

Eventos Trombóticos em Dois Irmãos com Trombofilia

Thrombotic Events in Two Siblings with Thrombophilia

Ricardo Pereira Silva e Carlos Roberto Martins Rodrigues

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza, CE

Apresentaremos à seguir o caso clínico de dois irmãos com diferentes apresentações de fenômenos trombóticos, nos quais foi constatado a mutação da protrombina.

We describe the clinical case of two siblings with different presentations of thrombotic phenomena, in which prothrombin mutation was observed.

A trombofilia pode se dar pela presença de um ou mais fatores genéticos, ou pela presença de doenças crônicas, como obesidade mórbida, câncer, doenças inflamatórias intestinais, ou por persistência de anticorpos antifosfolípedes ou mesmo por condições que temporariamente aumentam a tendência à coagulação, como cirurgia recente, trauma, imobilização prolongada, gravidez, uso de anovulatório oral ou terapia de reposição hormonal¹.

Entre os tipos de trombofilia herdados, encontram-se a mutação da protrombina 20210A, a mutação do fator V, a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S, a deficiência de antitrombina III e a hiper-hemocisteinemia²⁻⁴.

Relato dos Casos

Caso 1 - Paciente do sexo feminino, 28 anos, internada com quadro de dor precordial prolongada associada a náusea e dispnéia. Informava ser tabagista de 20 cigarros/dia e sedentária. Não apresentava outros antecedentes patológicos.

Ao exame físico, apresentava PA de 120/80 mmHg, FC = 80 bpm. Ausculta Cardíaca - Ritmo Cardíaco Regular em 3 Tempo por B4. Restante do exame físico normal.

O eletrocardiograma apresentava supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V3. O ecocardiograma mostrava hipocinesia anterior e apical. Submetida a cateterismo cardíaco, quatro dias após o episódio de dor, o exame mostrou trombos em artéria coronária descendente anterior, com fluxo lento nessa coronária, sugerindo que tenha havido recanalização espontânea.

Realizada pesquisa de causa de trombofilia, com execução de TAP, TTPA, anticardiolipina, proteína C, proteína S, antitrombina III, FAN, VDRL, todos com resultados normais. A pesquisa de mutação da protrombina foi positiva, no padrão heterozigótico.

Na consulta de retorno após a alta, a paciente encontrava-se assintomática, em uso de aspirina, atorvastatina e ramipril. Eletrocardiograma revelava onda Q de V1 a V3 e ecocardiograma de controle mostrava acinesia ântero-septal.

Caso 2 - Paciente do sexo masculino, 30 anos de idade, passou a apresentar episódios de palpitação associados a tontura. Após três dias, procurou assistência médica. Não havia antecedentes de doenças cardiovasculares.

O exame físico era normal, exceto pelo ritmo cardíaco irregular. O eletrocardiograma mostrava fibrilação atrial com frequência cardíaca de 120 bpm.

Os exames laboratoriais eram normais. O ecocardiograma transtorácico foi normal (medida do átrio esquerdo de 3,2 cm) e o ecocardiograma transesofágico mostrou trombo em átrio esquerdo.

A pesquisa de trombofilia foi negativa exceto por mutação da protrombina.

O paciente recebeu alta com prescrição de varfarin e recomendação de manter INR em torno de 2,0. Na consulta de retorno após a alta, o paciente apresentava-se assintomático, sem novos episódios de fibrilação atrial.

Discussão

A mutação da protrombina 20210A, também chamada de mutação do fator II, é uma alteração no código genético que leva ao aumento da produção de protrombina. Essa condição foi descrita em 1996 e ocorre em 2% da população branca dos Estados Unidos. A maioria dos portadores dessa doença são heterozigotos para essa mutação genética. A mutação da protrombina ocorre com igual frequência nos dois sexos. Sua presença aumenta o risco de desenvolver trombose venosa profunda em duas a três vezes. Mulheres com a mutação da protrombina aumentam o risco de desenvolver trombose venosa profunda em dezesseis vezes se estiverem utilizando anovulatório oral. Parece haver evidência de que a mutação da protrombina ocorra mais comumente em mulheres que tiveram complicações na gravidez (perda fetal depois da 20ª semana, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia)¹.

A relação entre aterosclerose e trombose foi reconhecida há muito tempo, mas apenas recentemente compreendeu-se que alguns fatores hemostáticos afetam não apenas a formação do trombo, mas também têm efeito aterogênico direto. A aterosclerose é uma condição complexa que resulta

Palavras-chave

Trombofilia, trombose.

Correspondência: Ricardo Pereira Silva •

Rua República do Líbano, 630/1002 - 60160-140 - Fortaleza, CE

E-mail: rpsilva@cardiol.br

Artigo recebido 25/04/05; revisado recebido em 09/02/06; aceito em 17/03/06.

da interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais. Numerosos polimorfismos e mutações genéticas relacionados ao sistema hemostático e aos determinantes vasculares que modulam a biodisponibilidade do óxido nítrico foram identificados na década passada⁵.

