



ARTIGO DE REVISÃO

# Systematic review: hereditary thrombophilia associated to pediatric strokes and cerebral palsy<sup>☆</sup>



Vinicius M. Torres<sup>a</sup> e Vera A. Saddi<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia, GO, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Mestrado em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia, GO, Brasil

<sup>c</sup> Laboratório de Oncogenética e Radiobiologia, Associação de Combate ao Câncer, Goiânia, GO, Brasil

Recebido em 23 de junho de 2014; aceito em 6 de agosto de 2014

## KEYWORDS

Mutation;  
Polymorphisms;  
Hereditary  
thrombophilia;  
Pediatric strokes;  
Cerebral palsy

## Abstract

**Objectives:** This review aimed to organize and consolidate the latest knowledge about mutations and genetic polymorphisms related to hereditary thrombophilia and their potential association with pediatric stroke and cerebral palsy (CP).

**Sources:** Scientific articles published from 1993 to 2013, written in Portuguese, English, French, and Spanish, were selected and reviewed. The publications were searched in electronic databases, and also in the collections of local libraries. The terms “hereditary thrombophilia”, “polymorphisms”, “mutation”, “pediatric strokes”, and “cerebral palsy” were used for the research.

**Summary of the findings:** The search in databases and in the bibliographic references retrieved 75 articles for inclusion in this review. Studies that investigated hereditary thrombophilias and their associations to CP and arterial and venous pediatric stroke presented contradictory results. The meta-analysis and case-control studies that showed positive results for this association described only slightly increased relative risks and sometimes had questionable conclusions. The association of two or more hereditary thrombophilias, or the association between thrombophilia and other specific clinical risk factors, suggest a higher risk of CP and pediatric stroke than isolated hereditary thrombophilia.

**Conclusions:** Larger, multicenter studies should be developed in order to elucidate the role of mutations leading to hereditary thrombophilia and the development of CP and pediatric stroke. The complex and multifactorial etiology of CP and stroke makes this an arduous and difficult task; however, the benefits generated by these studies are immeasurable.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.08.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Torres VM, Saddi VA. Systematic review: hereditary thrombophilia associated to pediatric strokes and cerebral palsy. J Pediatr (Rio J). 2015;91:22–9.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [verasaddi@gmail.com](mailto:verasaddi@gmail.com) (V.A. Saddi).

**PALAVRAS-CHAVE**

Mutação;  
Polimorfismos;  
Trombofilias hereditárias;  
Acidentes vasculares cerebrais pediátricos;  
Paralisia cerebral

**Revisão sistemática: trombofilias hereditárias associadas aos acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral****Resumo**

**Objetivo:** Sistematizar e integrar os últimos conhecimentos sobre mutações e polimorfismos genéticos relacionados às trombofilias hereditárias e suas potenciais associações com acidentes vasculares cerebrais pediátricos (AVC) e paralisia cerebral (PC).

**Material:** Artigos científicos publicados de 1993 a 2013, escritos em português, inglês, francês e espanhol foram selecionados e revisados. As publicações foram pesquisadas nas bases de dados eletrônicas, como também nos acervos das bibliotecas locais. Os termos mutação, polimorfismos, trombofilias hereditárias, acidentes vasculares cerebrais pediátricos e paralisia cerebral foram usados para a pesquisa.

**Resultados:** A pesquisa nas bases de dados e nas referências bibliográficas identificou 75 artigos para inclusão nesta revisão. Os estudos que investigaram as trombofilias hereditárias e suas associações à PC e aos AVC pediátricos arteriais e venosos apresentaram resultados contraditórios. As metanálises e os estudos caso-controle que demonstraram resultados positivos para essa associação descreveram riscos relativos discretamente aumentados e, algumas vezes, questionáveis. A associação de duas ou mais trombofilias hereditárias, ou a junção de trombofilias específicas com demais fatores de riscos clínicos, sugerem maior risco no aparecimento da PC e do AVC pediátrico do que as trombofilias hereditárias isoladas.

