

## 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:**

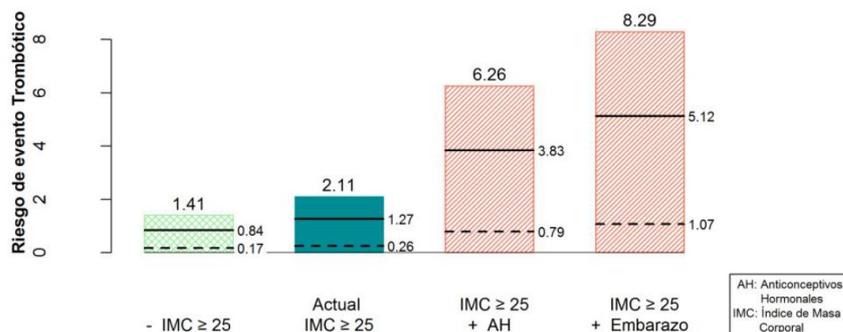
Según el riesgo de abortos de repetición de la paciente y su carga genética trombofílica, sería recomendable valorar un tratamiento tromboprolifáctico en concertación con la paciente.

**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