

Polimorfismo de metileno tetrahidrofolato reductasa en pacientes jóvenes con ataque cerebrovascular e infección por virus de inmunodeficiencia humana

Juan Felipe Luna Ojeda¹, María del Mar Martínez Domínguez¹, José Joaquín Alvarado Agudelo², Ingrid Alvarez-Echeverry²

Resumen

Introducción: el ataque cerebrovascular (ACV) en pacientes jóvenes está asociado a factores de riesgo no convencionales y su búsqueda activa puede disminuir la recurrencia de estos eventos.

Presentación del caso: se presentaron dos casos de pacientes jóvenes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que mostraron síntomas neurológicos, con evidencia en resonancia magnética (RM) de un evento isquémico de evolución subaguda y niveles de homocisteína elevados, a quienes se les realizó una búsqueda de mutación de metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual fue positiva para mutación homocigota.

Discusión: la infección por VIH aumenta el riesgo de ACV en la población joven, sin embargo, su efecto en pacientes con viremia controlada está poco claro (1). La presencia de déficit de proteína S y la hiperhomocisteinemia son los estados procoagulantes más frecuentes en pacientes con VIH (2). El papel que juegan la presencia de mutaciones genéticas en relación con la hiperhomocisteinemia en pacientes con VIH aún está por establecerse.

Conclusiones: la búsqueda activa de factores de riesgo no frecuentes en pacientes jóvenes con ACV juega un rol importante en la prevención de futuros eventos y modificación de la enfermedad. Así, las pruebas genéticas abren nuevas posibilidades para entender la fisiopatología de la enfermedad y encontrar nuevas relaciones entre factores de riesgo.

Palabras clave: ataque cerebrovascular, hiperhomocisteinemia, ácido fólico, metileno tetrahidrofolato reductasa, VIH, pruebas genéticas.

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in young patients with stroke and human immunodeficiency virus

Abstract

Introduction: Stroke in young patients is associated with unconventional risk factors. The active search for these risk factors can reduce the recurrence of such events.

Case presentation: We present two cases of young patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection presenting neurological symptoms, with evidence of a subacute ischemic event in the magnetic resonance, and high homocysteine levels who underwent a search for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation, which was positive for the homozygous mutation.

Discussion: HIV infection increases the risk of stroke in the young population; however, its effect in patients with controlled viremia is unclear. The presence of protein S deficiency and hyperhomocysteinemia are the most frequent procoagulant states in patients with HIV. The role of genetic mutations and hyperhomocysteinemia in patients with HIV is yet to be established.

Conclusion: The active search for rare risk factors in young stroke patients plays an important role in preventing future events and modifying the course of the disease. Genetic tests open up new possibilities to understand the pathophysiology of the disease and find new relationships between risk factors.

Keywords: Stroke, Hyperhomocysteinemia, Folic Acid Methylenetetrahydrofolate Reductase, HIV, Genetic testing.

- 1 Clínica Nuestra Señora de los Remedios, Cali, Colombia
- 2 DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Ingrid Alvarez-Echeverry, DIME Clínica Neurocardiovascular, avenida 5 norte #20N-75, San Vicente, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Correo-e: ingrid8511@yahoo.es

Historia del artículo/Article info

Recepción/Received: 6 de octubre, 2023
Evaluación/Revised: 16 de febrero, 2024
Aceptación/Accepted: 20 de marzo, 2024
Publicación/Published online: 24 de abril, 2024

Citación/Citation: Luna Ojeda JF, Martínez Domínguez MM, Alvarado Agudelo JJ, Alvarez-Echeverry I. Polimorfismo de metileno tetrahidrofolato reductasa en pacientes jóvenes con ataque cerebrovascular e infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Acta Neurol Colomb.* 2024;40(2):e1581. <https://doi.org/10.22379/anc.v40i2.1581>



Introducción

El ataque cerebrovascular (ACV) constituye la segunda causa de mortalidad a nivel mundial y la principal causa de discapacidad a largo plazo (1). Su fisiopatología es multifactorial y compleja dada la interacción de diferentes factores en su desarrollo. Se estima que cerca del 80% de los casos son de origen isquémico y hasta un 5% incluyen mecanismos no clásicos de trombosis (2).

En pacientes jóvenes (18–45 años), otros factores de riesgo, diferentes a los embólicos, juegan un papel preponderante (3–4). El advenimiento de tecnología de diagnóstico genético ha incrementado la posibilidad de diagnosticar mutaciones genéticas que pueden incrementar el riesgo de desarrollar un ACV (5).

