

# Nueva etiología de la trombosis venosa profunda: mutación G1277A del gen del inhibidor dependiente de la proteína Z

J.R. González-Porras<sup>b</sup>, M. Barbosa-Barros<sup>a</sup>, M.L. López<sup>b</sup>, I. Alberca-Silva<sup>b</sup>, F. Lozano<sup>a</sup>

## NUEVA ETIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: MUTACIÓN G1277A DEL GEN DEL INHIBIDOR DEPENDIENTE DE LA PROTEÍNA Z

**Resumen.** Introducción. La influencia genética en la trombosis venosa profunda es muy importante. Por tanto, la búsqueda de cualquier factor de riesgo genético que incremente el riesgo de aparición o recurrencia de una trombosis venosa profunda (TVP) es de gran relevancia. Ciertas investigaciones sugieren el papel anticoagulante del inhibidor dependiente de la proteína Z. Recientemente, nuestro grupo ha identificado un nuevo marcador genético que incrementa el riesgo de TVP, la mutación puntual en la posición 1277 de la región aminoterminal del inhibidor dependiente de la proteína Z (G1277A). Caso clínico. Varón de 36 años con antecedentes de TVP del miembro inferior izquierdo, que bajo tratamiento anticoagulante desarrolló a los cinco meses un nuevo episodio de TVP del miembro inferior derecho con embolismo pulmonar bilateral. A pesar de recibir un correcto tratamiento antitrombótico, la asociación de dos factores genéticos trombogénicos en nuestro paciente, el factor V de Leiden y la mutación G1277A del inhibidor dependiente de la proteína Z, originó una recidiva precoz de la TVP. Conclusión. La mutación G1277A del gen del inhibidor dependiente de la proteína Z puede constituir un marcador genético de riesgo de aparición o recurrencia de TVP. Su búsqueda, junto con la identificación del factor V de Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina, puede estar justificada. [ANGIOLOGÍA 2008; 60: 273-7]

**Palabras clave.** Anticoagulación. Inhibidor dependiente de la proteína Z. Proteína Z. Recurrencia trombótica. Trombofilia. Trombosis venosa profunda.

## Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) y sus secuelas constituyen uno de los problemas más importantes en nuestra sociedad. Por tanto, la identificación de

cualquier factor de riesgo que incremente la probabilidad de desarrollar una TVP es de gran relevancia. La importancia de los factores genéticos queda reflejada en la elevada presencia de un componente familiar en los casos de enfermedad trombótica. De tal modo, en los últimos años se ha observado un interés creciente en la definición de la influencia genética sobre la enfermedad trombótica para un mejor conocimiento de la fisiopatología y el desarrollo de estrategias terapéuticas y profilácticas.

Desde la descripción inicial en 1994 de la asociación del polimorfismo del factor V de Leiden y la TVP, [1] y posteriormente, en 1996, del polimorfismo G20210A del gen de la protrombina [2], son numerosos los trabajos que han analizado la relación

Aceptado tras revisión externa: 21.07.08.

<sup>a</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. <sup>b</sup> Servicio de Hematología. Unidad de Coagulación y Trombosis. Hospital Universitario de Salamanca. Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Dr. Francisco S. Lozano Sánchez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo San Vicente, s/n. E-37007 Salamanca. Fax: +34 923 294 558. E-mail: lozano@usal.es

Trabajo galardonado con el Primer Premio del Aula de Trombosis. Capítulo Español de Flebología. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular 2007.

© 2008, ANGIOLOGÍA

entre los polimorfismos de proteínas de la hemostasia con la enfermedad trombótica.

