

Mutação do fator V de Leiden em paciente com síndrome de Down. Relato de caso*

Mutation in factor V Leiden in patients with Down syndrome. Case report

Rafaela Ludwig Lehmkuhl¹, Lucas Hummelgen Leitis¹, Thais Porto¹, Felipe Gesser Cardoso¹, Maria Claudia Lobe²

*Recebido do Ambulatório de Síndrome de Down da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Blumenau, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A mutação no fator V de Leiden é a anormalidade genética predisponente mais comum para tromboembolismo venoso (TEV). Sua forma heterozigótica é encontrada em 5% da população e a forma homozigótica em 1% da população. A alta prevalência da doença de Leiden na população em geral correlacionada com níveis relativamente baixos de TEV sugere que a mutação produz um risco moderadamente aumentado de trombose, e que existe combinação com outros fatores de risco, dentre eles, o uso de anticoncepcional oral (ACO). Pouco se conhece sobre o risco de TEV em pacientes com síndrome de Down (SD). O objetivo deste estudo foi relatar o caso de paciente portadora de SD, fazendo uso de ACO, que apresentou acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) e trombose venosa profunda (TVP), bem como realizar uma revisão bibliográfica sobre os eventos tromboembólicos acometendo os portadores de SD.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 17 anos, portadora de SD, em tratamento com levotiroxina sódica, obesa, após um ano do início de ACO apresentou quadro compatível com AVEi, e dois dias após, TVP de membro inferior esquerdo, sendo diagnosticada com mutação do fator V de Leiden.

CONCLUSÃO: Devido à maior incidência de obesidade, sedentarismo e hipotireoidismo nos pacientes com SD, pode-se considerar que o uso de ACO venha a ser um fator adicional para a ocorrência de eventos tromboembólicos nestes pacientes. No entanto, até o momento não há dados que apontem maior prevalência de mutação do fator V de Leiden nos portadores de SD. Propõem-se novos estudos clínicos para avaliar os distúrbios da hemostasia nos pacientes com SD.

Descritores: Fator V de Leiden, Síndrome de Down, Trombose.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The most common clotting abnormality associated with venous thromboembolism is a reduced inactivation of coagulation factor V. This abnormality has a prevalence of 1% to 7% in the general population and 20% to 30% of patients with thrombosis. The high prevalence of the mutation in factor V in the general population, correlated with relatively low levels of venous thromboembolism suggests that the mutation produces a moderately increased risk of thrombosis, and there is a combination with other risk factors such as the use of oral contraceptives (OCA). The risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with Down syndrome (DS) isn't well known, and the benefit on using OCA in this population it is questionable. The objective is describing the case of a patient with DS who had an ischemic stroke and deep vein thrombosis.

CASE REPORT: Female patient, 17 years-old, with DS, 17 years old, treated with levothyroxine, obese, one year after the start of OCA presented clinically compatible with ischemic stroke, and two days later, deep vein thrombosis in left lower limb. After laboratory tests, was diagnosed with mutation of factor V Leiden.

CONCLUSION: Due to a higher incidence of obesity, sedentary lifestyle and hypothyroidism in patients with DS, we can consider that the use of OCA will be an additional factor for the occurrence of thromboembolic events in these patients. We propose the evaluation of coagulation tests and research for congenital disorders of hemostasis in patients with DS before the beginning of OCA use.

Keywords: Down syndrome, Factor V Leiden, Thrombosis.

INTRODUÇÃO

A deficiência do fator V de Leiden é a anormalidade genética predisponente mais comum para tromboembolismo venoso (TEV)¹. Sua forma heterozigótica é encontrada em cerca de 5% da população branca, e a forma homozigótica é encontrada em menos de 1% da população. A forma heterozigótica da deficiência do fator V de Leiden aumenta o risco de desenvolver TEV em 5 a 7 vezes, já a forma homozigótica em 25 a 50 vezes².

A trombose venosa, infarto de miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) foram associados com o uso de anticoncepcional oral (ACO). Estudos recentes mostram maior risco de trombose venosa com o uso de progestágenos de terceira geração. A mutação do fator V de Leiden e as deficiências de proteínas C e S são algumas condições associadas com o aumento de trombose venosa nos usuários de ACO. A sua prudência na prescrição ajuda na prevenção da trombose³.

1. Graduando de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Blumenau, SC, Brasil

2. Professora de Pediatria da Universidade Regional de Blumenau (FURB); Especialista em Endocrinopediatria. Blumenau, SC, Brasil

Apresentado em 16 de março de 2012

Aceito para publicação em 26 de outubro de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Rafaela Ludwig Lehmkuhl

Rua São Paulo 740 – Victor Konder

89012-000 Blumenau, SC.