Las consecuencias del ACV son devastadoras, por lo que es una prioridad encontrar una causa subyacente para prevenir futuros eventos. En este artículo, se describe la relación entre dos factores de riesgo que, combinados, pueden incrementar el riesgo de desarrollar un ACV: la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la hiperhomocisteinemia asociada a la mutación de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (2, 6–7).

Presentación del caso clínico 1

Paciente masculino de 31 años con antecedentes de hipotiroidismo e infección por VIH en manejo con abacavir, dolutegravir y lamivudina desde hace cinco años, que ingresó con cuadro clínico de disartria, pérdida súbita del conocimiento por un minuto, con recuperación completa en la primera hora posterior al evento. En la resonancia magnética (RM) cerebral contrastada se evidenció un evento isquémico de evolución subaguda en circulación anterior, además, se descartaron causas cardioembólicas y se evaluó el control de viremia del paciente, sin embargo, se encontraron niveles elevados de homocisteína, pero normales para vitamina B12 y ácido fólico, por lo cual se realizaron pruebas genéticas que incluyeron: mutación 1691G>A (reacción en cadena de la polimerasa, o según sus siglas, PCR en tiempo real) que resultó negativa y amplificación específica de PCR en tiempo real con sondas FRET, solo para la mutación C677T de MTHFR, de la cual se obtuvo un resultado homocigoto para dicha mutación (tabla 1), por ello se inició tratamiento anticoagulación y prevención secundaria de acuerdo con sus patologías.

Presentación del caso clínico 2

Paciente masculino de 50 años, con historia de hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica y con infección por VIH de diagnóstico reciente, en manejo con dolutegravir y lamivudina; anticoagulado de manera crónica por trombosis venosa profunda y superficial bilateral y ACV isquémico en territorio anterior. El paciente ingresó por pérdida de conciencia, con parálisis facial, afasia global y hemiplejía derecha; la RM cerebral que mostró que el paciente tuvo eventos isquémicos subagudos frontoparietal, talámico izquierdo y en el vermix hacia el hemisferio cerebeloso derecho, con evidencia de elevación en los niveles de homocisteína y vitamina B12 (tabla 1), por lo que se solicita una prueba para la mutación para gen MTHFR A1298C, encontrado mutación para estado homocigoto.

Discusión

La fisiopatología del ACV es multifactorial e incluye varios mecanismos interrelacionados de factores genéticos y del medio (8–9). Su evaluación e intervención puede modificar el curso de la enfermedad, disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad asociada y los costos en salud (10).

En pacientes jóvenes, el riesgo de recurrencia es mayor, con una tasa del 9,4% vs. el 5,4%, respecto a personas mayores (10). Los factores de riesgo convencionales como la edad avanzada, el sexo masculino, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes, solo contribuyen en una baja proporción al desarrollo de ACV en población joven (10). El término ACV de fuente no determinada (20%) engloba los eventos isquémicos no lacunares, en los cuales se han excluido las mayores causas de cardioembolismo y estenosis proximal arterial (3, 10). Adicionalmente, la presencia de infección por VIH es un factor de riesgo cardiovascular reconocido, especialmente entre pacientes con carga viral no controlada y bajos niveles de CD4 (1, 11). Estos pacientes tienen de 8 a 10 veces más probabilidades de desarrollar trombosis que la población general, dado por una variedad de coagulopatías adquiridas que aumentan su incidencia (12–13). En pacientes con enfermedad controlada y en manejo con terapia antirretroviral, el riesgo no está tan claramente definido (12). Algunas de las explicaciones que se han encontrado sobre este fenómeno incluyen: aumento

Tabla 1. Reporte de paraclínicos de relevancia de los casos 1 y 2

Laboratorio	Unidades	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Valores de referencia
LTCD4	mm ³	629	873	401-1532
Carga viral en la prueba cuantitativa ultrasensible (VIH-1)	Copias/ml	Menor de 40	Menor de 40	De 40 copias/ml a 10 millones de copias/ml)
Leucocitos	K/ μ l	8,42	8,72	4,5-10
Hemoglobina (Hb)	g/dl	17,70	9,8	14-18
Hematocrito	%	52,6	28,1	42-52
Recuento de plaquetas	K/ μ l	348.000	176.000	130-400
Nitrógeno ureico (BUN)	mg/dl	12,5	40,7	7-25
Creatinina en suero	mg/dl	1,5	2,41	0,7-1,3
Cianocobalamina (B12)	pg/ml	464	Mayor a 2000	193-982
Ácido fólico (B9)	ng/ml	3,54	3,86	3-17
Homocisteína	μ mol/l	29	17	5,46-16,2
PCR en tiempo real con sondas FRET, específicas para la mutación A1298C del MTHFR	No aplica	Ausencia de la mutación	El paciente es homocigoto para la mutación del gen MHTFR	Ausencia de la mutación
PCR en tiempo real con sondas FRET, específicas para la mutación C677T del MTHFR	No aplica	El paciente es homocigoto para la mutación C677T del gen MHTFR	Ausencia de la mutación	Ausencia de la mutación
Factor V Leiden, gen F5, mutación 1691G>A (PCR en tiempo real)	No aplica	No se detectó la mutación 1691G>A en el gen F5	No se detectó la mutación 1691G>A en el gen F5	Individuo homocigoto sin la mutación o <i>wild type</i> (wt/wt)