**Conclusão:** Estudos multicêntricos de grande porte devem ser conduzidos para elucidar o papel real das mutações que levam às trombofilias hereditárias e ao aparecimento da PC e AVC pediátricos. A etiologia multifatorial e complexa da PC e dos AVC torna essa tarefa árdua e difícil, porém, os benefícios gerados por esses estudos são incalculáveis.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Introdução**

Mutações em genes associados à cascata da coagulação desencadeiam estados de hipercoagulabilidade (trombofilias hereditárias) que, em tese, aumentam o risco de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e de paralisia cerebral (PC). Em crianças, a incidência dos diferentes tipos de AVC varia de 0,67 a 23 por 100.000 nascidos vivos e a evolução dessas lesões para a paralisia cerebral é bastante significativa<sup>1-7</sup> (tabela 1). A PC é a manifestação motora mais comum da infância e sua prevalência no Brasil é estimada em cerca de 30.000 a 40.000 novos casos por ano.<sup>8,9</sup>

As principais mutações associadas aos estados pró-trombóticos são descritas no fator V Leiden, na protrombina G20210A, na metileno tetrahydrofolato redutase (C677T e A1298C), na proteína C, na proteína S, na antitrombina e na lipoproteína-A.<sup>10</sup> A fisiopatologia presumida para essas mutações está descrita na tabela 2.<sup>10-12</sup>

O objetivo deste estudo foi revisar e integrar de forma sistemática as pesquisas que avaliaram as mutações e os polimorfismos em genes associados às trombofilias hereditárias e suas possíveis associações com os acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral.

**Metodologia**

O estudo consistiu de uma revisão sistemática das principais publicações que descreveram mutações relacionadas às trombofilias hereditárias e suas potenciais associações com

os acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral.

As datas de publicação foram de 1993 a 2013 e os idiomas aceitos para leitura foram português, inglês, francês e espanhol. As pesquisas sobre o tema foram feitas nas bases de dados eletrônicas (Medline, PubMed, Scielo, Ovid, Web of Science, Elsevier Science Direct e Periódicos Capes) e nos acervos das bibliotecas da PUC-Goiás e da Universidade Federal de Goiás. Os termos trombofilias hereditárias, mutações, polimorfismos, acidentes vasculares cerebrais pediátricos e paralisia cerebral foram usados para a pesquisa. A metodologia usada foi descrita por Green.<sup>13</sup>

Publicações do tipo metanálise, caso-controle, estudos de séries e descrições de casos clínicos foram incluídas. As pesquisas nas bases de dados identificaram 1.731 artigos com potencial de inclusão na revisão. Após a leitura dos resumos foram selecionados 67 artigos para leitura integral, dos quais sete foram excluídos por não preencher os critérios de diagnóstico de PC ou por duplicidade. A busca das referências bibliográficas a partir dos estudos lidos resultou na inclusão de 15 novos artigos.

Os AVC pediátricos podem ser divididos em arteriais, isquêmicos e hemorrágicos e AVC venosos. Esses são também classificados em perinatais, quando ocorrem na gestação até 28 dias de vida, e da infância.<sup>1,2,14</sup> De acordo com o Grupo Internacional de Trabalho para Definição e Classificação da Paralisia Cerebral de Maryland (2006), o termo paralisia cerebral (PC) descreve um grupo de distúrbios permanentes no desenvolvimento do movimento e da postura, que causa limitação de atividade, atribuída

**Tabela 1** Associação entre os AVC e a PC

Tipo de acidente vascular cerebral	Incidência	Evolução para paralisia cerebral
Isquêmico arterial perinatal	17 a 23 por 100.000 nascidos vivos <sup>1,2</sup>	68-78% (87,6% hemiplérgica e 12,4% para tetraplérgica) <sup>5,6</sup>
Isquêmico arterial da infância	17 vezes menos do que o AVC-IA perinatal <sup>1,2</sup>	
Trombose venosa central	0,67 para cada 100.000 crianças <sup>3</sup>	67% <sup>7</sup>
Hemorragico perinatal Hemorrágico da infância	2-3 por 100.000 crianças <sup>4</sup>	Sequela em 42% dos casos, entre elas a PC <sup>4</sup>

**Tabela 2** Fisiopatologia presumida das mutações em genes relacionados à cascata de coagulação fatores de coagulação nos estados pró-trombóticos

