

Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen MTHFR y eventos trombóticos

Coexistence of C677T and A1298C mutations in the MTHFR gene and thrombotic events

Señor editor:

Hemos leído con interés el artículo de Parra-Ortega y col. «Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis»,¹ publicado en el *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, por lo que nos permitimos hacer los siguientes comentarios:

- 1) En nuestro país, al igual que en todo el mundo, la prevalencia de los dos polimorfismos más frecuentes del gen MTHFR (C677T y A1298C) es alta y muestra variabilidad muy amplia. En sujetos sanos, bajo equilibrio génico de Hardy-Weinberg, la variación en homocigotos (TT) es del 19.7-34.8%, mientras que para heterocigotos (CT) es del 4.2%. Es decir, la frecuencia alélica de 677T es del 30-60% y varía en diferentes zonas de México; esto refleja la heterogeneidad étnica de la población, donde el grado de mestizaje es variable. Se ha propuesto la existencia de un gradiente en las frecuencias alélicas, dado que la prevalencia más alta ha sido reportada en el sureste mexicano y la más baja, al norte del país y en Nuevo León.²
- 2) La asociación entre MTHFR y leucemia aguda ha cambiado paulatinamente con el advenimiento de nuevos reportes. En el meta-análisis de la asociación de los polimorfismos C677T y el

riesgo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños, que incluyó 13 estudios con 4894 sujetos, el genotipo TT no ha demostrado mayor asociación de riesgo (TT vs CT+CC, OR: 0.88; IC 95%: 0.73-1.06).^{3,4} En población caucásica, el haplotipo 677T/1298 puede tener un efecto protector de la LLA a diferencia del haplotipo 677C/1298A (OR: 0.77; IC 95%: 0.61-0.97).⁵ En reportes posteriores, Ruiz-Argüelles ha señalado la ausencia de asociación entre los polimorfismos y eventos relacionados en pacientes con leucemia.⁶ Si bien para México la tasa de incidencia de leucemia aguda en niños es de las más altas reportadas,⁷ la distribución geográfica de leucemia no se ajusta al patrón geográfico de los polimorfismos de MTHFR.

- 3) La homocisteína muestra mayor efecto trombogénico vía inhibición de la inactivación del factor Va por la proteína C activada. La hiperhomocisteinemia se ha relacionado con el polimorfismo C677T, entre otras causas. Es posible que ambos factores interactúen en la generación del riesgo de trombosis venosa, aunque esta interacción no ha sido demostrada según reportes de meta-análisis.⁸ La variable de resultado, es decir, la trombosis muestra una vasta complejidad en la interacción etiológica con la presentación arterial, venosa, localización anatómica, etc. Sin embargo, no hay evidencia que señale la participación relevante de los polimorfismos de la MTHFR en embolismo pulmonar postoperatorio, trombosis venosa profunda durante el embarazo, trombosis postoperatoria en pacientes con cirugía ortopédica de cadera o rodilla.⁹
- 4) En reportes que incluyen la evaluación simultánea de los polimorfismos C677T y la cuantificación de homocisteína plasmática se señala que cada aumento de 5 μmol de homocisteína se

Hematología Perinatal, Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F.

asocia con un aumento del 27% (IC 95% 1-59) de riesgo de trombosis venosa profunda a partir de estudios prospectivos, y 60% (IC 95% 10-134) de mayor riesgo a partir de estudios retrospectivos. Sin embargo, en poblaciones donde se tiene elevada ingesta de folatos desaparece tal asociación.¹⁰ En sujetos sin padecimiento cardiovascular previo y homocigotos para 677T, se muestra un discreto aumento de la homocisteína plasmática y mayor riesgo de enfermedad vascular isquémica (EVCI) (OR 1.26, IC 95% 1.14-1.40). Los resultados fueron consistentes al comparar grupos de edad, etnicidad y localización geográfica.¹¹ Es decir, la relación causal entre polimorfismos de MTHFR, hiperhomocisteinemia y EVCI es débil, aun para explicar todos los casos, lo que sugiere la existencia de otras variables, tal vez ambientales, no suficientemente descritas aún. En pacientes donde se asoció la presencia de trombosis venosa cerebral o trombosis venosa profunda y los polimorfismos para MTHFR, hiperhomocisteinemia y bajas concentraciones plasmáticas de folatos,^{10,12} se ha modificado tal asociación mediante medidas de intervención nutricional poblacional con suplementos de folatos. Finalmente, Ruiz-Argüelles, también señala que los casos de trombofilia estudiados por ellos no tiene asociación con MTHFR, exponiendo el origen multifactorial de esta condición.¹³

