

Hipercoagulabilidad debida a resistencia adquirida a la proteína C activada: ¿primer signo de neoplasia de colon?

M. A. MOLINA ARREBOLA, J. A. GARCÍA BAUTISTA, R. PÉREZ MOYANO,
M. J. GIMÉNEZ LÓPEZ, C. AVIVAR OYONARTE

Unidad de Hematología y Hemoterapia. Área de Biotecnología. Hospital de Poniente.
Almería

HYPERCOAGULABLE STATE DUE TO ACQUIRED PROTEIN C RESISTANCE, HARBINGER OF COLONIC NEOPLASM?

RESUMEN

La resistencia a la proteína C activada (RPCa) hereditaria se ha identificado como un importante factor de riesgo para sucesos tromboembólicos, y consiste en una mutación del factor V que lo hace irreconocible para la inhibición por la proteína C activada (Factor V Leiden, FVL). Sin embargo, la RPCa también se describe en pacientes sin FVL (RPCa adquirida) asociada a la presencia de anticoagulante lúpico, embarazo y neoplasias. Describimos un caso de TVP en una mujer de 54 años, sin síntomas digestivos y con marcadores tumorales negativos, que presentaba RPCa y fue diagnosticada un año después de adenocarcinoma de colon. Una vez consiguió remisión completa, se normalizó la RPCa y se descartó que presentara FVL. En el estudio de trombofilia, el hallazgo de RPCa puede verse influida por reactantes de fase aguda o por un proceso neoplásico, por lo que requiere una valoración evolutiva y un rastreo genético del FVL.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa, Resistencia adquirida a la proteína C activada. Neoplasia de colon.

ABSTRACT

Hereditary activated protein C resistance (aPCR) has been identified as an important risk factor for the occurrence of thromboembolic events. It is most frequently hereditary, and caused by a point mutation in factor V, named Factor V Leiden (FVL), which renders it resistant to the anticoagulant action of circulating protein C. However, aPCR can also be found in absence of FVL (acquired aPCR), associated to lupus anticoagulant, pregnancy or neoplasms. We report a case of deep venous thrombosis (DVT) in a 54 year-old woman, with no digestive symptoms and negative screening for biochemical tumor markers, who presented with DVT from FVL-negative aPCR, one year before being diagnosed of colonic adenocarcinoma. Once complete remission of the carcinoma was reached, aPCR returned to normal values. In thrombophilia screening studies, the finding of aPCR may be caused by acute-phase reactants or neoplastic processes, and therefore require evolutive evaluation and genetic search for FVL.

KEYWORDS: Deep venous thrombosis. Acquired activated protein C resistance. Colonic neoplasms.

Molina Arrebola MA, García Bautista JA, Pérez Moyano R, Giménez López MJ, Avivar Oyonarte C. Hipercoagulabilidad debida a resistencia adquirida a la proteína C activada: ¿primer signo de neoplasia de colon? An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 591-592.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la proteína C activada (RPCa) en pacientes con historia de trombosis venosa profunda (TVP) fue descrita en 1990 por Amer y cols. (1). En condiciones normales, la proteína C (PC) es activada sobre las células endoteliales por el complejo trombina-trombomodulina, y selectivamente degrada y activa los factores V (FV) y VIII (FVIII) junto con su cofactor la proteína S (PS). Es conocido que los déficits de PC y PS se asocian a procesos trombóticos. En la RPCa, existe una respuesta anticoagulante anormal a la proteína C activada (PCa) sobre el FV. En 1993, Dahlback y cols. (2) relata una familia afecta de trombosis venosa en los que se identifica la RPCa, sugiriendo un mecanismo genético. Bertina y cols.,

de la Universidad de Leiden en Holanda, en 1994, detallan la alteración genética causante de más del 90% de los casos de RPCa, consistente en una mutación a nivel del FV que da lugar a la sustitución en posición 506 de una arginina por una glutamina (3). Esta mutación, de herencia autosómica dominante, y denominada Factor V Leiden (FVL; Arg506-Gln), hace irreconocible el FV por la PCa. La RPCa hereditaria se ha identificado como un importante factor de riesgo para trombosis venosas, pérdida fetal tardía y pre-eclampsia (4). Actualmente, y dependiendo de la selección de pacientes, el FVL se encuentra entre el 20 y 50% de los pacientes que presentan un primer proceso trombótico. Sin embargo, la RPCa también se describe en pacientes sin FVL (RPCa adquirida), y se asocia a valores elevados de FVIII, anticoagulante lúpico o

embarazo (5). Igualmente se ha relacionado con procesos neoplásicos (6), con la hipótesis de que los niveles aumentados de FV y FVIII como reactantes de fase aguda serían los mecanismos potenciales para la RPCa adquirida en estos pacientes (7).

