

## Las trombofilias en dermatología



**Zuriñe Martínez de Lagrán**

Servicio de Dermatología.  
Hospital Santiago Apóstol.  
Vitoria.

Las posibles causas de una oclusión vascular patológica se dividen en tres grandes grupos: anomalías en la pared vascular, alteraciones en el flujo sanguíneo y estados de hipercoagulabilidad. Estos últimos son las denominadas trombofilias, término introducido por Egeberg en 1965<sup>1</sup>.

Las trombofilias se definen como la predisposición a desarrollar procesos tromboembólicos patológicos, y se dividen en adquiridas y hereditarias (o primarias)<sup>2-4</sup>. Entre las trombofilias adquiridas se incluyen las siguientes: la púrpura trombopénica trombótica, los síndromes mieloproliferativos, el síndrome nefrótico, la hipercoagulabilidad asociada a las neoplasias, el síndrome antifosfolípido, la crioglobulinemia, etc.<sup>2-4</sup>.

Desde el punto de vista dermatológico, la atención dispensada a las trombofilias, y en particular a las hereditarias, ha sido tradicionalmente escasa. Sin embargo, en los últimos años se han publicado varios trabajos sobre el papel que podrían desempeñar en el desarrollo de ciertas entidades habituales en la práctica dermatológica diaria.

Las trombofilias hereditarias se deben a una anomalía genética que altera el equilibrio entre los factores coagulantes y anticoagulantes, a favor de los primeros. Esto genera una tendencia «procoagulante» que puede verse favorecida por factores adquiridos o exógenos desencadenantes (neoplasias, inmovilización, embara-

zo, toma de anticonceptivos, etc.), provocando la aparición de fenómenos trombóticos, tanto en vasos de gran calibre (trombosis venosas profundas, tromboembolia pulmonar, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, etc.) como en los pequeños vasos cutáneos<sup>2-4</sup>.

Las trombofilias hereditarias pueden clasificarse en tres grandes grupos, de acuerdo al mecanismo que desencadena la hipercoagulabilidad<sup>2-4</sup>:

1. Disminución de la capacidad anticoagulante. Existen dos sistemas capaces de frenar la cascada de la coagulación y de evitar el desarrollo de una trombosis patológica, masiva e incontrolada: los anticoagulantes naturales (antitrombina III, proteína C y proteína S) y la fibrinólisis (plasminógeno-plasmina). El déficit hereditario de cualquiera de ellos constituye una posible causa de trombofilia primaria.
2. Aumento de la capacidad coagulante. Dentro de este grupo se incluyen:
  - a) Resistencia a la proteína C activada. En el 90-95% de los casos se debe a una mutación única en el factor V (cambio de arginina a glutamina en la posición 506), lo que se conoce como factor V de Leiden. Otras mutaciones o la presencia de causas secundarias (como los anticuerpos antifosfolípidos) son la causa del pequeño porcentaje de pacien-

tes con resistencia a la proteína C activada sin mutación V de Leiden<sup>2-4</sup>.

- b) Mutación del gen de la protrombina G20210A. Esta trombofilia se debe a la sustitución de guanina por adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina, que provoca un aumento en los niveles de esta proteína.
- c) Niveles elevados de los factores de la coagulación VIII, IX y XI.
- d) Disfibrinogenemia.

3. Otros. En este grupo se incluye, principalmente, la hiperhomocisteinemia. Los niveles de homocisteína pueden elevarse tanto por causas adquiridas (insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, déficit de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>, etc.) como hereditarias y suponen un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de enfermedad arterial y de trombosis venosa. Entre las causas genéticas de hiperhomocisteinemia, la más frecuente es la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR)<sup>2-4</sup>.

Desde un punto de vista más práctico, las principales trombofilias hereditarias, cuyas características se resumen en la tabla I, podrían dividirse en dos grandes grupos:

- Trombofilias de alta prevalencia, pero escaso poder trombogénico: resistencia a la proteína C activada, mutación G20210A de la protrombina, hiperhomocisteinemia o aumento en los niveles de los factores VIII o XI.
- Trombofilias poco prevalentes, pero muy trombogénicas: deficiencia de antitrombina III, déficit de proteína C y/o S.

Por lo que respecta al diagnóstico de laboratorio de las trombofilias, siempre que sea posible, el método de elección es la determinación genética de la mutación específica (como el factor V de Leiden o la mutación G20210 de la protrombina)<sup>2-4</sup>. Esto no es posible cuando el defecto puede ser debido a varias mutaciones diferentes (como en

las deficiencias de proteínas C o S o antitrombina-III), teniendo que realizar en estos casos estudios tanto cuantitativos como cualitativos del factor implicado<sup>2-4</sup>. La hiperhomocisteinemia se diagnostica midiendo los niveles plasmáticos de homocisteína y, en ocasiones, determinando la mutación en la MTHFR<sup>2-4</sup>.