La heterogeneidad en los resultados reportados en la literatura se debe a diferencias metodológicas, como es el diseño del estudio, tamaño muestral y, especialmente, al sesgo en la selección de pacientes que no consideran el equilibrio génico bajo la ley de Hardy-Weinberg. El reporte de Parra-Ortega se limita a una serie de nueve pacientes, lo que puede generar confusión en términos de utilidad clínica, pues la evidencia científica no soporta la asociación de los polimorfismos de MTHFR con trombofilia, leucemia o la asociación entre ambas. La hiperhomocisteinemia resultante en sujetos con estos polimorfismos es modificada sustancialmente por la ingesta de folatos contenidos en los alimentos, lo que constituye una intervención segura y económica para poder modificar el factor de riesgo en la población.

Finalmente, las variables de resultado clínico analizadas, deberán ser evaluadas conjuntamente con las variables de riesgo combinadas (MTHFR más hiperhomocisteinemia). Debe quedar claro para el pediatra que, fuera de los estudios de investigación clínica, no hay indicación para solicitar la determinación de los polimorfismos de la MTHFR en pacientes pediátricos con trombofilia, leucemia o la presentación simultánea de ambas condiciones.

Héctor Baptista González
 Instituto Nacional de Perinatología
 baptista@infosel.net.mx

Referencias

1. Parra-Ortega I, López-Martínez B, González-Avila I, Rodríguez-Castillejos C, Jonguitud-Díaz V, Luna-Gaspar A, Sánchez-Huerta J, Vilchis-Ordóñez A. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2009;66:229-233.
2. Aguirre-Rodríguez AA, Martínez-de Villarreal LE, Velasco-Campos MR, Sampallo-Hernández E, Esmer-Sánchez MC. Prevalence of polymorphism in the mthfr gene in a population sample from Nuevo León, México. *Salud Pública Mex* 2008;50:5-7.
3. Pereira TV, Rudnicki M, Pereira AC, Pombo-de-Oliveira MS, Franco RF. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1956-1963.
4. Amorim MR, Lima MA, Castilla EE, Orioli IM. Non-latin european descent could be a requirement for association of ntds and mthfr variant 677c > t: A meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1726-1732.
5. Zintzaras E, Koufakis T, Ziakas PD, Rodopoulou P, Giannouli S, Voulgarelis M. A meta-analysis of genotypes and haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Epidemiol* 2006;21:501-510.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Coconi-Linares LN, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V. Methotrexate-induced mucositis in acu-

- te leukemia patients is not associated with the mthfr 677t allele in México. *Hematology* 2007;12:387-391.
7. Mejia-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juarez-Ocana S, de Reyes G, Perez-Saldivar ML, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and México City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
 8. Keijzer MB, Borm GF, Blom HJ, Bos GM, Rosendaal FR, den Heijer M. No interaction between factor v leiden and hyperhomocysteinemia or mthfr 677t genotype in venous thrombosis. Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study. *Thromb Haemost* 2007;97:32-37.
 9. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: Risk and economic assessment of thrombophilia screening (treats) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1-110.
 10. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, mthfr and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-299.
 11. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomization. *Lancet* 2005;365:224-232.
 12. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martinez L, Rios C, Fernandez M de L. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-1794.
 13. Ruiz-Argüelles GJ, Lopez-Martinez B, Valdes-Tapia P, Gomez-Rangel JD, Reyes-Nunez V, Garces-Eisele J. Primary thrombophilia in México. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-26.