Quando se fala em instabilidade da doença coronariana, vem à mente o conceito de “placa vulnerável”. Alguns autores propõem que se chame atenção também para o termo “sangue vulnerável”, àquele que é propenso a trombose. Alguns polimorfismos plaquetários como o da glicoproteína GPIIIa, I β -alfa gene 5T/C Kozak, fator V e fator VII, têm sido relatados como fatores de risco independentes para infarto do miocárdio⁶.

O infarto agudo do miocárdio é uma doença complexa, poligênica e multifatorial, resultado da interação entre o patrimônio genético do indivíduo e vários fatores ambientais. Embora cada fator de risco para insuficiência coronariana esteja parcialmente sob controle genético, a história familiar de doença coronariana também é importante preditor, sugerindo a existência de suscetibilidade genética adicional para essa condição.

Alguns pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio não apresentam nenhum fator de risco tradicional, também sugerindo a contribuição de um componente genético não caracterizado. Estudos genéticos de ligação e análises de genes-candidatos têm identificado um *locus* e vários genes-candidatos na predisposição para infarto agudo do miocárdio⁷.

Dropinski e cols. publicaram o caso de um paciente de 32 anos que teve dois episódios de infarto do miocárdio, sem nenhum fator de risco clássico para aterosclerose. Exames laboratoriais revelaram síndrome antifosfolípide primária, mutação do fator V de Leiden e hiper-hemocisteinemia leve, que podem ter sido fatores predisponentes para oclusão das coronárias⁸.

Estudos que sugerem que a mutação em genes específicos da coagulação podem exercer uma base genética para o risco cardiovascular são, no entanto, às vezes, conflitantes. Wu e Tongalis revisaram estudos clínicos que examinavam o papel do polimorfismo do nucleotídeo nos fatores de coagulação e na atividade plaquetária para determinarem se genótipos

específicos estão correlacionados com história de eventos arteriais trombóticos (síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral). Foi realizada uma metanálise dos estudos do fator II, fator V de Leiden, fator VII e glicoproteína IIIa. Não houve correlação do polimorfismo do fator II ou fator V com doença coronariana. Houve correlação do fator V com AVC e da GP III a com doença coronariana⁹.

Observa-se que algumas arritmias cardíacas podem levar a alteração nos níveis plasmáticos de marcadores hemostáticos, dependendo da função do apêndice atrial esquerdo. Sakurai e cols. realizaram estudo comparando três grupos de pacientes: um grupo com fibrilação atrial, outro com *flutter* atrial e o terceiro em ritmo sinusal. Foram avaliados os níveis plasmáticos de marcadores de atividade plaquetária (fator 4 plaquetário e betatromboglobulina), o estado trombótico (complexo trombina-AT III e fragmentos 1 e 2 da protrombina) e o estado fibrinolítico (d-dímero e complexo inibidor plasmina-alfa 2-plasmina). Não houve diferença nos níveis plasmáticos de marcadores hemostáticos entre o grupo de *flutter* atrial e o grupo de ritmo sinusal. No entanto, os pacientes com *flutter* atrial que apresentavam função do apêndice atrial esquerdo alterada tiveram maiores níveis de d-dímero e de betatromboglobulina que os pacientes com função do apêndice atrial esquerdo normal¹⁰.

No primeiro caso deste artigo, a paciente apresentava alguns fatores de risco clássicos para doença coronariana, como tabagismo e sedentarismo. Mas tratava-se apenas de dois fatores de risco entre os dez tradicionais. Portanto, há uma grande probabilidade de que a mutação da protrombina tenha sido o grande responsável pela oclusão da coronária. No segundo caso, sabe-se que a fibrilação atrial em si é considerada um fator de risco para formação de trombo. No entanto, a mutação da protrombina também pode ser considerada um fator de risco adicional para a formação do trombo encontrado nessa paciente.

Como lição a ser tirada dos casos citados, consideramos que pacientes jovens que apresentem infarto do miocárdio devem ser investigados quanto à trombofilia e o mesmo deve ser feito em seus familiares.

Referências

1. Varga EA, Moll S. Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation). *Circulation*. 2004; 110: e15-e18.
2. Ventura P, Cobelli M, Marietta M, Panini R, Rosa MC, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 153-9.
3. Ruef J, Katus HA. Venous thrombosis and thrombophilic management of prevention and therapy. *Hamostaseologie*. 2003; 23: 186-98.
4. Gathof BS, Picker SM, Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur J Med Res*. 2004; 9: 95-103.
5. Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15: 129-43.
6. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation*. 2003; 108: 1772.
7. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction for polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1916-23.
8. Dropinski J, Węgrzyn W, Szczeklik W, Krzanowski M. Myocardial infarction as an initial symptom of antiphospholipid syndrome, factor V mutation, and hyperhomocysteinemia. *Pol Arch Med Wewn*. 2004; 111: 63-7.
9. Wu A, Tongalis G. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 1361-6.
10. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest*. 2003; 124: 1670-4.