Las trombofilias hereditarias, al favorecer la formación de trombos intravasculares, pueden provocar o contribuir al desarrollo de áreas de necrosis tisular. No hay ninguna manifestación clínica patognomónica, con excepción de la púrpura fulminante neonatal, en pacientes con un déficit homocigoto de proteína C y/o S<sup>5</sup>, pero existen varias enfermedades, interesantes desde el punto de vista dermatológico, en las que debe sospecharse la existencia de un proceso hipercoagulable de base:

- Necrosis cutáneas extensas, excesivas o llamativas (aun cuando existan causas subyacentes que puedan explicarlas). Se han descrito trombofilias hereditarias en pacientes con úlceras muy graves en el contexto de un síndrome antifosfolípido<sup>6</sup>, en celulitis necrosantes<sup>7-8</sup> y en casos de púrpura fulminante séptica o posinfecciosa o vasculitis leucocitoclástica que cursen con ulceraciones llamativas<sup>9</sup>.
- Necrosis cutánea por anticoagulantes orales (ACO). En las primeras horas de tratamiento, los ACO provocan un efecto paradójico procoagulante. Esta situación se ve favorecida si existe una deficiencia adquirida o hereditaria de proteína C y/o S. Clínicamente se manifiesta por la aparición, a los 3-6 días de iniciar o reintroducir el tratamiento con ACO, de áreas eritematosas que evolucionan hacia lesiones petequiales y hemorrágicas y, finalmente, escaras necróticas. Las lesiones suelen predominar en zonas con abundante tejido adiposo (mamas, glúteos, abdomen, muslos, etc.)<sup>10</sup> (fig. 1).

Aunque con menor frecuencia, el déficit de proteína C y/o S también puede predisponer a la aparición de necrosis cutáneas por heparinas de bajo peso molecular (HBPM)<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Paciente con déficit de proteína C que desarrolló una amplia zona de necrosis cutánea en el abdomen a los 3 días de iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales.

- Úlceras en las extremidades inferiores. En los últimos años, varios trabajos han descrito la existencia de trombofilias en pacientes con úlceras en las piernas<sup>12-14</sup>, lo que podría explicarse por dos mecanismos diferentes:
  - a) De forma indirecta: el estado hipercoagulable provoca una trombosis venosa profunda, que, a su vez, genera un síndrome posttrombótico, que es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de una úlcera venosa crónica<sup>12</sup>.
  - b) De forma directa: la trombofilia desencadena la formación de trombos en el interior de los pequeños vasos dérmicos, lo que conduce a la formación de la úlcera.

En cualquier caso, la prevalencia real y el papel etiopatogénico exacto de las trombofilias hereditarias en las úlceras de las extremidades inferiores se desconoce. Si, además, se tiene en cuenta que los estudios son laboriosos y económicamente costosos, se deduce que no está justificado solicitarlos en todos los pacientes. Los criterios que pueden ser de utilidad a la hora de decidir la realización de estudios son los siguientes<sup>3</sup>:

#### 1. Criterios clínicos

- La presencia de úlceras en personas jóvenes, de presentación atípica, evolución tórpida,

resistentes a los tratamientos convencionales y en las que se hayan descartado de forma minuciosa otras etiologías debe hacer sospechar una trombofilia subyacente.

- Los antecedentes familiares o personales de episodios tromboembólicos, especialmente si son de repetición, en localizaciones atípicas o sin factores desencadenantes, así como de abortos múltiples, constituyen otro criterio para solicitar el estudio.
- La vasculopatía livedoide/atrofia blanca puede ser primaria o secundaria a diferentes entidades, como la hipertensión venosa crónica, el síndrome antifosfolípido y también las trombofilias hereditarias<sup>15</sup>. Clínicamente se caracteriza por lesiones petequiales retiformes, úlceras dolorosas en sacabocados y áreas cicatriciales, irregulares, blanco-grisáceas rodeadas de zonas de hiperpigmentación y telangiectasias.

#### 2. Criterios histológicos

La presencia de trombos ocluyendo los pequeños vasos de la dermis media y profunda, sin vasculitis o con mínima inflamación acompañante, sugiere la posible existencia de una trombofilia de base.

#### 3. Criterios analíticos

Aunque menos sensible y específico que otros datos, la prolongación inexplicada del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) puede apoyar la sospecha de trombofilia.

Si en función de estos criterios se decide solicitar el estudio analítico, hay que recordar que los niveles de proteínas C y S y antitrombina-III están disminuidos en la fase aguda de un proceso tromboembólico, y que algunas determinaciones se ven afectadas por el tratamiento con ACO o HBPM (tabla 1)<sup>3</sup>.

Si se diagnostica una trombofilia genética, debe realizarse el cribado en los familiares de primer grado, y los pacientes deberán tomar las medidas profilácticas oportunas en situaciones de riesgo (viajes prolongados, inmovilidad, posoperatorio, etc.)<sup>16</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de las principales características de las trombofilias hereditarias más importantes.

