

## Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR

### Hyperhomocysteinemia thrombophilia secondary to MTHFR gene mutation.

Diana Carolina Hennessey-Calderón,<sup>1</sup> Natalia Remolina-Murillo,<sup>1</sup> Daniel Alejandro Queremel-Milani<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La formación de un coágulo dentro del lumen de cualquier vaso sanguíneo (arterial o venoso) se conoce como trombosis. Los principales factores descritos en la aparición de trombosis son hipercoagulabilidad, estasis sanguínea y daño endotelial (tríada de Virchow). Sin embargo, la enfermedad trombótica es de origen multifactorial, por lo que se requiere un análisis exhaustivo para obtener el diagnóstico y tratamiento adecuados.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 79 años que padeció necrosis progresiva de tres dedos del pie izquierdo, sin evidencia de cualquier otro daño vascular significativo previo o concomitante, que, por su desarrollo clínico, fue un desafío diagnóstico y requirió intervención multidisciplinaria. Se encontró un cuadro de hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad trombótica arterial y venosa y la hiperhomocisteinemia tiene múltiples causas, en esta última los determinantes no genéticos actúan principalmente alterando las concentraciones sanguíneas de vitaminas del complejo B.

**PALABRAS CLAVE:** Hiperhomocisteinemia; trombosis; trombofilia; mutación del gen MTHFR.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The formation of a clot within the lumen of any blood vessel (arterial or venous) is known as thrombosis. The main factors described in the development of thrombosis are hypercoagulability, blood stasis and endothelial injury (Virchow's triad). Nonetheless, the etiology of thrombotic disease is multifactorial, which requires a thorough analysis to obtain the appropriate diagnosis and treatment.

**CLINICAL CASE:** A 79-year-old female patient who developed progressive necrosis from the toes of the left foot, without evidence of any significant other previous or concomitant vascular damage, which, due to its clinical development, was a diagnostic challenge and required multidisciplinary intervention. Finding a hyperhomocysteinemia secondary to a MTHFR gene mutation.

**CONCLUSIONS:** Arterial and venous thrombotic disease and hyperhomocysteinemia have multiple causes, in the latter, non-genetic determinants act mainly by altering blood concentrations of B complex vitamins.

**KEYWORDS:** Hyperhomocysteinemia; Thrombosis; Thrombophilia; MTHFR gene mutation.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad El Bosque, Bogotá, DC, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de los Andes, Bogotá, DC, Colombia.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Diana Carolina Hennessey  
carohen13@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Hennessey-Calderón DC, Remolina-Murillo N, Queremel-Milani DA. Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 56-61. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.4956](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4956)

## ANTECEDENTES

El término trombofilia se refiere a un trastorno del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis,<sup>1</sup> lo que puede evidenciarse en el momento en que ocurre algún evento de tromboembolismo espontáneo sin causa aparente o que no se correlaciona con la severidad del estímulo y puede encontrarse en el territorio venoso e, infrecuentemente, en el arterial.<sup>1</sup> La enfermedad trombótica es de origen multifactorial: puede ser por uno o varios factores que se complementan (genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas).<sup>2</sup> Comunicamos el caso de una paciente que al parecer tenía la mutación del gen MTHFR, lo que la predisponía a eventos trombóticos y esta trombofilia es muy rara, por lo que se decidió comunicar su caso.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 79 años de edad que ingresó por un cuadro clínico de evolución de 30 días aproximadamente, consistente en dolor de intensidad 8/10, cianosis, frialdad, palidez distal en el segundo, tercer y cuarto orfejos del pie izquierdo (**Figura 1**). Entre sus antecedentes patológicos destacaron hipertensión arterial e hipotiroidismo; recibía nifedipino y atorvastatina. En la hospitalización la coloración de los orfejos se fue tornando negra sin causa aparente (**Figura 2**); el ultrasonido Doppler de los miembros inferiores no mostró evidencia de trombosis venosa profunda, el Doppler de vasos arteriales de miembros inferiores no mostró estenosis, solo leves cambios de ateromatosis; para descartar otras causas se le hizo ecocardiograma transtorácico con función sistólica global normal (FE: 55%), sin trombos, sin vegetaciones, la angioTAC de tórax no mostró evidencia de infarto o tromboembolismo pulmonar, por lo que se descartó posible embolización.