Fatores	Fisiopatologia
Fator V Leiden	A mutação pontual do fator V torna-o resistente à ação proteolítica da proteína C e leva a um aumento da geração da trombina.
PT G20210A	A mutação resulta em aumento nos níveis plasmáticos da protrombina, o que leva a um estado de hipercoagulabilidade.
MTHFR C677T	A mutação reduz a atividade da enzima e acarreta aumento nos níveis de homocisteína, que apresenta efeito pró-trombótico.
Deficiência de ATIII	Serpina multifuncional que inibe enzimas da coagulação ativadas (IIa, iXa, Xa, XIa) na cascata da coagulação.
Deficiência de PROC	Proteína vitamina K dependente com ação anticoagulante.
Deficiência de PROS	Cofator da PROC, vitamina K dependente.
Elevação de lipoproteína-A	Em função da sua homologia ao plasminogênio, esse reduz a geração da plasmína por competir com o plasminogênio para se ligar à fibrina.

Fonte: Zadro & Herak, 2012<sup>10</sup>. Adaptado.

a distúrbios não progressivos que ocorreram no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. As desordens motoras da paralisia cerebral são normalmente acompanhadas por distúrbios no sensorio, percepção, cognição, comunicação e comportamento; e ainda, por epilepsia e problemas musculoesqueléticos secundários.<sup>15-17</sup>

## Resultados

A revisão bibliográfica selecionou artigos que investigaram potenciais associações entre as trombofilias hereditárias e a PC, ou entre as trombofilias hereditárias e os AVC pediátricos, incluindo AVC isquêmicos arteriais, AVC hemorrágicos e tromboes venosas cerebrais (TVC). A pesquisa resultou em diferentes tipos de estudos, porém, os estudos de

caso-controle e metanálise foram privilegiados, vez que apresentam maior impacto para o conhecimento da área, enquanto os estudos de casos clínicos e de séries de casos foram apenas brevemente mencionados.

A revisão bibliográfica sobre os estudos de associação entre as trombofilias hereditárias e a PC resultou em cinco relatos de caso,<sup>18-23</sup> quatro estudos de séries<sup>14,24-26</sup> e sete estudos caso-controle. Os resultados dos estudos caso-controle estão sintetizados na [tabela 3](#). Os estudos que objetivaram descrever uma associação entre as trombofilias hereditárias e a PC, em sua maioria, falharam na constatação desta associação.<sup>11,27-30</sup> Apenas dois estudos conseguiram estabelecer algum grau de relação, com destaque para o estudo de Dekker,<sup>31</sup> que demonstrou maior risco de PC em prematuros com a mutação da MTHFR C677T, em homozigose, e em pacientes que acumulavam tanto polimorfismos da MTHFR C677T, em homozigose, como da PT G20210A, em heterozigose. O estudo de Nelson et al.<sup>32</sup> foi o único que demonstrou associação significativa entre uma trombofilia congênita isolada (fVL) e a PC, sem estratificação da amostra.

A revisão bibliográfica sobre a associação entre as trombofilias hereditárias e os AVC-IA perinatais resultou em um relato de caso,<sup>33</sup> oito estudos caso-controle e duas metanálises. Os estudos sobre a associação entre as trombofilias hereditárias e os AVC-IA na infância, obtidos nas bases de dados, totalizaram 16 estudos caso-controle e duas meta-análises. Os estudos caso-controle publicados no período avaliado apresentaram resultados discordantes sobre a maior frequência de trombofilias hereditárias em pacientes com AVC-IA perinatal ([tabela 4](#)).<sup>34-42</sup>

As metanálises avaliaram em conjunto o risco relativo de trombofilias hereditárias para os pacientes com AVC-IA perinatais e da infância. Renaud et al.<sup>43</sup> observaram uma frequência maior da mutação do fVL e da mutação da PT G20210 nesses pacientes, quando comparados aos controles. Kenet et al.<sup>42</sup> relataram maiores frequências para o fVL (OR/IC 95%: 3,70/2,82-4,85), para a mutação PT G20210A (OR/IC 95%: 2,60/1,66-4,08), para a mutação da MTHFR C677T, em homozigose (OR/IC 95%: 1,58/1,20-2,08), para a deficiência de PROC (OR/IC 95%: 11,0/5,13-23,59) e para o aumento da lipoproteína-A (OR/IC 95%:6,53/4,46-9,55) no grupo de pacientes, quando comparados aos controles. A associação de duas ou mais trombofilias hereditárias também foi 18,75 vezes (IC 95%:6,49-54,14) maior nos pacientes avaliados. Esta metanálise não detectou aumento de risco relativo para a deficiência de antitrombina (OR/IC 95%: 3,29/0,70-15,48) e de proteína S (OR/IC 95%:1,49/0,32-6,92).