Recientemente, ciertos estudios sugieren el papel anticoagulante del inhibidor dependiente de la proteína Z (IPZ). El IPZ inhibe el factor Xa en presencia de su cofactor, la proteína Z (PZ). Varias investigaciones sugieren que los niveles disminuidos de PZ o del IPZ podrían incrementar el riesgo de aparición de trombosis, sobre todo cuando se suman a otros defectos trombofílicos [3]. Recientemente, nuestro grupo ha identificado un nuevo marcador genético trombofílico. Se trata de una mutación puntual en la región aminoterminal del IPZ, la sustitución de guanina por adenosina en la posición 1277 (G1277A). Este cambio origina la aparición de una mutación con error de sentido (mutación *missense*) que provoca la síntesis de una proteína anómala carente de función. Esta alteración puede incrementar unas tres veces la probabilidad de desarrollar una TVP [4]. Por tanto, la búsqueda de este tipo de alteración puede ser de gran interés en pacientes con TVP de localización inusual, trombosis de repetición o aparición en pacientes jóvenes. El caso que presentamos ilustra la recurrencia precoz de la TVP en un paciente portador de un doble defecto trombofílico, el factor V de Leiden y la mutación G1277A del gen del IPZ.

### Caso clínico

Varón de 36 años con antecedentes personales de síndrome de Down, que fue intervenido quirúrgicamente por litiasis biliar cinco años atrás. Cinco meses antes se le diagnosticó TVP en la extremidad izquierda, que se trató con enoxaparina en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas durante un mes y luego cada 24 horas, dosis que mantiene hasta el momento actual.

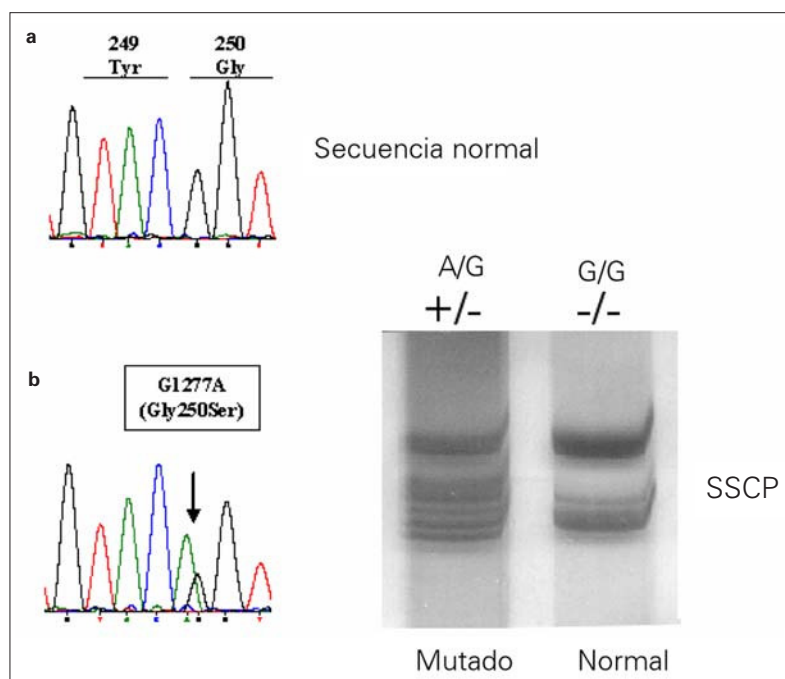
El paciente acudió al Servicio de Urgencias porque tres días antes había comenzado con tos intensa con escasa expectoración de coloración blanquecina y sibilancias nocturnas, sin fiebre ni rinorrea. Presen-

taba, además, una disnea progresiva, hasta hacerse de mínimos esfuerzos, sin ortopnea ni crisis de disnea paroxística nocturna. Junto con ella, refería la aparición de dolor e hinchazón en la extremidad inferior derecha.