Fone (47) 9969-8181

E-mail: rafa_lehmkuhl@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

A mutação do fator V é responsável pelo fenômeno de resistência à proteína-C ativada¹. A proteína-C é uma via importante da anticoagulação. A resistência a essa proteína resulta em hipercoagulabilidade e consequentemente, um risco aumentado de trombose venosa⁴.

A síndrome de Down (SD) é uma doença genética complexa com prevalência populacional média de 1:700 recém-nascidos. Apresenta uma combinação de características fenotípicas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor⁵.

Diversas doenças acometem os portadores de SD, por isso, são aplicados protocolos para o atendimento dessa população. Através da descrição desse caso clínico, sugere-se a necessidade de mais ensaios clínicos para avaliação da prevalência de eventos tromboembólicos associados a doença de Leiden em portadores de SD.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente portador de SD que apresentou AVE isquêmico (AVEi) e trombose venosa profunda (TVP), diagnosticada com a mutação do Fator V de Leiden, bem como realizar uma revisão bibliográfica sobre os eventos tromboembólicos acometendo os portadores com SD, questionando a indicação rotineira de anticoncepção nessa população.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, portadora de SD, com índice de massa corpórea de 33,3 kg/m², caracterizada com obesidade grau I segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em tratamento com levotiroxina sódica (50 µg) há 2 anos, devido a tireoidite de Hashimoto. A avaliação cardiológica evidenciou estenose de ramos pulmonares de grau mínimo.

Sua mãe relata que a filha está em “risco de início de atividade sexual” solicitando um método anticoncepcivo. Foi prescrito o ACO Tâmisia 20⁺ (etinilestradiol 75 µg e gestodeno 20 µg) aos 15 anos de idade.

Aos 16 anos, a paciente apresentou episódios de vômitos, cefaleia, perda de força nos membros superior e inferior direitos e três episódios convulsivos tônico-clônicos, sendo diagnosticada com AVEi. Após alguns dias desse evento, a paciente apresentou dor intensa em região perineal esquerda associada a manchas equimóticas e edema de coxa esquerda, sendo diagnosticada com TVP de membro inferior esquerdo. Não há relato familiar de TEV.

Foi realizada uma avaliação laboratorial com solicitação de tempo de atividade da protrombina (TAP), razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial (KPTT), tempo de sangramento e função hepática. O exame de pesquisa de mutação do fator V de Leiden constatou que a paciente é portadora de mutação em homozigose A, sendo confirmado o diagnóstico de trombofilia hereditária. Os demais exames para triagem de trombofilias foram negativos, incluindo protrombina mutante, homocisteína, antitrombina, proteína-C, proteína-S e anticoagulante lúpico. Desta forma, foi iniciado o tratamento com anticoagulante. Desde então vem sendo acompanhada neste ambulatório, para controle dos parâmetros de coagulação e das doenças associadas à SD. Está em tratamento com levotiroxina sódica e warfarina. Foi realizada orientação para controle alimentar e suspensão do ACO.

DISCUSSÃO

A TVP é uma doença comum e de etiologia multifatorial, atingindo, em média, 1/1000 indivíduos adultos por ano. A sua incidência varia com a idade: ocorre muito raramente na infância e aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos. A elevada morbimortalidade associada é condicionada pela gravidade do evento clínico agudo, pela tendência para a recorrência clínica e pelas sequelas crônicas frequentemente debilitantes (síndrome pós-trombótica ou, mais raramente, a hipertensão pulmonar tromboembólica)⁶.

O quadro clínico depende do território vascular implicado. A TVP dos membros inferiores e/ou embolia pulmonar são os quadros mais frequentes⁷.

As trombofilias são definidas como predisposição à trombose venosa, ou, ocasionalmente, arterial, devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea, podendo ser hereditárias ou adquiridas⁷.

As trombofilias hereditárias são de transmissão autossômica dominante e distinguem-se em: deficiência de antitrombina, proteína-C e proteína-S; e mutação Q506 do gene do fator V (fator V de Leiden), acarretando resistência à proteína-C ativada, mutação do gene da protrombina e disfibrinogenemia. É considerada trombofilia adquirida a síndrome do anticorpo antifosfolípide e mista, a hiper-homocisteinemia⁶.

Em 1993, associou-se a resistência à proteína-C ativada como fator patogênico para trombose. A resistência de proteína-C é encontrada em 20% a 60% dos pacientes com TVP. Em mais de 90% dos casos a origem da resistência de proteína-C é uma única mutação no gene para o fator V⁶.