**Tabela 3** Estudos que analisaram as associações diretas entre a PC e as trombofilias hereditárias (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados)

Referências	País	Tipo de estudo	Casos (n)	Controles (n)	Genes estudados	Resultados encontrados
Nelson et al., 1998 <sup>32</sup>	EUA	Caso-controle	31	65	fVL	Aumento significativo
Gibson et al., 2003 <sup>27</sup>	EUA	Caso-controle	354	708	fVL, PT20210, MTHFR C677T e A1298G	Diferença não significativa
Yehezkyel-Schildkraut et al., 2005 <sup>11</sup>	Israel	Caso-controle	61	62	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significativa
Reid et al., 2006 <sup>28</sup>	Canadá	Caso-controle	57	167	fVL	Diferença não significativa
Dekker, 2007 <sup>31</sup>	Austrália	Caso-controle	443	883	MTHFR C677T PT20210	Aumento de risco em grupos específicos
Wu et al., 2011 <sup>29</sup>	EUA	Caso-controle	138	165	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significativa
Arenas-Sordo et al., 2012 <sup>30</sup>	México	Caso-controle	94	120	fVL	Diferença não significativa

Dezesseis estudos caso-controle investigaram as associações entre as trombofilias hereditárias e os AVC-IA da infância. Os resultados desses estudos foram divergentes e são apresentados na [tabela 4](#).<sup>44-61</sup> O levantamento bibliográfico resultou também em duas metanálises que avaliaram as prováveis associações entre mutações em genes ligados às trombofilias hereditárias e os acidentes vasculares cerebrais da infância.<sup>12,62</sup> Haywood et al.<sup>62</sup> avaliaram estudos caso-controle publicados entre 1989 e 2000 e demonstraram maior frequência da deficiência de PROC (OR/IC 95%:11,0/5,1-23,6) e da mutação MTHFR C677T (OR/IC 95%:1,70/1,23-2,34) em pacientes com AVC-IA infantil. Os autores não detectaram aumento de frequência para o fVL (OR/IC 95%:1,2/0,8-1,9), para a mutação PT G20210A (OR/IC 95%: 1,1/0,5-2,3), para a deficiência de antitrombina (OR/IC 95%:1,0/0,3-3,7) e para deficiência de PROS (OR/IC 95%:1,1/0,3-3,8) nos casos em relação aos controles.

A revisão bibliográfica sobre a associação entre as trombofilias hereditárias e a TVC pediátrica resultou em um relato de caso<sup>63</sup> e uma série de casos.<sup>64</sup> O levantamento também resultou em sete estudos caso-controle,<sup>38,41,53,65-67</sup> que mostraram resultados discordantes sobre a influência das trombofilias hereditárias nas TVC ([tabela 4](#)). As metanálises indicaram que, em portadores de TVC, observa-se maior frequência para a mutação do fVL (2,7-3,1X), a mutação da PT G20210A (1,9-3,1X), a deficiência de proteína C (6,3X), a deficiência de proteína S (5,3X), a deficiência da ATIII (18,4X), além de níveis elevados de lipoproteína-a (7,2X). Entretanto, esses achados não foram observados para a mutação da MTHFR C677T, em homozigose.<sup>12,41</sup>

Quatro estudos caso-controle<sup>60,68-70</sup> e um estudo de série<sup>71</sup> que relacionavam as trombofilias hereditárias com os AVC hemorrágicos foram selecionados em nossa revisão. Todos os estudos se referiam às hemorragias no período

neonatal do tipo hemorragia intraventricular da matriz germinal (GM-HIV). Os dados condensados desses estudos podem ser vistos na [tabela 5](#). Dois estudos caso-controle selecionados nesta revisão não demonstraram maior risco relativo para as mutações do fVL, PT G20210A e MTHFR C677T nos pacientes com GM-HIV, em relação aos controles.<sup>68,72</sup> Göpel et al.<sup>72</sup> observaram que as mutações do fVL e da PT G20210A conferiam um risco relativo negativo para as formas mais graves da GM-HIV, o que sugeriu um efeito protetor contra o agravamento dos sangramentos por essas mutações. Uma possível explicação seria o estancamento mais rápido do sangramento em decorrência da trombofilia.

