

ENFERMEDAD VON WILLEBRAND TIPO 1 DE ALTA PENETRANCIA: PREVALENCIA DE LA MUTACIÓN R1205H EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

N. Cabrera, P. Casaña, A.R. Cid, S. Haya, V. Cortina, A. Moret, J.A. Aznar

Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitari La Fe. Valencia

Introducción: La mutación 3614G>A (R1205H) localizada en el exón 27 del factor von Willebrand (FVW) se describió en 8 familias italianas y en 1 alemana asociada a enfermedad de von Willebrand (EVW) tipo 2M. También se detectó en 18 pacientes franceses sin clasificar, en 2 familias húngaras con EVW tipo 1 dominante y más recientemente entre las familias incluidas en el estudio multicéntrico internacional de la EVW tipo 1. Los pacientes con la mutación R1205H muestran un fenotipo muy específico con síntomas hemorrágicos de leves a moderados a pesar de mostrar una disminución marcada de los niveles de factor von Willebrand (FVW). En ocasiones puede observarse en plasma multímeros supranormales. La respuesta a la desmopresina es inicialmente muy buena, aunque presenta una vida media significativamente menor que en otros pacientes tipo 1. El patrón de herencia es dominante, y en las familias del área Vicenza además se ha detectado el cambio 2470G>A (M740I) en el exón 17.

Objetivos: El diagnóstico se realizó determinando los valores de FVW antigénico, de cofactor de la ristocetina, de factor VIII coagulante, unión al colágeno, análisis multimérico, y agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). En 2 familias se realizó un test de respuesta al DDAVP a diferentes tiempos. Se realizaron estudios genéticos, tanto indirectos utilizando marcadores exónicos y microsatélites del gen *VWF*, como una búsqueda de mutaciones en los casos índice, que se basó en la amplificación de los 52 exones y sus límites intrón/exón del gen *VWF*, análisis conformacional de polimorfismos de cadena sencilla (SSCP) y secuenciación.

Pacientes y métodos: En 34 pacientes de 5 familias no relacionadas se identificó la mutación R1205H, lo que representa un 70% de los pacientes tipo 1 de alta penetrancia estudiados. El test de DDAVP indicaba una disminución de la vida media del FVW. En general no se han observado multímeros supranormales ni se ha detectado el cambio M740I. Se observó que la mutación R1205H estaba asociada al menos a 3 haplotipos distintos.

Resultados: Se ha observado una alta prevalencia de la mutación R1205H entre los pacientes que se atienden en nuestra Unidad. La presencia de distintos haplotipos asociados sugiere que la mutación surgió independientemente lo cual representaría una zona caliente de mutación. Produce un efecto dominante negativo con un fenotipo característico y fácilmente reconocible. El mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de la EVW sería fundamentalmente un aumento de los procesos de eliminación del FVW plasmático, tal como demuestran tanto estudios post-infusión de DDAVP como estudios realizados *in vivo* en ratón.

Conclusiones: Dado el gran número de portadores de esta alteración genética entre nuestros pacientes con EVW tipo 1 de alta penetrancia, creemos que podría ser de gran utilidad para el diagnóstico de los pacientes con EVW conocer la prevalencia de R1205H en nuestro país. Trabajo parcialmente subvencionado por FIS PI02612 y CLS Behring