



Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas

Israel Parra Ortega,* Guillermo Ruiz Argüelles*,**

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de las plaquetas pegajosas provoca trastornos en la agregación de las plaquetas. Tiene tendencia a ocasionar fenómenos trombóticos arteriales y venosos, y es causa frecuente de trombofilia.

Objetivo: describir los resultados de la investigación realizada a 18 pacientes trombofílicos que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Esta enfermedad se distingue por el síndrome de las plaquetas pegajosas.

Material y métodos: se investigaron 18 pacientes con estado de trombofilia (síndrome de plaquetas pegajosas). Se estudiaron otros marcadores clínicos de trombofilia, como: fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, proteína C y S de la coagulación, antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares, fibrinógeno, mutación Leiden del factor V, haplotipo HR2 del gen del factor V y la mutación 667 C>T en MTHFR.

Resultados: los 18 pacientes se dividieron en síndrome de las plaquetas pegajosas tipo I (39%), tipo II (33%) y tipo III (28%). En cinco (24%) pacientes no se encontró otro marcador de trombofilia relacionado y en 13 (76%) se encontraron de dos a cuatro anomalidades. Se identificaron nueve (50%) individuos con la mutación 667 C>T en MTHFR, seis heterocigotos y tres homocigotos. Tres (17%) tuvieron la mutación Leiden del gen del factor V, todos heterocigotos. Tres (17%) tuvieron hiperfibrinogenemia, dos (11%) anticuerpos antinucleares y dos (11%) anticuerpos antifosfolípidos. No se encontraron anomalías en la investigación del fenotipo de resistencia a: la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V.

Conclusiones: el síndrome de las plaquetas pegajosas es una causa común de trombofilia que suele ignorarse. Provoca aproximadamente 20% de las trombosis arteriales y 13% de las trombosis venosas que se producen inexplicablemente. Al hacer más estudios a pacientes trombofílicos, es mayor la posibilidad de encontrar alteraciones relacionadas con eventos vaso-oclusivos.

Palabras clave: trombofilia multifactorial, síndrome de las plaquetas pegajosas.

ABSTRACT

Background: The sticky platelet syndrome is an inherited thrombophilic condition stemming from platelet hyperaggregability.

Objective: To describe the research results of 18 thrombophilic patients who assisted to the Hematology and Internal Medicine Center of Puebla because of having a thrombophilia state, characterized by "adhesive platelets syndrome".

Material and methods: Eighteen individuals with the sticky platelet syndrome were prospectively identified in the Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. In addition to the studies looking for the sticky platelet syndrome, other laboratory markers of thrombophilia were also studied. The activated protein C resistance phenotype, coagulation protein C activity and antigen, coagulation protein S, antithrombin III, plasminogen, tissue-type plasminogen activator activity, plasminogen activator inhibitor activity, plasminogen activator inhibitor type 1, IgG and IgM isotypes of anti-phospholipid antibodies, homocysteine levels, the factor V gene Leiden, Cambridge, Hong Kong and Liverpool mutations, the 667 C>T mutation in the 5,10-methylen-tetrahydrofolate-reductase (MTHFR) and the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene.

Results: Of the 18 patients with sticky platelet syndrome, the variant was found to be: Type I (39%), type II (33%) and type III (28%). In 5 individuals (24%), no other marker of thrombophilia was found, whereas in 76%, additional thrombophilic markers were identified; In 9 patients (50%), the mutation 667 C>T in MTHFR was found, (6 heterozygous and 3 homozygous), in 3 patients (17%), the factor V Leiden mutation was found, in 3 (17%) there was also hyperfibrinogenemia, in 2 (11%) antinuclear antibodies and in 2 (11%) anti-phospholipid antibodies.,

Conclusions: The sticky platelet syndrome is a common but unknown cause of thrombophilia, it is responsible for approximately 20% of arterial thrombotic events and 13% of the venous thrombotic events. Most cases of the sticky platelet syndrome are associated with the presence of other either inherited or acquired thrombophilic conditions. The results are consonant with the idea that most cases of thrombophilia in Mexico are multifactorial.

Key words: multifactorial thrombophilia, adhesive platelets syndrome.

* Laboratorios Clínicos de Puebla.

** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, CP 72530, Puebla, Puebla, México. Tel.: (01-222)

243 8100. E-mail: gruiz1@clinicaruiz.com

Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En 1983, Holliday y Mammen describieron al síndrome de las plaquetas pegajosas como un conjunto de síntomas relacionados con infarto cerebral en adultos jóvenes, el cual causa trastornos en la agregación de las plaquetas, que se distinguen por incremento anormal de la plaqueta y, en consecuencia, tendencia a ocasionar eventos trombóticos arteriales y venosos.^{1,2} En 1985 su prevalencia motivó su reconocimiento en las publicaciones médicas.^{1,3,4} En 1986, Melvyn y Mammen presentaron un estudio de 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales. Encontraron hiperagregación plaquetaria en pruebas realizadas con adenosindifosfato y epinefrina que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).² En 1995, Mammen publicó su experiencia de diez años en el estudio del síndrome de las plaquetas pegajosas en más de 200 pacientes (entre cinco y 45 años de edad), quienes tenían trombosis principalmente arteriales y venosas, sin factores relacionados. Todos tenían hiperagregación con adenosindifosfato y epinefrina.⁶ El síndrome de las plaquetas pegajosas es responsable de aproximadamente 20% de las trombosis arteriales y del 13% de las trombosis venosas cuyas causas son inexplicables.^{7,8} Se describieron tres variantes del síndrome de las plaquetas pegajosas de acuerdo con los resultados en las pruebas de agregación plaquetaria: tipo I, II y III. El tipo I es la hiperagregación con epinefrina y adenosindifosfato, el tipo II la hiperagregación únicamente con epinefrina y el tipo III la hiperagregación sólo con adenosindifosfato.¹⁻⁷ Las pruebas de agregación con epinefrina se realizan con concentraciones de 11, 1.1 y 0.55 um. Las de adenosindifosfato fueron de 2.34, 1.17 y 0.58 um.

En los últimos años, Ruiz Argüelles y sus colaboradores se interesaron en analizar las características del sistema hemostático de los mestizos mexicanos con trombofilia.⁹⁻¹⁴ En la República Mexicana se encontró, en individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria, que 60% tenían síndrome de las plaquetas pegajosas relacionado o no con otras enfermedades trombofílicas.¹¹ Esto significa que en México el síndrome de las plaquetas pegajosas es la enfermedad de trombofilia heredada más frecuente, que supera a: la deficiencia de proteínas C y S de coagulación, la deficiencia de antitrombina III, la resis-

tencia a la proteína C reactiva, la mutación tipo Leiden del gen del factor V y la mutación 20210 del gen de la protrombina.⁹⁻¹⁴ Se describen los resultados de la investigación a 18 pacientes que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla por estado de trombofilia, que se distingue por el síndrome de las plaquetas pegajosas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 18 pacientes, 14 del sexo femenino y cuatro del masculino, con edad de 24 a 80 años, que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla por hipercoagulación (síndrome de las plaquetas pegajosas).

Métodos analíticos

La investigación a los 18 pacientes comprendió: plaquetas pegajosas, fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, proteína C y S de la coagulación, antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos antinucleares, fibrinógeno, mutación Leiden del factor V, haplotipo HR2 del gen del factor V y mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa.

Metodología analítica

El método que se utilizó para determinar el síndrome de las plaquetas pegajosas fue el de Mammen.³ La agregación plaquetaria se realizó en un agregómetro (Chrono Log Corporation, Havertown, PA EUA) mediante la técnica de Born y Cross.¹⁵ Las variantes del síndrome de las plaquetas pegajosas se definen de acuerdo con los resultados: el tipo I se caracteriza por hiperagregación con adenosindifosfato y epinefrina, el tipo II con hiperagregación plaquetaria sólo con epinefrina y el tipo III por hiperagregación plaquetaria sólo con adenosindifosfato.

El fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y los anticuerpos antifosfolípidos se investigaron con las técnicas descritas.⁹⁻¹⁴ Los anticuerpos antinucleares se realizaron con la técnica de inmunofluorescencia indirecta. La cuantificación del fibrinógeno se realizó con el método de coagulometría.

La mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) se analizó por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en combinación con el polimorfismo del tamaño de fragmentos de restricción. Se usaron dos iniciadores del exon 10 del factor V de acuerdo con Zöller y Dahlbäck.¹⁶ El producto de amplificación obtenido se expuso a digestión con la enzima Mn1 I, y el patrón producido se analizó en gel de poliacrilamida al 4.5%.

Para determinar el haplotipo HR2 del factor V se amplificó el exon 13 con dos iniciadores, según Lunghe y sus colaboradores.¹⁷ Posteriormente se expuso a digestión con Rsa I y, mediante un corrimiento electroforetico se identificaron los diferentes genotipos R1/R1, R1/R2 y R2/R2.

La mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa se detectó según lo expuesto por Kluijtmans y sus colaboradores.¹⁸ Para determinar el genotipo, la ampliación se expuso a digestión con la enzima Hinfl.

RESULTADOS

De acuerdo con el patrón de agregación obtenido, los 18 pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas se dividieron en: tipo I (39%), tipo II (33%) y tipo III (28%). En cinco (24%) pacientes no se encontró otro marcador de trombofilia relacionado. En 13 (76%) de los 18 pacientes había de dos a cuatro anormalidades. Se identificaron nueve (50%) portadores de la mutación 667 C>T en la 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa, 6 heterocigotos y 3 homocigotos. Tres (17%) tenían la

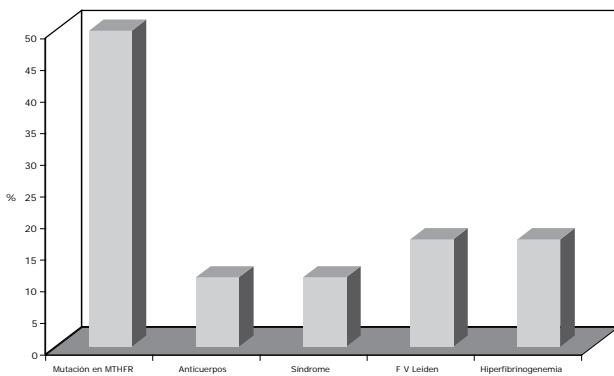


Figura 1. Padecimientos concomitantes con el síndrome de plaquetas pegajosas.

mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) todos heterocigotos, tres (17%) hiperfibrinogenemia, dos (11%) anticuerpos antinucleares y dos (11%) anticuerpos antifosfolípidos (figura 1). En la investigación del fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva no se encontraron anormalidades en: las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V.

Se registraron 21 eventos trombóticos en los 18 pacientes: 17 (81%) venosos y cuatro (19%) arteriales. En las extremidades predominaron los venosos: en las inferiores fueron 10 (59%), en la región abdominal cuatro (23.5%), en la región torácica dos (11.6%) y en la región cefálica uno (5.8%) (figura 2). La mayor parte de los eventos arteriales ocurrieron: tres en la región cefálica (75%) y uno (25%) en la torácica (figura 3). Ocurrieron cinco abortos: en dos pacientes dos en cada una y en otra sólo uno.

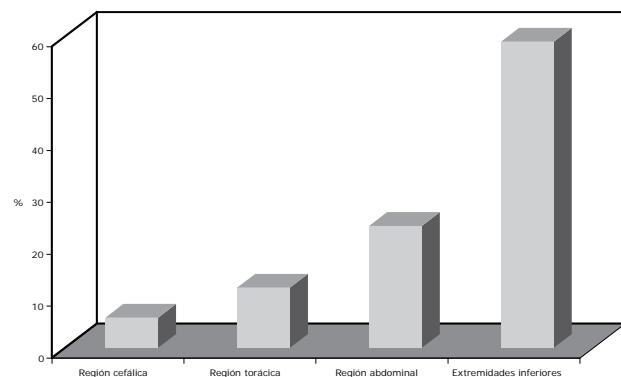


Figura 2. Ubicación de los eventos trombóticos venosos en los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.