Komlósi et al.<sup>69</sup> demonstraram uma maior frequência do fVL em pacientes com GM-HIV prematuros comparados aos controles, porém esses resultados não foram confirmados para os pacientes nascidos a termo. Ramenghi et al.<sup>70</sup> observaram uma maior frequência para a combinação do fVL e a mutação G20210A da protrombina em pacientes com GM-HIV em relação aos controles. O agrupamento de diferentes trombofilias dificulta as conclusões sobre o papel fisiológico de cada tipo individual e, geralmente, é avaliado em amostras muito pequenas.

## Discussão

Os estudos que objetivaram descrever uma correlação direta entre as trombofilias hereditárias e a PC, em sua maioria, falharam na constatação dessa associação,<sup>11,27-32</sup> o que sugere um efeito secundário das trombofilias no aparecimento da PC.

Os resultados obtidos para os AVC-IA são muito semelhantes para os dois períodos pediátricos (perinatal e da infância). A análise individual dos fatores genéticos relacionados às trombofilias apresenta um papel discreto

**Tabela 4** Integração dos resultados dos estudos caso-controle e meta-análises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC-IA perinatal, AVC-IA da infância e TVC da infância

Trombofilias congênicas	AVC-IA perinatal (N° de estudos)		AVC-IA da infância (N° de estudos)		TVC da infância (N° de estudos)	
	Associação positiva significativa	Associação não significativa	Associação positiva significativa	Associação não significativa	Associação positiva significativa	Associação não significativa
<i>Fator V de Leiden</i>						
Caso-controle	5	3	7	6	2	4
Meta-análise	2 <sup>a</sup>	0	1 <sup>a</sup>	1	2	0
<i>Protrombina G20210A</i>						
Caso-controle	0	8	2	6	1	4
Meta-análise	2 <sup>a</sup>	0	1	1 <sup>a</sup>	2	0
<i>MTHFR C677T HOMO</i>						
Caso-controle	0	6	1	10	0	3
Meta-análise	1 <sup>a</sup>	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0
<i>Deficiência de ATIII</i>						
Caso-controle	0 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	1	1
Meta-análise	0	1 <sup>a</sup>	0	2 <sup>a</sup>	1	0
<i>Deficiência de proteína C</i>						
Caso-controle	2	1	2	1	1	1
Meta-análise	1 <sup>a</sup>	0	2 <sup>a</sup>	0	1	0
<i>Deficiência de proteína S</i>						
Caso-controle	0 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	1	1
Meta-análise	0	1 <sup>a</sup>	0	2 <sup>a</sup>	1	0
<i>Elevação de LP-a (&gt;0,3mg/L)</i>						
Caso-controle	1	1	2	1	1	0
Meta-análise	1 <sup>a</sup>	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0
<i>Dois ou mais fatores de risco</i>						
Meta-análise	1 <sup>a</sup>	0	1 <sup>a</sup>	0	0	1

<sup>a</sup> Inclui estudos com dados conjuntos para AVC-IA perinatal e da infância.

<sup>b</sup> Raros casos encontrados, análise estatística não foi possível.

no aparecimento da AVC isquêmico arterial pediátrico. A combinação de duas ou mais trombofilias hereditárias com outros fatores clínicos de risco parece apresentar maior importância na prática clínica do que o estudo de fatores

genéticos isolados.<sup>12</sup> Esse fato impede que o diagnóstico de mutações isoladas determine condutas clínicas de forma conclusiva, pois o risco/benefício do uso de anticoagulantes e outras medicações ainda não foi estabelecido.<sup>73</sup>