**Figura 1.** Imagen de la paciente al inicio del cuadro con palidez y cianosis en el segundo, tercer y cuarto orfejos del pie izquierdo.

La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía vascular donde, debido a la progresión y necrosis de los orfejos, principalmente del segundo y tercero, se sugirió amputación, misma que realizó el servicio de Ortopedia sin ninguna complicación, con adecuada perfusión del muñón, lo que previno extensión de la amputación.

Posteriormente el servicio de Reumatología realizó capilaroscopia con resultado inespecífico, por lo que se solicitó perfil autoinmunitario extenso para estudios de la necrosis; para descartar enfermedad autoinmunitaria se tomaron anas, anas, scl70, ancas, crioglobulinas, factor reumatoide, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína, IgG e IgM, anticardiolipina IgG e IgM, todos fueron negativos; se solicitó perfil infeccioso con VIH, hepatitis B y C, que fueron negativos, por lo que se decidió solicitar valoración por el servicio



**Figura 2.** Imagen de la paciente con tejido necrótico en el segundo y tercer orjeos del pie izquierdo.

de Hematología donde se iniciaron estudios de trombofilia con evidencia de déficit de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y concentraciones elevadas de homocisteína (104.52), debido a la sospecha de hiperhomocisteinemia como síndrome paraneoplásico se decidió complementar con antígenos de CA15-3, 19-9, 125, que fueron negativos; posteriormente se complementaron estudios con mamografía (Birads 1) y resonancia de abdomen sin hallazgos relevantes; se revisaron las biopsias de las amputaciones con evidencia de inflamación sin otros hallazgos relevantes. El servicio de Hematología solicitó estudio genético para trombofilia con mutación de protrombina negativa, pero mutación positiva para la variante c.677C>T - A222V del gen MTHFR genotipo heterocigoto. Por lo anterior se prescribió tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular para prevenir posteriores eventos.

#### Consideraciones éticas

Este proyecto se basó en los principios éticos: respeto por la persona, justicia y beneficencia.

Según la resolución de 8430 de 1993, este proyecto de investigación se clasifica como una investigación sin riesgo puesto que es un estudio donde se usan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizan intervenciones o modificaciones intencionadas en ningún ámbito que pongan en riesgo al paciente que participa en el estudio. Asimismo, se garantizó absoluto anonimato y confidencialidad de la información que hay en la historia clínica y se aseguró la protección de los registros de las mismas considerando que ninguna persona ajena a los investigadores tuvieron acceso a la historia clínica. Adicionalmente, en el artículo no se nombra ningún detalle personal de la persona y se mantiene el total anonimato de la misma.

#### DISCUSIÓN

La enfermedad trombótica es de origen multifactorial; puede ser por uno o varios factores que se complementan (genéticos, ambientales y de afecciones adquiridas),<sup>2</sup> siempre debe tenerse en cuenta que hay diferentes enfermedades que aumentan el riesgo de estos eventos, como: neoplasias, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunitarias, entre otras y, a la vez, medicamentos que también pueden aumentar este riesgo, como: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia y anticonceptivos, entre otros. También existen situaciones como traumas (accidentes o traumatismos), cirugías, viajes prolongados, que pueden ser causa de trombosis.<sup>3</sup>