Notas: MTHFR: metilenotetrahidrofolato reductasa, PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: historia clínica de los pacientes.

de aterosclerosis, infecciones del sistema nervioso central, coagulopatías y vasculopatías secundarias (12, 14-15), y los "recientemente conocidos" factores de riesgo avanzados, (polimorfismos genéticos) también se consideran como factores de riesgo independientes importantes (16-17). El estudio MEGASTROKE-GWAS encontró asociaciones entre mutaciones de genes y el desarrollo de factores de riesgo de ACV como la hiperhomocisteinemia (18-19).

La homocisteína es un aminoácido que no participa en la síntesis de proteínas, siendo un paso intermedio en el metabolismo de la metionina, y sus niveles plasmáticos están determinados por varios factores como alteraciones genéticas de las enzimas del metabolismo de la metionina y deficiencias de cofactores como las vitaminas B12, B6 y B9 (7, 19).

Por otra parte, la homocisteína es degradada irreversiblemente a través de la vía de transulfuración a cisteína o remetilación a metionina, donde participa la MTHFR (7, 20). Los niveles circulatorios elevados de homocisteína han sido reconocidos como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y particularmente se relaciona con la extensión de la isquemia en ACV (2), donde los mecanismos fisiopatológicos incluyen alteraciones en el endotelio, estrés oxidativo y la inflamación con activación de la coagulación (20). Además, induce la hipometilación del ácido desoxirribonucleico y empeora la apoptosis, promoviendo la susceptibilidad al daño neuronal (9, 21-22).

Varias enzimas contribuyen en la vía metabólica de la homocisteína, entre ellas se encuentra la MTHFR y el gen que codifica la enzima se encuentra en el

cromosoma 1 (1p36.3) (7, 17). Este gen presenta variantes alélicas que pueden alterar la actividad de la proteína, comparada con el alelo original (23). Las variantes mejor caracterizadas son los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en las posiciones 677 (MTHFR 677C>T) y 1298 (MTHFR 1298A>C) (7, 16, 23). Además, el polimorfismo 677C>T reduce la conversión de 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato, aumenta los niveles de homocisteína y se relaciona con un mayor NIHSS y Rankin Score (21).

La eficacia de la terapia con B9 en la prevención del ACV y la reducción de los niveles de homocisteína, debe valorarse e interpretarse según los datos iniciales de folato y el polimorfismo C677T (2, 7). Está demostrado que la reducción de la homocisteína con ácido fólico tiene efectos beneficiosos sobre la disfunción endotelial, incluida la mejora en los niveles de TM o ICAM (7). En estudios de aleatorización mendeliana, por subtipos de causas de ACV, se evidenció que la hiperhomocisteinemia está asociada con el subtipo de enfermedad de vaso pequeño (20, 22), donde la suplementación diaria con ácido fólico redujo los niveles de homocisteína en sangre en un 25% y la suplementación con vitamina B12 en un 7% adicional (28-29).

En pacientes con VIH en manejo antirretroviral es común encontrar niveles elevados de homocisteína asociados a niveles de ácido fólico y vitamina B12 disminuidos por una absorción más lenta (20, 22).

En los pacientes con VIH, el riesgo inherente a la enfermedad y al uso de algunas terapias antirretrovirales puede hacer que estos factores de riesgo no tradicionales sean aún menos evaluados y que el riesgo de recurrencia aumente. En los dos casos presentados, lo que hizo que se realizara una búsqueda de otras causas asociadas fue la presencia de carga viral controlada, con tratamiento estable, sin coinfecciones asociadas al VIH y con cambios en los niveles de homocisteína. En el segundo caso, fue llamativa la presencia de trombosis a pesar de una anticoagulación adecuada y control de sus enfermedades de base.