**Tabela 5** Estudos que analisaram as possíveis associações entre AVC hemorrágico e as trombofilias hereditárias

Referências	País	Tipo de estudo	N° de pacientes caso	N° de pacientes controle	Genes estudados	Resultados encontrados
Göpel et al., 2001 <sup>72</sup>	Alemanha	Caso-controle	43	262	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significante <sup>a</sup>
Petäjä et al., 2001 <sup>68</sup>	Finlândia	Caso-controle	22	29	fVL PT20210	Diferença não significante
Komlósi et al., 2005 <sup>69</sup>	Hungria	Caso-controle	125	128	fVL	Aumento significativo
Ramenghi et al., 2011 <sup>70</sup>	Reino Unido	Caso-controle	22	84	fVL PT20210	<sup>b</sup>

<sup>a</sup> O autor observou um provável efeito protetor contra as formas mais graves de GM-HIV.

<sup>b</sup> A frequência acumulada das duas mutações aumentava o risco de AVC-H em 2,65 vezes.

As conclusões obtidas sobre o papel das trombofilias hereditárias na etiologia dos AVC-IA pediátricos também são válidas para o aparecimento da TVC na infância. As trombofilias exercem um aumento discreto e questionável no risco relativo da TVC. Esse fato, adicionado à baixa prevalência das TVC na infância, dificulta o uso dos resultados na prática médica.<sup>12</sup> Nesta revisão apenas estudos sobre as trombofilias hereditárias e os AVC hemorrágicos perinatais (GM-HIV) foram revistos. O número reduzido de pesquisas e, conseqüentemente, de casos avaliados dificulta a obtenção de conclusões sobre essa associação.<sup>68-72</sup>

Algumas limitações influenciaram esta revisão sobre as possíveis associações entre as trombofilias hereditárias, a paralisia cerebral e os acidentes vasculares cerebrais. A primeira delas relaciona-se aos pacientes estudados que apresentaram numerosos fatores adquiridos para o aparecimento dos acidentes vasculares cerebrais pediátricos, como sepse e desidratação, dentre outros.<sup>3</sup> Além disso, sabe-se que a dosagem de algumas proteínas envolvidas na coagulação pode ser influenciada por doenças diversas, como, por exemplo, a dosagem de proteína S, C e antitrombina, que são afetadas por doenças hepáticas, renais e infecciosas.<sup>74</sup> Outra limitação importante advém do fato de a maioria dos estudos ter sido feita em populações da América do Norte e Europa. Como a frequência das trombofilias hereditárias varia significativamente de população para população, esses estudos devem ser replicados em diferentes regiões geográficas.<sup>62</sup> Por fim, há que se ressaltar que alguns estudos avaliaram os acidentes cerebrovasculares de forma global e deixaram de classificá-los em acidentes arteriais ou venosos, perinatais ou da infância. Esse fato pôde ser observado em duas das metanálises que avaliaram a associação entre as trombofilias hereditárias e os AVC-IA e fizeram as análises dos dados do período neonatal e da infância em conjunto, o que prejudica a análise das conclusões obtidas.<sup>12,43</sup>

## Conclusões e perspectivas

No que diz respeito ao possível efeito das mutações em genes associados às trombofilias hereditárias e suas associações com os acidentes vasculares cerebrais pediátricos e a paralisia cerebral, conclui-se que discretos aumentos no risco relativo foram descritos nos estudos revisados, o que sugere um papel secundário dessas mutações no aparecimento dessas manifestações. A combinação de mais de uma mutação associada a fatores clínicos de risco sugere um papel de maior relevância na etiologia do acidente vascular cerebral pediátrico e da paralisia cerebral.

