

INFORME DE RESULTADOS. RECOMENDACIONES Y CONSEJO GENÉTICO.

MOTIVO DE CONSULTA

Reproducción.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Datos del Paciente:

Edad: 27 años Sexo: Mujer IMC: 28,4 La paciente presenta sobrepeso

Número de embarazos: 0 Número de abortos: 1

Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETE):

- Sin antecedentes

Antecedentes trombóticos arteriales:

- Sin antecedentes

Otros factores de riesgo:

- Anticonceptivos hormonales. Endometriosis.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS VARIANTES GENÉTICAS:

GEN	VARIANTE	ALELO MÁS FRECUENTE	ALELO DE INTERÉS*	GENOTIPO	RESULTADO
ABO	rs8176719	delG	n.a.**	G/G	1 alelo de interés
ABO	rs7853989	C	n.a.**	C/G	
ABO	rs8176749	G	n.a.**	A/G	
ABO	rs8176750	C	n.a.**	C/C	
F2 (Protrombina)	rs1799963 (G20210A)	G	A	G/G	Sin alelo de interés
F5	rs6025 (F5 Leiden)	G	A	G/G	Sin alelo de interés
F5	rs118203906 (F5 Cambridge)	G	C	G/G	Sin alelo de interés
F5	rs118203905 (F5 Hong Kong)	A	G	A/A	Sin alelo de interés
F12	rs1801020	C	T	T/T	2 alelos de interés
F13	rs5985	G	T	G/T	1 alelo de interés
Serpina A10	rs2232698	C	T	C/C	Sin alelo de interés
Serpina C1	rs121909548	G	T	G/G	Sin alelo de interés

* Alelo de interés: alelo de la variante analizada para el que existen evidencias científicas sólidas de su implicación en la alteración del valor del riesgo de padecer abortos de repetición y/o tromboembolismo venoso.

** No aplica. El gen ABO se evalúa según el haplotipo definido por las cuatro variantes.

OBSERVACIONES

- La muestra ha sido tomada por el solicitante.
- Alelo WT (wild type): Alelo más frecuente en la población europea para un SNP determinado, según aparece en la base de datos de referencia dbSNP.
- Thrombo inCode® está diseñado para detectar 12 SNPs o mutaciones, indicados en la tabla de resultados, relacionados con el riesgo de padecer eventos tromboticos.
- Otras variantes no indicadas, que pudiesen afectar al riesgo de trombosis, no son objeto de este ensayo.
- Thrombo inCode® NO está diseñado para la identificación del grupo sanguíneo.
- El ensayo para los polimorfismos incluidos en las tablas de resultados tiene una especificidad media del 100% y una sensibilidad media del 100%.

IMPLICACIÓN DE LA TROMBOFILIA GENÉTICA EN EL RIESGO DE ABORTOS DE REPETICIÓN

En este apartado se evalúa la contribución de 8 variantes genéticas y una variable clínica de la paciente asociadas a abortos de repetición, mediante el algoritmo clínico-genético específico validado.

El riesgo alto de abortos de repetición de la paciente puede estar justificado por la elevada carga genética trombofílica, igual o mayor a la equivalente al Factor V Leiden en heterocigosis.

Recomendación:

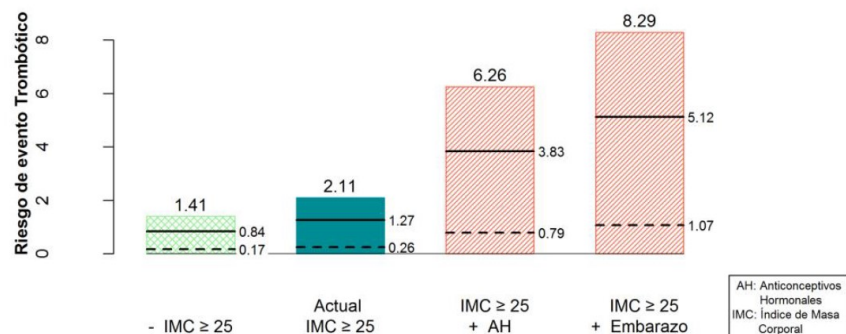
Según el riesgo de abortos de repetición de la paciente y su carga genética trombofílica, sería recomendable valorar un tratamiento tromboprolifático en concertación con la paciente.