En el grupo de las trombofilias las trombosis venosas profundas tienen una prevalencia del 2.8 al 7.9% que aumenta al 30-50% en las pacientes embarazadas.<sup>4</sup> Entre las trombosis hereditarias están las que son generadas por pérdida de la función con prevalencia entre 1-3/100,000 anualmente, en este grupo se encuentra la defi-

ciencia de la antitrombina, que es una afección bastante rara con prevalencia de 1/2000 por año; la deficiencia de proteína C que ocurre entre el 0.14 y el 0.5% de la población general y el déficit de proteína S entre el 0.01 y el 1%.<sup>4</sup>

El otro grupo de trombofilias hereditarias son las relacionadas con la ganancia de función, entre las que están la presencia del factor V Leiden que tiene prevalencia del 2 a 7% de la población general y es la mutación más común, en el estado homocigoto se encuentra en 1/2500 hasta 1/100,000; en cambio, el heterocigoto representa del 0.1 al 0.3% y la mutación del gen de la protrombina, por su parte, afecta al 1-6% de la población general. Se promedia que del 5 al 7% de la población general tiene hiperhomocisteinemia en rangos leves, pero no hay datos claros de la prevalencia de este tipo de trombofilia hereditaria.<sup>5</sup>

Desde 1969, McCully demostró que la aterosclerosis prematura y la trombosis arterial se relacionan con hiperhomocisteinemia, también se han realizado diversos estudios que evidencian que las concentraciones mayores de 22  $\mu\text{mol/L}$  de homocisteína en sangre aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda.<sup>6</sup> De igual forma, la concentración de homocisteína en sangre se ha estudiado como factor de riesgo de otras enfermedades no cardiovasculares, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.<sup>7</sup>

La homocisteína es un aminoácido intermedio que contiene un grupo sulfhidrilo que proviene de la metilación de la metionina,<sup>8</sup> inicialmente descubierta en cálculos renales por Vincent du Vigneaud en 1933;<sup>9</sup> la hiperhomocisteinemia se produce cuando aumentan las cantidades del aminoácido y se acumulan en la sangre, debido al deterioro del metabolismo intracelular de la homocisteína.<sup>10</sup> La homocisteína es metabolizada por el cuerpo en dos posibles vías:

la transulfuración y la remetilación. La transulfuración de homocisteína produce cisteína y la reacción es catalizada por cistationina- $\beta$ -sintasa, durante este proceso requiere como cofactor al fosfato de piridoxal (vitamina B<sub>6</sub>), la otra vía de la remetilación de homocisteína produce la metionina, esta reacción se cataliza por la metionina sintasa o por la betaína-homocisteína metiltransferasa y la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), es el precursor de la metilcobalamina, que es el cofactor de la metionina sintasa.<sup>10</sup>

Los aumentos en la concentración de homocisteína en plasma pueden ocurrir debido a defectos genéticos en las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, así como debido a deficiencias nutricionales en los cofactores (vitaminas), o a otros factores que incluyen algunas afecciones crónicas y el consumo de medicamentos.<sup>11</sup>

La forma más común de hiperhomocisteinemia genética es el resultado de la producción de una variante termolábil de tetrahidrofolato reductasa de metileno (MTHFR) con actividad enzimática reducida (mutación T) donde el gen de esta variante sustituye una alanina por valina (en el aminoácido 677).<sup>12</sup> Durante el metabolismo se requiere una transferencia de un grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato a homocisteína por MTHFR. Por esta razón, se ha propuesto que las alteraciones metabólicas en la actividad de la enzima podrían conducir a la acumulación total de la homocisteína.<sup>13</sup>

En condiciones de consumo deficiente de folato, los sujetos homocigotos para esta mutación (genotipo TT) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de homocisteína en un 50%.<sup>14</sup>

Estas concentraciones elevadas de homocisteína aumentan la producción de trombina, estimulando la actividad de los factores XII y V e inhibiendo la expresión de trombomodulina,<sup>15</sup>

generando un estado procoagulante; además que se relaciona con la producción de daño vascular, debido al engrosamiento de la íntima, ruptura de la lámina elástica e hipertrofia del músculo liso.<sup>9</sup>