Estudos multicêntricos que avaliem um número maior de genes em conjunto devem ser conduzidos para elucidar o real papel das mutações associadas às trombofilias hereditárias na etiologia da PC/AVC pediátricos. A etiologia multifatorial e complexa da PC torna essa tarefa árdua e difícil, porém os benefícios gerados por esses estudos são incalculáveis.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38 2 Suppl:742-5.
2. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):150-8.
3. DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001;345:417-23.
4. Jordan LC, Hillis AE. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol*. 2007;36:73-80.
5. Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics*. 2004;114:612-9.
6. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *J Pediatr Neurol*. 2007;4:99-107.
7. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol*. 2006;63:405-9.
8. Zanini G, Cemin NF, Peralles SN. Paralisia cerebral: causas e prevalências. *Fisioter Mov*. 2009;3:375-81.
9. Moreno-de-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol*. 2012;11:283-92.
10. Zadro R, Herak DC. Inherited prothrombotic risk factors: children with first ischemic stroke. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22:298-310.
11. Yehezky-Schildkraut V, Kutai M, Hageirat Y, Levin C, Shalev SA, Mazor G, et al. Thrombophilia: a risk factor for cerebral palsy? *Imaj*. 2005;1:808-11.
12. Kenet G, Lützkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121:1838-47.
13. Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J*. 2005;46:270-3.
14. Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *J Child Neurol*. 2001;16:735-44.
15. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
16. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, Achuthan R, Mitchell S, Maher ER, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with stiff-person syndrome and other movement disorders. *BMC Neurology*. 2004;4:20.
17. Costeff H. Goeteborg revisited: estimated frequency of genetic and non-genetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet*. 2004;68:515-20.
18. Thorarensen O, Ryan S, Hunter J, Factor Yonkin DP. V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. *Ann Neurol*. 1997;42:372-5.
19. Harum KH, Hoon AH Jr, Kato GJ, Casella JF, Breiter SN, Johnston MV. Homozygous factor-V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:777-80.
20. Harum KH, Hoon Junior AH, Casella JF. Factor-V Leiden: a risk factor for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:781-5.
21. Steiner M, Hodes MZ, Shreve M, Sundberg S, Edson JR. Postoperative stroke in a child with cerebral palsy heterozygous for factor V Leiden. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22:262-4.

22. Barbagallo M, Pavone P, Incorpora G, Domenico Praticò A, Romantshik O, Friso S, et al. Two siblings with a homozygous MTHFR C677T (G80A-RFC1) mutation and stroke. *Childs Nerv Syst.* 2009;1:361–5.
23. Fong CY, Mumford AD, Likeman MJ, Jardine PE. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:489–93.
24. Halliday JL, Reddihough D, Byron K, Ekert H, Ditchfield M. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V Leiden mutation. *J Med Genet.* 2000;37:787–9.
25. Smith RA, Skelton M, Howard M, Levene M. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:724–30.
26. Senbil N, Yüksel D, Yilmaz D, Güler YK. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatr Int.* 2007;49:600–2.
27. Gibson C, MacLennan A, Hague B, Rudzki Z, Sharpe P, Chan A, et al. Fetal thrombophilic polymorphisms are not a risk factor for cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;6:75–85.
28. Reid S, Halliday J, Ditchfield M, Ekert H, Byron K, Glynn A, et al. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:14–9.
29. Wu D, Zou YF, Xu XY, Feng XL, Yang L, Zhang GC, et al. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53:217–25.
30. Arenas-Sordo ML, Zavala HC, Casianor RC, Reyes ME, Ríos C, Hernández ZE, et al. Leiden V factor and spastic cerebral palsy in mexican children. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16:978–80.
31. Dekker G. Fetal prothrombotic genetic risk factors and fetal acquired risk factors for adverse perinatal outcome. *Thromb Res.* 2007;119:26–7.
32. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol.* 1998;44:665–75.
33. Verdu A, Cazorla MR, Moreno JC, Casado LF. Prenatal stroke in a neonate heterozygous for factor V Leiden mutation. *Brain Dev.* 2005;27:451–4.
34. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke.* 2000;31:2437–41.
35. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke.* 2003;34:2887–93.
36. Debus OM, Kosch A, Sträter R, Rossi R, Nowak-Göttl U. The factor V G1691A mutation is a risk for mutation is a risk for porencephaly: a case-control study. *Ann Neurol.* 2004;56:287–90.
37. Debus O, Koch HG, Kurlemann G, Sträter R, Vielhaber H, Weber P, et al. Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1998;78:121–4.
38. Miller SP, Wu YW, Lee J, Lammer EJ, Iovannisci DM, Glidden DV, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke.* 2006;37:2678–83.
39. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovic V, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with perinatal arterial stroke. *Pediatrics.* 2009;123:e653–60.
40. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G. Factor V Leiden antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:65–70.
41. Laugesaar R, Kahre T, Kolk A, Uustalu U, Kool P, Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 21210G>A mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010;99:1168–74.
42. Gelfand AA, Croen LA, Torres AR, Wu YW. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2013;48:36–41.
43. Renaud C, Tardy PB, Presles E, Chabrier S. Low prevalence of coagulation F2 and F5 polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke. *Br J Haematol.* 2010;150:709–12.
44. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:508–11.
45. Zenz W, Bodó Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 a variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 1998;80:763–6.
46. Sträter R, Vielhaber H, Kassenböhrer R, von Kries R, Göbel U, Nowak-Göttl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischemic childhood stroke of cardiac origin: a prospective esped survey. *Eur J Pediatr.* 1999;158:122–5.
47. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Ezer U. Coexistence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 20210 G-A, and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:565–6.
48. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V 1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol.* 1999;14:749–51.
49. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678–82.
50. Cardo E, Monrós E, Colomé C, Artuch R, Campistol J, Pineda M, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol.* 2000;15:295–8.
51. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke.* 2000;1:1283–8.
52. Akar N, Akar E, Ozel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res.* 2001;102:115–20.
53. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A: mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol.* 2003;73:81–6.
54. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa El Pinto-Basto J, Sousa A, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol.* 2003;28:134–8.
55. Duran R, Biner B, Demir M, Celtik C, Karasalihoğlu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11:82–8.
56. Duran R, Biner B, Demir M, Celtik C, Karasalihoğlu S, Acunaş B. Factor V Leiden mutation, deficiency of antithrombin III and elevation of factor VIII in a child with ischemic stroke: a case report. *Brain Dev.* 2006;28:604–6.
57. Biswas A, Tiwari AK, Ranjan R, Meena A, Akhter MS, Yadav BK, et al. Prothrombotic polymorphisms, mutations, and their association with pediatric non-cardioembolic stroke in Asian-Indian patients. *Ann Hematol.* 2009;88:473–8.
58. Djordjevic V, Stankovic M, Brankovic-Sreckovic V, Rakicevic L, Radojkovic D. Genetic risk factors for arterial ischemic stroke