Respuesta

Señor editor:

En respuesta a los comentarios de la previa carta al editor del Dr. Héctor Baptista y col., nos vemos en la necesidad de aclarar lo siguiente:

1. En ningún momento relacionamos o mencionamos investigaciones y/o estudios realizados en pacientes con leucemia y la presencia de las mutaciones en metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), por lo cual no encontramos sentido a las observaciones realizadas y la publicación que nosotros presentamos.¹
2. En nuestro país, el concepto «trombofilia multifactorial» se ha adoptado a partir de una serie muy amplia de estudios prospectivos y descriptivos, los cuales evidencian la interacción de factores genéticos o primarios y los adquiridos o secundarios; en dichos estudios se ha incluido la investigación de la mutación 677 de MTHFR y su papel en la patogénesis de la trombosis.²⁻⁸
3. Cuando decidimos presentar los 9 casos de pacientes pediátricos con trombofilia, consideramos que la presencia de las mutaciones C677T y A1298C pudiera ser un hallazgo significativo en la comprensión de la patogenia de los eventos trombofílicos. Si bien esta serie de casos no pueden considerarse como representativos para realizar alguna afirmación, son una fuente de información importante ya que en nuestro país no existen informes realizados con pacientes pediátricos que presenten estas alteraciones. Adicionalmente, en la discusión de dicha publicación hacemos énfasis en el siguiente texto: *“En este estudio nos concentramos en la descripción de la coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen que codifica para la MTHFR y consideramos que dichas mutaciones se deben investigar en todos los pacientes que presenten un estado de trombofilia a los cuales no se les hayan identificado los factores predisponentes mas frecuentes ya sean hereditarios y adquiridos”*; en ningún momento se considero o sugirió que se incluyera la búsqueda de estas mutaciones como una primera línea de diagnóstico, a pesar de que se han descrito una serie de pruebas de laboratorio que ayudan a identificar hasta en un 94% de los pacientes una o mas alteraciones en el sistema hemostático y, entre estas pruebas, se incluye la mutación 677 de MTHFR.⁶
4. Sobre la falta de argumentos o justificación para realizar la investigación de las mutaciones para la MTHFR en pacientes pediátricos con trom-

bosis, queremos referir que existen publicaciones donde la investigación de estas variables genéticas ha aportado información importante en la explicación de los eventos vaso-oclusivos en pacientes pediátricos.⁸⁻¹¹ El efecto que tiene dicha mutación en la pared endotelial y el aumento del estrés oxidativo¹² son cambios bioquímicos que podemos considerar de utilidad en nuestros pacientes.

Si bien en estos momentos no podemos emitir conclusiones del papel que juega la coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen que codifica para la MTHFR en los eventos trombóticos, consideramos que la presentación de estos 9

casos puede ser un eslabón más en la gran cadena del conocimiento de los eventos trombóticos.

Por último, derivado de esta serie de comentarios, queremos citar una frase del científico Albert Einstein: "¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino."

Israel Parra-Ortega, Briceida López-Martínez, José Luis Sánchez-Huerta.

i_parra29@hotmail.com

Laboratorio Clínico.

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Referencias

1. Parra-Ortega I, López-Martínez B, González-Ávila I, Rodríguez-Castillejos C, Jonguitud-Díaz V, Luna-Gaspar A, Sánchez-Huerta JL, Vilchis-Ordóñez A. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009;66:229-233.
2. Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia. *Fundamentos de Hematología*. México: Editorial Médica Panamericana. 2009; p. 287-295.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
4. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in México III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:273-277.
5. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in México V: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-26.
6. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porrás-Juárez A. Primary thrombophilia in México. VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Mex* 2007;4:317-322.
7. Parra Ortega I, Estrada Gómez RA, Guzmán García MO. La mutación 677 C >T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos. *Med Inter Mex* 2007;23:15-18.
8. Djordjevic V, Stankovic M, Brankovic-Sreckovic V, Rakicevic L, Radojkovic D. Genetic Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in Children: A Possible MTHFR and eNOS Gene-Gene Interplay? *J Child Neurol* 2009;24:823-827.
9. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürgey A. Significance of Factor V, Prothrombin, MTHFR, and PAI-1 Genotypes in Childhood Cerebral Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:154-160.
10. Kylan Lynch J, Christina J. Han, BA CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic Factors in Children With Stroke or Porencephaly. *Pediatrics* 2005;116:447-453.
11. Sucker C, Kurschat C, Farokhzad F, Hetzel GR, Grabensee B, Maruhn-Debowski B, et al. The TT genotype of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor in thrombotic microangiopathies: results from a pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:283-288.
12. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR Mutations: Relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:289-293.