Las mediciones de homocisteína sanguínea son más fiables después del ayuno; los rangos normales comprenden desde 5 a 15  $\mu\text{M}$ , las concentraciones moderadamente elevadas son entre 15 y 30  $\mu\text{M}$ , concentraciones intermedias o moderadamente altas van de 31 a 100  $\mu\text{M}$  y concentraciones severas son las mayores de 100  $\mu\text{M}$ . Usualmente, la hiperhomocisteinemia intermedia o severa solo ocurre en casos de defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína o insuficiencia renal.<sup>16</sup>

Debido a que la hiperhomocisteinemia es un factor predisponente de trombosis venosa y arterial, diversos centros de salud tienen en cuenta su medición como estudio de trombofilia y el riesgo de recurrencia de trombosis, pero también existen controversias, por lo que se han realizado diversos estudios observacionales como el estudio Mega realizado con 2210 pacientes, de 18 a 70 años que tuvieron un episodio de trombosis en los Países Bajos entre marzo de 1999 y agosto de 2004; en ese tiempo se les realizó seguimiento para verificar las recurrencias y las relaciones con las concentraciones de homocisteína, cisteína y metionina; se concluyó que no hay relación, por lo que no tiene fundamento realizar el seguimiento después del primer episodio de trombosis venosa.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad trombótica arterial y venosa y la hiperhomocisteinemia tiene múltiples causas, en esta última los determinantes no genéticos actúan principalmente alterando las concentraciones sanguíneas de vitaminas del complejo B implicadas como cofactores en la vía metabólica

homocisteína; las variables genéticas pueden ocasionar hiperhomocisteinemia leve a grave al afectar la actividad de enzimas implicadas directa o indirectamente en el metabolismo de este aminoácido,<sup>18</sup> esto se vio reflejado en nuestra paciente que tuvo un evento isquémico que se consideró secundario a hiperhomocisteinemia por causas nutricionales y genéticas debido a la mutación positiva de MTHFR.

## REFERENCIAS

1. Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, et al. Trombofilias. Sociedad Argentina de Hematología.
2. Rubio B, Salazar M, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. 2012; Vol. VII, número 1: 16-20.
3. Stevens SM, Woller SC, Bauer K, Kasthuri R, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 154-164. doi. 10.1007/s11239-015-1316-1.
4. Noroña C. Trombofilias hereditarias. *Rev Cient Cienc Méd* 2015; 18 (1): 43-49.
5. Khan S, Dickerman J. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J* 2006, 4: 15. doi. 10.1186/1477-9560-4-15.
6. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos G, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762. doi. 10.1056/NEJM199603213341203.
7. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr* 2019; 6. doi. 10.3389/fnut.2019.00049.
8. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AdJ, Núñez-Martínez ME, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029618780344. doi. 10.1177/1076029618780344.
9. Kumar A, Palfrey H, Pathak R, Kadowitz P, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab* 2017; 14: 78. doi. 10.1186/s12986-017-0233-z.
10. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
11. Roddis J. Managing hereditary thrombophilia. *Nurs Times* 2011; 107 (14): 15-7.
12. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48 (3): 536-45.

13. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas Adj, Núñez-Martínez ME, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029618780344. doi. 10.1177/1076029618780344.
14. Undas A, Brożek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94 (11): 907-915. doi. 10.1160/TH05-05-0313.
15. Soto E. Síndrome trombofílico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2005; 72 (573): 167-170.
16. Handy D, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis: Diagnosis and treatment. *Curr Atheros Rep* 2003; 5 (4): 276-283. doi. 10.1007/s11883-003-0050-x.
17. Hensen ADO, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, et al. Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br J Haematol* 2019; 187 (2): 219-226. doi. 10.1111/bjh.16075.
18. Castro R, Rivera I, Blom H, Jakobs C, et al. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (1): 3-20. doi. 10.1007/s10545-006-0106-5.