A proteína-C é uma via importante da anticoagulação, esta ativada, inibe a coagulação através da clivagem e inativação dos fatores de coagulação. A resistência a essa proteína resulta em hipercoagulabilidade e consequentemente, um risco aumentado de TVP⁴. Os episódios tromboembólicos associados a doença de Leiden são quase exclusivamente venosos. A gravidade e localização de trombose em portadores da doença de Leiden são muito diversas. A localização mais comum é a trombose nas veias profundas da perna, enquanto que a trombose venosa portal e trombose venosa superficial são menos prevalentes⁸.

O risco de eventos tromboembólicos aumenta ainda mais quando existe a associação entre mutação do fator V de Leiden e outros fatores de risco. O uso de ACO é um dos fatores mais importantes para essa associação⁸.

O uso de ACO combinados leva a aumento do risco para desenvolvimento de trombose venosa e arterial, sendo este risco, mais importante no primeiro ano de uso de ACO e em mulheres com fatores de risco genético ou adquiridos para trombose^{9,10}.

O risco de TVP durante o uso de ACO é de três a seis vezes maiores quando comparada com não usuárias. O risco de trombose é duas vezes maior quando o componente da pílula contém os estrogênios de terceira geração (desogestrel e gestodeno)¹⁰.

Estudos sugerem que as usuárias de contraceptivos orais possuem uma resistência à ação anticoagulante da proteína-C ativada. Com base nestas observações, foi proposto que a resistência a proteína-C ativada pode ser a base do mecanismo do aumento do risco de TVP durante o uso de ACO¹¹.

É reconhecido que o fator V de Leiden aumenta consideravelmente o risco de TEV associada com o uso de ACO. Essa maior suscetibilidade para TEV conferida pela mutação no fator V de Leiden e outras mutações pró-trombóticas geraram questionamentos sobre o valor da triagem para essas mutações antes da prescrição de ACO. Até o momento, acredita-se que na ausência de uma história familiar de TEV, há pouca justificativa para triagem de mutações pró-trombóticas, já que cerca de 50% dos episódios de TEV são idiopáticos¹².

Até o momento, poucos são os estudos que apontam uma correlação entre mutação do fator V de Leiden e SD. Gurgey e col.¹³, após avaliar 168 casos de trombose na faixa etária pediátrica, encontrou um caso de um paciente portador de SD com mutação do fator V de Leiden. Poucos são os relatos de TVP em pacientes com SD. O estudo realizado por Tateishi e col.¹⁴ trouxe pela primeira vez esta relação, que ainda é incerta.

Existe a necessidade de maiores estudos avaliando o maior risco de TEV em pacientes portadores de SD, assim como estudos avaliando a prevalência de distúrbios da coagulação nestes pacientes. Devido à maior incidência de obesidade, sedentarismo e hipotireoidismo nos pacientes com SD, pode-se considerar que o uso de ACO seja um fator adicional para a ocorrência de eventos tromboembólicos nestes pacientes. No entanto, até o momento não há dados que apontem uma prevalência aumentada de portadores de SD acometidos por mutação do fator V de Leiden. Propõem-se novos estudos clínicos, com um maior número de pacientes, para avaliar os distúrbios da hemostasia nos pacientes com SD.

REFERÊNCIAS

1. Rodeghiero F, Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thrombolism. *Ann Inter Med.* 1999;130(8):643-50.
2. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 1995;346(8990):1593-6.
3. Chambô AF, Melhem MEV, Ramos NLP, et al. Risco de trombose com anticoncepcionais hormonais orais. *Femina.* 2004;32(6):495-9.
4. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein c caused by arg506 to gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):139-48.
5. Fonseca AG, Amaro M. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. *Rev Soc Port Med Int.* 2008;15(4):284-90.
6. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências síndromes e heranças. CID Editora: São Paulo; 2000. p. 819-94.
7. Dahlbäck B. Resistance to activated protein C caused by the R506Q mutation in the gene for factor V is a common risk factor for venous thrombosis. *JJOJOP Int Med Supplement.* 1997;740:1-8.
8. Gerry AF, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease: description of a Janus-Faced Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):530-8.
9. Vieira CS. Contraceptivo oral combinado e risco para trombose: papel do progestagênio. *Femina.* 2004;32(10):853-62.
10. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(1):69-84.
11. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):193-7.
12. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344(20):1527-35.
13. Gurgey A, Ozyurek E, Gumruk F, et al. Thrombosis in children with cardiac pathology: frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(3):244-8.
14. Tateishi A, Mitsui H, Oki T, et al. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(22):1429-33.