

Resumo de Tese / Thesis

Perfil de trombofilias hereditárias em pacientes com distúrbios trombóticos em uso de anticoagulante oral

The profile of hereditary thrombophilia in patients with thrombotic diseases under oral anticoagulation therapy

Viviani R. Rocha

Orientadora: Georgina S. Ribeiro

Resumo

Trombofilia é o termo utilizado para descrever um aumento na predisposição ao desenvolvimento de trombose venosa e, ocasionalmente, trombose arterial. Pode ser classificada como hereditária quando se demonstra a presença de uma anormalidade genética que predispõe à oclusão vascular. Geralmente, a interação com outro componente, hereditário ou adquirido, é necessária para desencadear o episódio trombótico. As trombofilias hereditárias são, na maior parte dos casos, decorrentes de alterações ligadas aos inibidores fisiológicos da coagulação (antitrombina, proteína C, proteína S e resistência à proteína C ativada) ou de mutações em genes codificadores de fatores da coagulação (FV G1691A ou Fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina). A doença tromboembólica vem sendo alvo de intensas pesquisas desde o fim do século XVIII na tentativa de se determinar uma explicação para sua incidência e seu desenvolvimento. Pacientes que apresentam um evento tromboembólico secundário à fibrilação atrial, à doença valvar ou à trombose venosa profunda são mantidos preventivamente sob tratamento com anticoagulante oral. O objetivo principal do presente estudo é avaliar a existência de trombofilia em pacientes com distúrbios trombóticos, tratados com anticoagulante oral por meio de testes bioquímicos e moleculares. Nesse sentido, foram investigadas a deficiência de antitrombina III, através de método cromogênico, e a frequência da mutação G20210A no gene da protrombina e da mutação identificada como fator V Leiden por PCR-RFLP. Além destas variantes genéticas, o método de PCR-RFLP foi utilizado para verificar a distribuição do polimorfismo C677T no gene da metileno-tetraidrofolato redutase. A deficiência de antitrombina III foi encontrada em 10% dos pacientes avaliados e pode ter tido uma natureza adquirida. A mutação Leiden e a mutação G20210A

ocorreram em uma frequência de 2,9 e 2,2%, respectivamente. A frequência genotípica do polimorfismo C677T foi de 51,1% para o homocigoto CC, de 33,6% para o heterocigoto CT e de 15,3% para o homocigoto TT. A frequência do alelo T foi de 32,1%. A herança genética de trombofilia não contribuiu para os distúrbios trombóticos que levaram os pacientes ao tratamento com anticoagulante oral.

Palavras-chave: Trombofilias; antitrombina III; fator V Leiden; MTHFR; mutação G20210A no gene da protrombina

Abstract

The word thrombophilia is used to describe an increased tendency to develop venous thrombosis and, occasionally, arterial thrombosis. Thrombophilia is classified as hereditary when there is a genetic abnormality that predisposes the individual to vascular occlusion. Interaction with another component, whether hereditary or acquired, is usually required to trigger a thrombotic episode. Hereditary thrombophilia is, most of the time, due to alterations related to physiological inhibitors of coagulation (antithrombin, protein C, protein S and activated protein c resistance) or to mutations in the genes of coagulation factors (FV G1691A or Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations). Thromboembolic disease has been the subject of intense research since the end of the eighteenth century in an attempt to establish a reason for its incidence and development. Patients with thromboembolic events secondary to atrial fibrillation, valvar disease or deep venous thrombosis are preventively treated with oral anticoagulants. These individuals may have hereditary thrombophilias, and the definition of diagnosis plays an important role in family counseling and prevention. The

Resumo de dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói-RJ.

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói-RJ.

Correspondência: Viviani Ribeiro Rocha
Faculdade de Medicina – Departamento de Patologia – UFF
Laboratório de PCR
Rua Marquês do Paraná, 303 – 4º andar
24030-210 – Niterói-RJ – Brasil
E-mail: vivianirocha@yahoo.com.br

main goal of this research was to evaluate the existence of thrombophilia using molecular and biochemical tests in patients with thrombotic disorders who are being treated with oral anticoagulants. Thus, we investigated antithrombin III deficiency using the chromogenic method and the frequencies of prothrombin G20210A and factor V Leiden mutations by means of PCR-RFLP. Additionally, PCR-RFLP was used to verify the distribution of the C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Antithrombin III deficiency was found in 10% of the patients and may be an acquired disease. Factor V Leiden and G20210A mutations had frequencies of 2.9% and 2.2%, respectively. The genotypic frequency of the C677T polymorphism was 51.1% for CC homozygotes, 33.6% for CT heterozygotes, and 15.3% for TT homozygotes. The frequency of the T allele was 32.1%. Genetic inheritance of thrombophilia did not contribute to the thrombotic disorders that resulted in patients being treated with oral anticoagulation therapy.

Key words: Thrombophilia; antithrombin III; factor V Leiden; MTHFR; G20210A prothrombin mutation.

Avaliação: A Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em entidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.

Suporte Financeiro: Faperj

Recebido: 04/06/2009

Aceito: 11/06/2009