Trombofilia	Frecuencia global (%)	Frecuencia relativa (%)	Mutación	Riesgo trombogénico	Alteración de los niveles con anticoagulantes
Déficit de proteína C	0,3	4	Más de 100 mutaciones descritas. Herencia AD	10 en heterocigotos. En homocigotos provoca púrpura fulminante neonatal	Sí, con ACO
Déficit de proteína S	0,3	7	Más de 70 mutaciones descritas. Herencia AD	10 en heterocigotos. En homocigotos provoca púrpura fulminante neonatal	Sí, con ACO
Déficit de antitrombina III	0,02	3	Más de 80 mutaciones descritas. Herencia AD	25	Sí, tanto con ACO como con heparinas de bajo peso molecular
Resistencia a la proteína C activada	5	15	Mutación V de Leiden en el 90-95% de los casos	2-4	No
Hiperhomocisteinemia	3	10	Múltiples mutaciones y factores adquiridos descritos	2-3 (cuando el nivel de homocisteína está por encima de 2 DE de lo normal)	No
Mutación G20210A de la protrombina	4	10	Mutación única. Herencia AD	2-3	Sí, con ACO

La frecuencia global se refiere a la encontrada en la población general, y la relativa, a la de los pacientes con procesos tromboembólicos.

ACO: anticoagulantes orales, AD: autosómica dominante, DE: desviación estándar.

En lo que no existe consenso es en la repercusión que la detección de una trombofilia tiene en el tratamiento de las úlceras. Hay varios trabajos que hablan de una franca mejoría de las lesiones al iniciar tratamiento anticoagulante<sup>17,18</sup>, y nuestra experiencia personal también avala estos datos, pero existen publicaciones aisladas que describen casos sin respuesta<sup>15,19</sup>, y siempre hay que tener en cuenta el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación<sup>16</sup>. La decisión de anticoagular debe ser individualizada y consensuada con el servicio de hematología y con el propio paciente, y tiene que tomarse en función del número de trombofilias detectadas, el riesgo trombogénico de cada una de ellas, la intensidad y gravedad de las manifestaciones cutáneas, los antecedentes trombo-

embólicos extracutáneos y los factores que determinan el riesgo de sangrado (edad del paciente, enfermedad asociada, estilo de vida, etc.). Lo que debe guiar el tratamiento son las manifestaciones clínicas y no sólo las anomalías analíticas<sup>16</sup>. La duración del tratamiento anticoagulante, así como si los fármacos de elección son los ACO o las HBPM, son cuestiones controvertidas que necesitan más estudios para ser aclaradas.

En este trabajo se han presentado de forma breve unos conceptos generales sobre las trombofilias hereditarias, necesarios para conocer estas entidades y, así, poder tenerlas en cuenta en la valoración de ciertas enfermedades dermatológicas.

En cualquier caso, son necesarios muchos más estudios para llegar a conocer en profundidad el

impacto etiopatogénico real de las trombofilias y su repercusión en el manejo diagnóstico y terapéutico de los procesos en los que puedan estar implicadas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;15:516-30.
2. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: part I. *Thromb Hemost*. 1996;76:651-2.
3. Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med*. 2001;161:1051-6.
4. Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:291-7.
5. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost*. 1990;16(4):299-309.
6. Amster MS, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(5):853-7.
7. Lair G, Joly P, Borg JY, Lefebvre H, Surlemont Y, Lauret P. Protein S deficiency in necrotizing cellulitis of the penis. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121(1):31-3.
8. Joly P, Chosidow O, Gouault-Heilmann M, Levent M, Roujeau JC, Revuz J. Protein S deficiency in a patient with necrotizing cellulitis. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18(4):305-8.
9. Mekkes JR, Loots MA, Van der Wal AC, Bos JD. Increased incidence of hypercoagulability in patients with leg ulcers caused by leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):104-7.
10. Amato L, Berti S, Fabbri P. Warfarin-induced skin necrosis. *Skinmed*. 2003;2(2):127-30.
11. Libow LF, DiPreta EA, Dyksterhouse DL. Cutaneous heparin necrosis in a patient with heterozygous protein S deficiency. *Cutis*. 1997;59(5):242-4.
12. Bradbury AW, MacKenzie RK, Burns P, Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(2):97-104.
13. Mavragani CP, Pikazis D, Aroni K, Paikos S, Voulgarelis M. Cutaneous ulcers: an unusual manifestation of inherited thrombophilia. *Am J Hematol*. 2004;76:139-42.
14. Mackenzie RK, Ludlam CA, Ruckley CV, Allan PL, Burns P, Bradbury AW. The prevalence of thrombophilia in patients with chronic venous leg ulceration. *J Vasc Surg*. 2002;35(4):718-22.
15. Cocuroccia B, Tonanzi T, Menaguale G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatol*. 2002;12:360-3.
16. Baker WF Jr, Bick RL. Treatment of hereditary and acquired thrombophilic disorders. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(4):387-406.
17. Davis MDP, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: response to warfarin. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:512-5.
18. Clivati Brandt HR, De Lorenzo Messina MC, Belda W, Costa Martins JE, Criado PR. Leg ulcers associated with factor V Leiden and prothrombin G20210A and methyltetrahydrofolate reductase mutations: successful treatment with warfarin. *Int J Dermatol*. 2007;46:1319-20.
19. Calamia KT, Balabanova M, Pernicaro C, Walsh JS. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:133-7.