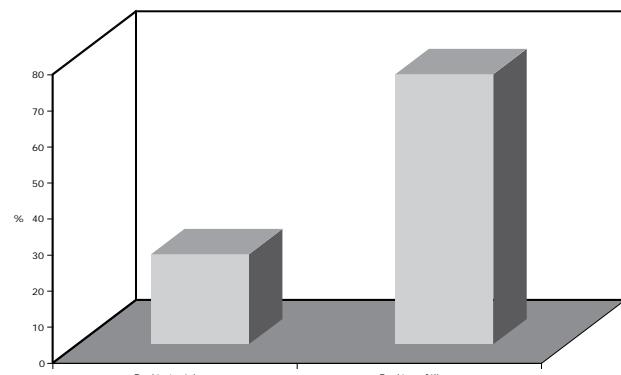


Figura 3. Ubicación de los eventos trombóticos arteriales en los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.

DISCUSIÓN

El síndrome de las plaquetas pegajosas sólo puede determinarse con las pruebas de agregación plaquetaria, y se investiga cuando el paciente tuvo un evento vaso-oclusivo. Es evidente que en los estudios de los pacientes mestizos mexicanos hay avances en la comprensión de la trombofilia. En este caso, el mayor porcentaje de datos de laboratorio de los pacientes con síndrome de las plaquetas pegajosas es la mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (50%), que en reportes previos se describió su alta frecuencia en mestizos mexicanos.⁹⁻¹⁴ La mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) se relaciona con un porcentaje menor (17%), como lo reportado en este trabajo;⁹ sin embargo, no deja de ser causa común de trombosis. En investigaciones anteriores, otras pruebas en busca de marcadores trombóticos no tuvieron resultados alterados,^{13,14} como: la investigación del fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V. Se mencionó que en pacientes mestizos mexicanos la prevalencia de estos datos es mínima, lo que se comprobó una vez más en este estudio. Estos datos apoyan el modelo propuesto por Schafer.¹⁹ Probablemente todos los eventos trombóticos tienen predisposición genética heredada y, dependiendo del número de mutaciones o polimorfismo en los genes, un evento trombogénico ocasiona trombosis de grado leve a grave. Entre más estudios se realicen a los pacientes con estados trombofilicos, mayor es la probabilidad de encontrar alguna alteración relacionada con eventos vaso-oclusivos. En la descripción de estos 18 pacientes mestizos mexicanos, 76% tuvo más de un marcador de trombofilia; no obstante, en el futuro se podrá identificar mayor número de marcadores trombofilicos y comprender aún más los episodios trombóticos.

REFERENCIAS

1. Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, Laughlin WR. Sticky platelet syndrome: A case report and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:280-4.
2. Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J, Buday J, Barnhart M. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation 1983; Phoenix, AZ. Abstracts.
3. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:361-5.
4. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ, López Martínez B. El "síndrome de las plaquetas pegajosas" una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002;54:394-6.
5. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, et al. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986;57:657-60.
6. Mammen EF. Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:66-72.
7. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:77-81.
8. Hernández-Hernández D, Villa R, Murillo-Bonilla LM, et al. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol* 2002;3:19.
9. Ruiz Argüelles GJ, González Estrada S, Garcés Eisele J, Ruiz Argüelles A. Primary thrombophilia in Mexico: A prospective study. *Am J Hematol* 1999;60:1-5.
10. Ruiz Argüelles GJ, Garcés Eisele J, Reyes Nuñez V, Ramírez Cisneros F. Primary thrombophilia in Mexico II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
11. Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Cruz Cruz D, Reyes Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelets syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:273-7.
12. Ruiz Argüelles GJ, Poblete Naredo I, Reyes Nuñez V, et al. Primary thrombophilia in Mexico IV: Thrombophilic mutations in the factor V gene in Mexican mestizos. *Rev Invest Clin Mex* 2004;56:600-4.
13. Ruiz Argüelles GJ, Valdés Tapia P, Ruiz Delgado GJ. El concepto de trombofilia multifactorial: El caso de México. *Rev Hematol* 2005;6:35-42.
14. Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Valdés Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-6.
15. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168:178-83.
16. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1536-8.
17. Lunghe B, Castoldi E, Mingozi F, Bernardi F. A new factor V gene polymorphism (His 1254 Arg) present in subjects of African origin mimics the R2 polymorphism (His 1299 Arg). *Blood* 1998;91:364-5.
18. Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
19. Schafer AI. Inherited and acquired causes of thrombosis. In: Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. Education program book. San Diego; American Society of Hematology, 2003;pp:520-2.