- in children: a possible MTHFR and eNOS gene-gene interplay? *J Child Neurol.* 2009;24:823–7.
59. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovic V, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics.* 2009;123:e653–60.
  60. Morita DC, Donaldson A, Butterfield RJ, Benedict SL, Bale JF Jr. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. *Pediatr Neurol.* 2009;41:247–9.
  61. Teber S, Deda G, Akar N, Soylu K. Lipoprotein (a) levels in childhood arterial ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16:214–7.
  62. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:402–5.
  63. Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharrer I, van der Werf N, Nowak-Göttl U. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. *Eur J Pediatr.* 1998;157:555–60.
  64. Ramenghi LA, Gill BJ, Tanner SF, Martinez D, Arthur R, Levene MI. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with factor V (Leiden) mutation. *Neuropediatrics.* 2002;33:97–9.
  65. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr.* 1998;133:777–81.
  66. Heller C. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation.* 2003;108:1362–7.
  67. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2007;6:595–603.
  68. Petäjä J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res.* 2001;49:643–6.
  69. Komlósi K, Havasi V, Bene J, Storz J, Stankovics J, Mohay G, et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Biol Neonate.* 2005;87:56–9.
  70. Ramenghi LA, Fumagalli M, Groppo M, Consonni D, Gatti L, Bertazzi PA, et al. Germinal matrix hemorrhage: intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants: the independent role of inherited thrombophilia. *Stroke.* 2011;42:1889–93.
  71. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert IC, Liem KD, Stroink H, Bierings MB, et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:140–7.
  72. Göpel W, Gortner L, Kohlmann T, Schultz C, Möller J. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr.* 2001;90:1021–4.
  73. Cnossen MH, Van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke: a role for prothrombotic coagulation factors? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:311–7.
  74. O’Callaghan ME, MacLennan AH, Haan EA, Dekker G. South Australian Cerebral Palsy Research Group. The genomic basis of cerebral palsy: a huge systematic literature review. *Hum Genet.* 2009;126:149–72.