A su llegada a urgencias se encontraba sudoroso, taquipneico y con disnea de mínimos esfuerzos que requirió la administración de oxígeno mediante gafas nasales a 4 L/min. La auscultación cardiorrespiratoria mostró la presencia de un soplo sistólico polifocal sin estertores respiratorios. Presentaba una extremidad inferior derecha tumefacta con dolor en la palpación, aumento de temperatura e impotencia funcional. El signo de Hommans fue positivo y los pulsos periféricos estaban conservados. El resto de la exploración fue normal. Entre los exámenes de laboratorio destacaba: pH: 7,5; pO<sub>2</sub>: 55 mmHg; PCO<sub>2</sub>: 26,6 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 19 mM/L; SaO<sub>2</sub>: 90,4%; Hb 15,4 g/dL; leucocitos:  $7,5 \times 10^9/L$ ; plaquetas:  $148 \times 10^9/L$ ; y dímero D: 6,5 µg/dL. El eco-Doppler en la extremidad inferior derecha reveló la existencia de una TVP en la vena femoral superficial y poplítea. La gammagrafía de ventilación-perfusión demostró la presencia de defectos de perfusión segmentarios en ambos pulmones (segmentos 4, 5 y 6 del pulmón izquierdo y segmento 6 del pulmón derecho). Se diagnosticó una TVP de la extremidad inferior derecha y tromboembolismo pulmonar bajo tratamiento con enoxaparina en dosis de 1 mg/kg cada 24 h. Se instauró un tratamiento con enoxaparina a 1 mg/kg cada 12 h durante 10 días y posteriormente se inició un tratamiento con acenocumarol para mantener el cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3.

El paciente evolucionó favorablemente tras el tratamiento anticoagulante, con resolución de la insuficiencia respiratoria y de la trombosis. En revisiones posteriores el paciente permaneció asintomático.

El estudio de trombofilia demostró la presencia de un doble defecto genético trombofílico: el factor V de Leiden y la mutación G1277A del gen del IPZ (Figura).



**Figura.** Detección de la mutación G1277A del gen del inhibidor dependiente de la proteína Z mediante análisis por polimorfismo conformacional de banda simple (SSCP): a) Alelo normal; b) Alelo mutado.

## Discusión

La enfermedad trombótica se considerada una enfermedad multifactorial (resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales). El efecto sumatorio de múltiples genes, cada uno de ellos con un efecto variable que depende del ambiente, determinará en cada individuo el grado de susceptibilidad a padecer un episodio trombótico. El momento de aparición de la trombosis dependerá de la exposición del individuo a un eventual factor de riesgo ambiental, conocido (cirugía mayor, embarazo, etc.) o no, que interactuará con los factores de riesgo hereditarios con la consiguiente activación de la coagulación [5].

El número de polimorfismos genéticos protrombóticos descritos en los últimos años ha ido creciendo de forma exponencial. La mayoría son intrascendentes, ya que se localizan en regiones del gen que no afectan a su función o a la de la proteína que codifica

(intrones). Sin embargo, otros se localizan en las regiones reguladoras o codificantes de los genes, por lo que afectan a los procesos de transcripción, a la estabilidad del ARN o a la traducción, estabilidad y función de la proteína.

Desde la descripción inicial de Bertina et al [1] en 1994 de la asociación del polimorfismo del factor V de Leiden con la TVP y, posteriormente, en 1996, del polimorfismo G20210A del gen de la protrombina [2], son numerosos los trabajos que relacionan diferentes polimorfismos de proteínas de la hemostasia con la enfermedad trombótica, en muchos casos con resultados dispares o controvertidos. La tabla resume los principales marcadores protrombóticos reconocidos.

La PZ es un miembro del sistema de coagulación conocido desde hace varios años pero cuya función se ha dilucidado más recientemente [6]. Es una glicoproteína plasmática de 62 kDa dependiente de la vitamina K que actúa como cofactor de la inactivación del factor Xa por el IPZ. Junto con la antitrombina y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, desempeña una función crucial en el control de los niveles del factor Xa. El IPZ es una proteína de 72 kDa que pertenece a la superfamilia de serpinas de inhibidores de proteasas y que contiene un residuo de tirosina en su sitio reactivo. La PZ circula formando un complejo con el IPZ. Este inhibidor es capaz de inhibir el Xa en presencia de fosfolípidos y calcio, pero la velocidad de esta inhibición se incrementa hasta 1.000 veces en presencia de la PZ [7]. Algunos estudios recientes han demostrado que la deficiencia de la PZ influye sobre el fenotipo protrombótico tanto en modelos animales como en pacientes con factor V de Leiden [8].

