



TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTAÇÃO HOMOZIGOTA DO FATOR V DE LEIDEN

FAMILIAL THROMBOPHILIA: HOMOZYGOUS MUTATION OF FACTOR V LEIDEN

TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTACIÓN HOMOCIGÓTICA DEL FACTOR V DE LEIDEN

Ana Luiza Alves¹, Anita Regina Couto Carvalho de Santana¹, Ana Júlia Carvalho Rocha¹, Danielle Ferreira Neves¹, Ana Rafaela Labouré de Carvalho Vieira¹, Carlos Eduardo Engel Velano²

e483822

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i8.3822>

PUBLICADO: 08/2023

RESUMO

O Tromboembolismo Venoso representa um grave problema de saúde pública mundial, representado pela Trombose Venosa Profunda (TVP) e pelo Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Essa é uma doença multifatorial, ocasionada por fatores adquiridos ambientalmente e outros intrínsecos ao indivíduo. Dentre esses fatores podem-se destacar as deficiências dos fatores de coagulação, anomalia de plaquetas, doenças vasculares e alterações nos inibidores da cascata de coagulação. Em relação a essas causas, um dos principais fatores que levam a trombose é a mutação nos genes que expressam o Fator V de Leiden (FVL). A mutação genética de Leiden tem uma herança dominante e o gene mutado em heterozigose para a FVL aumenta o risco de trombose em até cinco vezes a mais em comparação a uma pessoa sem mutação, já a homozigose (quando ambos os alelos são mutados), aumenta as chances de trombose de cinquenta a cem vezes.

PALAVRAS-CHAVE: Tromboembolismo. Mutação. Fator V de Leiden. Trombofilia.

ABSTRACT

Venous Thromboembolism represents a serious public health problem worldwide, represented by Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Thromboembolism (PTE). This is a multifactorial disease, caused by factors acquired from the environment and others intrinsic to the individual. Among these factors, deficiencies in coagulation factors, platelet anomalies, vascular diseases and changes in coagulation cascade inhibitors can be highlighted. Regarding these causes, one of the main factors that lead to thrombosis is the mutation in the genes that express Factor V Leiden (FVL). The Leiden genetic mutation has a dominant inheritance and the mutated gene in heterozygosity for FVL increases the risk of thrombosis by up to five times more compared to a person without mutation, whereas homozygosity (when both alleles are mutated) increases the chances of thrombosis from fifty to a hundred times.

KEYWORDS: *Thromboembolism. Mutation. Factor V Leiden. Thrombophilia.*

RESUMEN

El Tromboembolismo Venoso representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, representado por la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Esta es una enfermedad multifactorial, causada por factores adquiridos del ambiente y otros intrínsecos al individuo. Entre estos factores se pueden destacar las deficiencias en los factores de la coagulación, las anomalías plaquetarias, las enfermedades vasculares y los cambios en los inhibidores de la cascada de la coagulación. Respecto a estas causas, uno de los principales factores que conducen a la trombosis es la mutación en los genes que expresan el Factor V Leiden (FVL). La mutación genética de Leiden tiene una herencia dominante y el gen mutado en heterocigosidad para FVL

¹ Acadêmica da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas).

² Graduação em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano. Residência em Clínica Médica e em Hematologia e Hemoterapia. Especialista em Hemoterapia pelo Hemocentro de Ribeirão Preto-USP. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTAÇÃO HOMOZIGOTA DO FATOR V DE LEIDEN
Ana Luiza Alves, Anita Regina Couto Carvalho de Santana, Ana Júlia Carvalho Rocha, Danielle Ferreira Neves,
Ana Rafaela Labouré de Carvalho Vieira, Carlos Eduardo Engel Velano

aumenta hasta cinco veces más el riesgo de trombosis en comparación con una persona sin mutación, mientras que la homocigosidad (cuando ambos alelos están mutados) aumenta las posibilidades de trombosis de cincuenta a cien veces.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo. Mutación. Factor V Leiden. Trombofilia.

1 INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Venoso representa um grave problema de saúde pública mundial, representado pela Trombose Venosa Profunda (TVP) e pelo Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Essa é uma doença multifatorial, ocasionada por fatores adquiridos ambientalmente e outros intrínsecos ao indivíduo. Dentre esses fatores podem-se destacar as deficiências dos fatores de coagulação, anomalia de plaquetas, doenças vasculares e alterações nos inibidores da cascata de coagulação (Ruiz, 2018). Em relação a essas causas, um dos principais fatores que levam a trombose é a mutação nos genes que expressam o Fator V de Leiden (FVL) (Michel, 2016).

O Fator V de Leiden é uma proteína sanguínea composta por 2.196 aminoácidos, que dá origem ao Fator Va, também conhecido como Fator V Ativado. A ativação é imprescindível para a síntese da Trombina, responsável pela ativação da coagulação. Também é necessário desativar a cascata para que não haja uma coagulação disseminada e isso é feito através da ligação da Trombina com a Proteína C à Trombomodulina, que está presente na camada endotelial. Diante dessa ligação, a Proteína C é ativada (PCA), contudo, para que ocorra a ativação é necessário a presença da proteína S (PS). Assim, forma-se o complexo PCA/PS responsável pela inativação através da clivagem enzimática dos fatores Va e VIIIa, que inibem a atividade do sistema coagulante (Dassoler, 2021).