Esto nos lleva a pensar en la necesidad de realizar un tamizaje enfocado en la búsqueda activa de factores no tradicionales, como son el nivel de homocisteína, los niveles de vitaminas B o la presencia de polimorfismos genéticos, especialmente en pacientes jóvenes, con eventos isquémicos recurrentes o con trombosis de otros territorios vasculares o eventos isquémicos en presencia de anticoagulación y de viremia controlada, independientemente de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

Con el desarrollo de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, según sus siglas en inglés), la medicina de precisión en estos pacientes jugará un rol importante en la detección, la estratificación de riesgo, el manejo y el pronóstico.

Contribución de los autores. Juan Felipe Luna Ojeda: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; María del Mar Martínez Domínguez: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; José Joaquín Alvarado Quintero: conceptualización, curaduría de los datos, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; Ingrid Álvarez-Echeverry: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito.

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este caso.

Financiación. Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este caso.

Implicaciones éticas. Se cuenta con los respectivos consentimientos informados de parte de los pacientes para el uso de la información y publicación de este caso.

Referencias

1. Bogorodskaya M, Chow FC, Triant VA. Stroke in HIV. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):280-7. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.032>
2. Kumar P, Mishra A, Prasad MK, Verma V, Kumar A. Relationship of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T variation with susceptibility of patients with ischemic stroke: a meta-analysis. *Cureus.* 2022 ag. 20;14(8):e28218. <https://doi.org/10.7759/cureus.28218>
3. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol.* 2022;18:455-65. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00663-4>
4. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in acute stroke treatment.* 1993 en.;24(1):35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
5. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 febr. 24;11:157. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S53203>
6. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain.* 2004 en.;127(1):212-9. <https://doi.org/10.1093/brain/awh023>
7. Cristalli CP, Zannini C, Comai G, Baraldi O, Cuna V, Cappuccilli M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, polymorphisms and predisposition to different multifactorial disorders. *Genes Genom.* 2017;39:689-99. <https://doi.org/10.1007/s13258-017-0552-5>
8. Chauhan G, Debette S. Genetic risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:124. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0804-z>
9. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022;49(2):15. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070>
10. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nature Rev Neurol.* 2014;10:315-25. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.72>
11. Ismael S, Khan MM, Kumar P, Kodilela S, Mirzahosseini G, Kumar S, et al. HIV associated risk factors for ischemic stroke and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5306. <https://doi.org/10.3390/ijms21155306>
12. Sule AA, Pandit N, Handa P, Chadachan V, Tan E, Sum FNCY, et al. A case series of HIV-seropositive patients and hypercoagulable state—is it difficult to treat even with therapeutic anticoagulation? *Int J Angiol.* 2013 jun.;22(2):105-8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334868>
13. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS.* 2007 my. 11;21(8):921-7. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328133f29c>
14. Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology.* 2007 abr. 17;68(16):1257-61. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259515.45579.1e>
15. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K, et al. A systematic review of the associations between HIV/HCV coinfection and biomarkers of cardiovascular disease. *Rev Med Virol.* 2018;28(1):e1953. <https://doi.org/10.1002/rmv.1953>
16. Masud R, Khan AUH, Farogh Anjum A, Jawwad G, Azeem Z, Zaigham Baqai H, et al. The connotation of variances in the risk predictors, medications, homocysteine, and homocysteine pathway gene polymorphisms with CVA/stroke. *Glob Med Genet.* 2020 dic.;07(04):113-20. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722884>
17. Mazdeh M, Khazaie M, Omrani MD, Noroozi R, Komaki A, Karimi M, et al. Association between methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2021;131(1):44-8. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1733554>
18. Georgakis MK, Gill D. Mendelian randomization studies in stroke: exploration of risk factors and drug targets with human genetic data. *Stroke.* 2021;52(9):2992-3003. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032617>
19. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Mathews Samuel S, Büsselberg D, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* 2021;12:477-505. <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00263-0>
20. Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2021 dic. 1;19(1):97. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01977-8>
21. Huang LW, Li LL, Li J, Chen XR, Yu M. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a case-control study in the southwest of China. *J Int Med Res.* 2022 febr. 1;50(2). <https://doi.org/10.1177/03000605221081632>
22. Larsson SC, Traylor M, Markus HS. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis. *Ann Neurol.* 2019 abr. 1;85(4):495-501. <https://doi.org/10.1002/ana.25440>
23. Romero-Sánchez C, Gómez-Gutierrez A, Gómez PE, Casas-Gómez MC, Briceño I. Frecuencia del polimorfismo c677t (rs1801133) del gen MTHFR en individuos colombianos. *Colomb Med.* 2015;46(2):75-9. http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v46n2/es_v46n2a06.pdf