CASO APORTADO

Se trata de una mujer de 54 años, con 5 hijos sanos, un recién nacido fallecido y una pérdida fetal en el primer trimestre. Antecedentes de tromboflebitis en miembro inferior (MI) izquierdo hacía 3 años. Acude a Urgencias por TVP en territorio poplíteo y vena safena mayor de MI derecho. En el hemograma presenta hemoglobina (Hb) 12,2 g/dl, VCM 86,4 fl, plaquetas 294 x 103/L, leucocitos 10,8 x 109/L y fórmula leucocitaria normal. En el estudio de trombofilia inicial se detecta RPCa de 1,5 (N > 2); niveles de AT-III, PC y PS dentro de la normalidad; anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina G y M negativos. Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas y acenocumarol requiriendo 23-27 mg. semanales para conseguir rango terapéutico. La RPCa en sus 5 hijos demostró valores dentro de la normalidad. Un año después, y estando previamente asintomática, acudió a Urgencias por síndrome constitucional y mareo, sin referir clínica digestiva. En el hemograma, destacó Hb 6,8 g/dl, VCM 66,6 fl, CHM 17,7 pg, CHCM 26,5 g/dl y plaquetas 406 x 103/L. El test de sangre oculta en heces resultó positivo. Entre los datos bioquímicos, hierro 10 mcg/dl, ferritina 4 ng/ml, transferrina 261 mcg/dl, IST 2% y antígeno carcinoembrionario (ACE) 0,3 ng/ml. Se realizó colonoscopia, observándose a 75 cm. del margen anal tumoración estenosante, friable y ulcerada que se extendía más de un tercio de la luz. El resultado de la biopsia fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Eco abdominal sin evidencia de LOES. En el TAC, engrosamiento marcado de la pared del ángulo hepático de colon. Se realizó hemicolectomía derecha sin complicaciones de interés, presentando 2/12 ganglios positivos, siendo catalogada de estadio C2, T3N1M0. Es enviada a Oncología, donde recibe quimioterapia (QT) sin incidentes destacados y profilaxis antitrombótica con HBPM. Una vez finalizada la QT, reinicia tratamiento con acenocumarol, necesitando entonces dosis significativamente más bajas, de 15-16 mg semanales. A los 4 años de evolución, una vez confirmada la remisión de la enfermedad, y tras 3 semanas de profilaxis con HBPM, se realiza nuevo estudio de trombofilia, encontrando una RPCa normalizada de 2,8. En el estudio genético, no presenta FVL, mutación del gen de la protrombina (G20210A) ni mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR; C677T). Dada la resolución del cuadro trombótico, la remisión de la patología neoplásica y la inexistencia de un estado de trombofilia actual, se decide suspender el tratamiento anticoagu-

lante. Tras 20 meses de seguimiento, no ha presentado recidiva trombótica.

DISCUSIÓN

En el caso que describimos la TVP fue quizá el primer signo de una neoplasia intestinal oculta que se manifestó un año después, con marcador tumoral ACE negativo. Es conocido que uno de los factores predisponentes a sufrir procesos tromboembólicos es la coexistencia de una neoplasia, pero no está claro que la solicitud de marcadores tumorales al diagnóstico de un suceso trombótico sea rentable debido a los numerosos falsos positivos (8), si bien el valor predictivo del resultado negativo pueda llegar al 75% (9). En nuestra paciente, el valor del ACE se encontraba en rango de normalidad, por lo que dada la cifra de hemoglobina al inicio, no se sospechó la coexistencia de una neoplasia intestinal oculta.

Destacadamente presentaba RPCa como único estado de hipercoagulabilidad inicial. El hallazgo de RPCa normal en sus hijos hizo sospechar una RPCa adquirida. Un año después del diagnóstico de la TVP se manifiesta la neoplasia intestinal, y conseguida la remisión, la RPCa consigue normalizarse. Se realiza entonces el estudio genético, no disponible al diagnóstico inicial de TVP, y no se detecta la mutación correspondiente al FVL. Parece claro, por tanto, que en el estudio inicial de trombofilia de un proceso tromboembólico la determinación de la RPCa puede verse influida por reactantes de fase aguda, bien por la propia trombosis, bien por un supuesto proceso orgánico de base, requiriendo una valoración evolutiva y un rastreo genético del FVL con vistas a un estudio familiar y a la discontinuidad del tratamiento anticoagulante. En conclusión, la aparición de un suceso TEV sin etiología aparente en un paciente sin otros factores de riesgo puede ser el primer signo de una neoplasia oculta, incluso con marcadores tumorales negativos. El hallazgo de RPCa obliga a estudio genético y a valorarlo como reactante de fase aguda o indicador de proceso neoplásico a descartar.

AGRADECIMIENTOS

Al apoyo del Centro Hospitalario de Torrecárdenas de Almería, en especial a los Dres. Francisco Giménez y Noelia F. Pérez.

Bibliografía

1. Amer L, Kiesel W, Searles RP, Williams RC Jr. Impairment of the protein C anticoagulant pathway in a patient with systemic lupus erythematosus, anticardiolipin antibodies and thrombosis. *Thromb Res* 1990; 57: 247-58.
2. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. 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 Sci USA* 1993; 90: 1004-8.
3. 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.
4. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology* 6th ed. New York: McGraw-Hill Ed; 2001. p. 1697-1714.
5. Clark P, Walker ID. The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol* 2001; 115: 767-73.
6. Green D, Maliekel K, Sushko E, Akhtar R, Soff GA. Activated-protein-C resistance in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27: 112-8.
7. Sarig G, Michaeli Y, Lanir N, Brenner B, Haim N. Mechanisms for acquired activated protein C resistance in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 589-90.
8. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-81.
9. Enguidanos MJ, Todoli JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, et al. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 561-6.