Varias investigaciones han sugerido que los niveles disminuidos de la PZ o del IPZ podrían ser trombofílicos e incrementar el riesgo de aparición de trombosis, sobre todo cuando se suman a otros defectos trombofílicos.

Recientemente, nuestro grupo ha identificado un nuevo un nuevo marcador genético trombofílico, una mutación puntual en la región aminoterminal del IPZ, la sustitución de guanine por adenosina en la posición 1277 (G1277A), que origina la aparición de una mutación misense que provoca la síntesis de una proteína anómala carente de función.

La presencia del factor V de Leiden aislada de forma heterocigota no se relaciona *per se* con un incremento de la recurrencia de trombosis venosa y es necesaria la presencia en estado homocigoto o un doble defecto trombofílico para justificar una anticoa-

**Tabla.** Prevalencias de los diferentes estados de hipercoagulabilidad.

Marcador de hipercoagulabilidad	Población general (%)	Pacientes con trombosis venosa profunda (%)
Factor V de Leiden	3-7	20
Protrombina G20210A	1-3	6
Déficit de antitrombina	0,02	1
Déficit de proteína C	0,2-0,4	3
Déficit de proteína S	0	1-2
Hiperhomocisteinemia	5-10	10-25
Anticuerpos antifosfolípidicos	0-7	5-15
Niveles elevados del factor VIII	6-8	10-15

gulación indefinida [9]. En nuestro paciente, a pesar de recibir un correcto tratamiento antitrombótico, la asociación de dos factores genéticos trombogénicos (factor V de Leiden y la mutación G1272A del IPZ) originó un nuevo episodio de TVP.

## Bibliografía

- Bertina RM, Koeleman BP, 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: 64-7.
- 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: 3698-703.
- Koren-Michowitz M, Rahimi-Levene N, Volcheck Y, Garach-Jehoshua O, Kornberg A. Protein Z and its role in venous and arterial thrombosis. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 53-5.
- Corral J, González-Conejero R, Soria JM, González-Porras JR, Pérez-Ceballos E, Lecumberri R, et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood* 2006; 108: 177-83.
- Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-9.
- Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8-13.
- Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr. Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent protease inhibitor. *Thromb Haemost* 2001; 85: 655-60.
- Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiehler R, Lasky N, Ginsburg D, et al. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6734-8.
- González-Porras JR, García-Sanz R, Alberca I, López ML, Balanzategui A, Gutiérrez O, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 23-8.

A NOVEL AETIOLOGY OF DEEP VEIN THROMBOSIS:  
THE G1277A MUTATION OF THE PROTEIN Z-DEPENDENT INHIBITOR GENE

**Summary.** Introduction. Genetics exerts a very important influence on deep vein thrombosis. Therefore, the search for any genetic risk factor that may increase the risk of deep vein thrombosis (DVT) appearing or recurring is especially relevant. Some research points to the anticoagulating role of the protein Z-dependent inhibitor. Our group recently identified a novel genetic marker that increases the risk of DVT, the isolated mutation in position 1277 of the amino-terminal area of the protein Z-dependent inhibitor (G1277A). Case report. A 36-year-old male with a history of DVT in the left lower limb who developed a new episode of DVT in the right lower limb with bilateral pulmonary embolism five months after beginning treatment with anticoagulants. Although the antithrombotic treatment was appropriate, the association of two thrombogenic genetic factors in our patient, factor V Leiden and the G1277A mutation of the protein Z-dependent inhibitor, early recurrence of the DVT occurred. Conclusions. The G1277A mutation of the protein Z-dependent inhibitor gene may constitute a genetic marker for the risk of the appearance or recurrence of DVT. Searching for it, together with a positive identification of factor V Leiden and the G1277A mutation in the prothrombin gene, may well be justified. [ANGIOLOGÍA 2008; 60: 273-7]

**Key words.** Anticoagulation. Deep vein thrombosis. Protein Z. Protein Z-dependent inhibitor. Thrombophilia. Thrombotic recurrence.