mutación del gen de la MTHFR, un 20% portaban el factor V Leiden y un 10% poseían la mutación G20210A en gen de protrombina.

Kupfermic (2003), realizó investigaciones en 120 casos de preeclampsia severa y 101 controles, de las mujeres con PE, 18,3% portaban el factor V Leiden, comparado con el 3% de los controles ( $p < 0,001$ ), y las mujeres con factor V Leiden tuvieron mayor incidencia de síndrome de Hellp, no hubo diferencias en la prevalencia de mutación homocigota de MTHFR.

De Vries (1903), realizó un estudio en el cual se encontró hiperhomocisteinemia, de cualquier causa, en el 26% de los DPPNI, 11% de los RCIU y 38% de las mujeres con hijos de bajo peso al nacer. Otro estudio reveló que cerca del 30% de las pacientes estudiadas que presentaron un DPPNI portaban el factor V Leiden.

Cruz, et al. (2007), estudiaron 46 mujeres con PE y 34 mujeres con historia de pérdida fetal en el segundo y tercer trimestre. La prevalencia de RCPa y factor V Leiden, fue significativamente mayor en mujeres con PE (26,1%) y en mujeres con pérdida fetal (23%) que el grupo control (3,8%).

Un importante estudio europeo, The European prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT), analizó el riesgo de pérdida fetal en una cohorte de 571 mujeres con trombofilia hereditaria conocida. El estudio mostró un OR de 3,6 para FMIU mayores de 28 semanas y 1,3 para aborto. El OR varió según el tipo de déficit, este fue de 5,2 para déficit de antitrombina para déficit de proteína S para déficit de proteína C en mujeres con factor V Leiden.

## CONCLUSIONES

Es perceptible que en la práctica clínica, entre los factores hereditarios más evaluados que predisponen a la trombosis venosa son: deficiencias genéticas de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) y polimorfismos genéticos “de ganancia de función” (factor V de Leiden y mutación del gen de protrombina).

Los antecedentes teóricos de los autores que estudiaron la trombofilia hereditaria a lo largo de todos estos años, permitieron analizar, profundizar y sintetizar en conjunto con los factores que intervienen en la investigación desarrollada a partir de los resultados obtenidos de la patología de cuello uterino de la paciente muestreada como caso de estudio que aún se halla atendida en las consultas permanentes de Atención de Reproducción Asistida en el Hospital de Cienfuegos “Gustavo Aldereguía Lima” (Cuba).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baglin, T., Gray, E., Greaves, M., Hunt, B.J., Keeling, D., Machin, S., Mackie, I., Makris, M., Nokes, T., Perry, D., Tait, R.C., Walker, I., Watson, H., British Committee for Standards in Haematology (2010). Clinical guidelines for testing for hereditary thrombophilia. *Br J Haematol*, **149**(2), 209-220.

Chen, P., Poddar, R., Tipa, E. V., Dibello, P. M., Moravec, C. D., Robinson, K., Green, R., Kruger, W. D., Garrow, T. A., & Jacobsen, D. W. (1999). Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Advances in Enzyme Regulation*, **39**, 93-109.

Cruz Hernández, J., Hernández García, P. Yanes Quesada, M., & Isla Valdés, A. (2007). Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, **3**(24), 11-15.

Davenport, W. B., & Kutteh, W. H. (2014). *Obstet Gynecol Clin North Am*, **41**(1), 133-144.

De Vries, H. M. (1903). The Mutation Theory. Ed. Germa-  
na.

Fernández Miranda, C., Aranda, J. L., Gómez, G.P., Díaz Rubio, P., Estenoz, J., & Gómez de la Cámara, A. (1999). La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)*, **113**, 407-410.

Gabbe, S., Niebyl, J., Simpson, J., Landon, M., Galan, H., Jauniaux E., Driscoll, D., Berghella, V., & Grobman, W. (2016) *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*. Elsevier.

Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. (2016). Ley de trombofilia. *Hematología*, **20**, 53-69.

Kupfermic, A. (2003). Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, **29**(2), 185-193.

Mayo Foundation for Medical Education and Research. (1998). Factor V Leiden <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/factor-v-leiden/symptoms-causes/syc-20372423>

Menéndez Cabezas, A., & Fernández-Britto Rodríguez, J. E. (1999). Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, **18**(3), 155-168.

Ray, J. G. (1998). Meta-analysis of Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Venous Thromboembolic Disease. *Arch Intern Med*. **158**(19), 2101-2106.

Rodríguez, J. F., Escobales, N., Cruz, D., Banch, H., Rivera, C., & Altieri, P.I. (2001). Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Revista Española Cardiología*, **54**, 1411-1416.

Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., Zschocke, J. Rudnik-Schöneborn, S., Nawroth, F. Schleußner, E., Roggenhofer, N., Wischmann, T., Wolff, M., Von, Hancke, K., Otte, S., Von, Kuon, R., Feil, K., & Tempfer, C. (2018). Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **78**(4), 364-381.

Van Niekerk, E.C., Siebert, I., & Kruger, T.F. (2013). An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *SAJOG*, **19**(3), 61-65.