IMPLICACIÓN DE LA TROMBOFILIA GENÉTICA EN EL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Las columnas representan el riesgo de tromboembolismo venoso de la paciente según factores de riesgo propios y situaciones de riesgo transitorias.

La **línea discontinua** representa el riesgo de una paciente teórica de mismo perfil clínico sin variantes genéticas.

La **línea continua** representa el riesgo de una paciente teórica con el mismo perfil clínico y portadora de un alelo de la variante del Factor V Leiden.



Interpretación de la gráfica:

El riesgo actual de la paciente es de 2,11. Este riesgo es superior al de una paciente de perfil clínico similar y heterocigota para el Factor V Leiden (1,27).

El riesgo de la paciente será superior al basal en la siguiente situación vinculada a su salud reproductiva:

- al estar embarazada

Este riesgo puede disminuir si la paciente pierde peso hasta conseguir un índice de masa corporal de 18.5 a 25; al optar por un método anticonceptivo no trombogénico.

Recomendación:

Respecto al riesgo de Tromboembolismo Venoso de la paciente, y en base a los datos clínicos aportados y a su perfil genético, se recomienda:

- Establecer una profilaxis antitrombótica ante situaciones de riesgo tromboembólico.
- Realizar un estudio familiar (parientes de primer grado: padres, hijos o hermanos)
- Sustituir los anticonceptivos hormonales protrombóticos por otro método no trombogénico.

Adicionalmente sería recomendable que la paciente normalice su peso hasta conseguir un índice de masa corporal de 18.5 a 25.

DESCRIPCIÓN DEL SERVICIO THROMBOINCODE

El servicio Thrombo inCode consta de:

- El resultado del análisis genético de la muestra del paciente en el test Thrombo inCode.
- Dos algoritmos diferenciados que ponderan los diferentes factores de riesgo clínicos y genéticos y su combinación, validados en población candidata en estudios publicados:
 - Uno para la estimación del riesgo de padecer eventos tromboembólicos venosos (*Soria JM et al*).
 - Otro para la evaluación del riesgo de Abortos de repetición ligado a Trombofilia (*Páramo JA et al*).
- Unas recomendaciones personalizadas derivadas del análisis de los resultados genéticos y los datos clínicos usados en los algoritmos.
- Unas recomendaciones personalizadas específicas al riesgo de trombosis en embarazo y puerperio basadas en las guías clínicas CHEST.

REFERENCIAS

Protrombina (rs1799963)

Gao H, Tao F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339-46

Rey E et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-908.

Factor V Leiden (rs6025)

Rey E et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-908.

Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. Sergi C et al. 2014

Factor XIII (rs5895)

Dossenbach-Glaninger A et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: Impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem* 2003;49: 1081–1086.

Dossenbach-Glaninger A et al. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: The impact of fibrinogen concentration. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(6):444-449.

Factor XII (rs1081020)

Ogasawara MS et al. (2001) Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 75: 916–919.

Asano E et al. Genotyping analysis for the 46 C/T polymorphism of coagulation factor XII and the involvement of factor XII activity in patients with recurrent pregnancy loss. *PLoS One.* 2014;9(12):1-13.

ABO (rs8176719, rs7853989, rs8176749, rs8176750)

Song J et al. Quantitative influence of ABO blood groups on factor VIII and its ratio to von Willebrand factor, novel observations from an ARIC study of 11,673 subjects. *PLoS One.* 2015;10(8):1-11.

Dossenbach-Glaninger A et al. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004;91(4):694-699. 4.

Marietta M et al. Elevated plasma levels of factor VIII in women with early recurrent miscarriage. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2536-2539.

General:

Soria JM et al. Multilocus Genetic Risk Scores for Venous Thromboembolism Risk. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001060; originally published October 23, 2014.

Bates SM et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

Páramo JA et al. Poster Communication ISTH. 2017: "Recurrent Miscarriage predictive capacity using Thrombo inCode"

Castellón, 10 de diciembre de 2019



Dr. D. Jesús Calderón