A mutação do gene do Fator V de Leiden ocorre no éxon-10, em que se substitui a base nitrogenada Guanina pela base nitrogenada Adenina, responsável pela troca da Arginina pela Glutamina no nucleotídeo 1691 na posição 506. Diante disso, há alteração no sítio de clivagem para a ativação da Proteína C, que não consegue ser ativada. Com isso, não ocorre o processo de desativação da trombina (Dassoler, 2021).

A mutação genética de Leiden tem uma herança dominante e o gene mutado em heterozigose para a FVL aumenta o risco de trombose em até cinco vezes a mais em comparação a uma pessoa sem mutação, já a homozigose (quando ambos os alelos são mutados), aumenta as chances de trombose de cinquenta a cem vezes. A mutação do fator V está presente em 3% a 15% da população geral, em 5% a 15% da população caucasiana normal e em menos de 1% em negros e orientais. Nos caucasianos, 2% a 7% são heterozigotos e 0,1% são homozigotos, ou seja, a mutação homozigota é muito rara (Ruiz, 2018).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTAÇÃO HOMOZIGOTA DO FATOR V DE LEIDEN
Ana Luiza Alves, Anita Regina Couto Carvalho de Santana, Ana Júlia Carvalho Rocha, Danielle Ferreira Neves,
Ana Rafaela Labouré de Carvalho Vieira, Carlos Eduardo Engel Velano

2 RELATO DE CASO

Paciente B.M.S, masculino, 70 anos, natural de Alfenas, Minas Gerais. Apresentava histórico de trombose venosa profunda (TVP) em membro inferior esquerdo espontânea em 2018. Foi admitido no pronto socorro do Hospital Universitário Alzira Velano no dia 12 de abril de 2021, com quadro de dor torácica em hemitórax direito, ventilatório-dependente, associado à dispneia e sudorese noturna com início há 8 dias, ausência de febre, odinofagia, tosse e perda ponderal. Ao exame físico, na admissão: BEG, corado, hidratado, PA: 130x80 mmHg, FC: 110 bpm, SaO₂: 92%, afebril, ACV: Bulhas normorrítmicas e normofonéticas em 2 tempos, sem cliques, sopros e estalidos; AR: murmúrios vesiculares presentes com crepitações em ambas as bases pulmonares.

Foram solicitados exames complementares, que evidenciaram os seguintes resultados: D-Dímero: 2,2 µd/mL, leucócitos: 12.270/mm³, PCR: 56 mg/dL. O paciente foi encaminhado ao serviço de imagem, onde foi realizada Angiotomografia Computadorizada de tórax, com evidência de trombo em bifurcação de artéria pulmonar para os ramos segmentares, áreas de consolidação especialmente em base esquerda, realçadas com contraste, derrame pleural bilateral. Com isso, foi iniciada a anticoagulação com 80 mg de Enoxaparina de 12/12 horas e suporte clínico. Paciente evoluiu rapidamente com melhora clínica e recebeu alta hospitalar com manutenção da terapia anticoagulante com Rivaroxabana e referenciado ao serviço ambulatorial especializado de hematologia.

No serviço ambulatorial foi feita investigação de trombofilia devido histórico familiar de TEP e história patológica pregressa do paciente de TVP. Foram solicitados exames laboratoriais específicos, sendo diagnosticada a mutação homozigótica no Fator V de Leiden. Com isso, a conduta hematológica foi manutenção da anticoagulação perene.

3 DISCUSSÃO

A trombofilia pode ocorrer devido a mutações ou deficiências nos fatores que fazem parte da cascata de coagulação, aumentando o risco de o paciente desenvolver uma doença tromboembólica. Essas alterações podem ser hereditárias ou adquiridas. É sabido que a herança combinada de fatores genéticos, associados à trombofilia, resulta em amplificação do risco para a ocorrência de um episódio trombótico. Na população geral, as trombofilias são raras em comparação com os fatores de risco mais tradicionais para tromboembolismo venoso (TEV), incluindo câncer, imobilidade, pós-operatório e obesidade.

O Fator V de Leiden é resultado de uma mutação no gene do fator V, em um dos sítios de clivagem da proteína C. A proteína C ativada inibe a coagulação através da clivagem e inativação dos fatores de coagulação. A resistência a essa proteína resulta em um estado de hipercoagulabilidade. Pacientes heterozigotos para o Fator V de Leiden apresentam risco levemente elevado (5 a 10 vezes mais do que indivíduos sem a mutação) para o aparecimento de tromboes venosas, enquanto homozigotos apresentam risco ainda mais aumentado (50 a 100 vezes maior).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTAÇÃO HOMOZIGOTA DO FATOR V DE LEIDEN
Ana Luiza Alves, Anita Regina Couto Carvalho de Santana, Ana Júlia Carvalho Rocha, Danielle Ferreira Neves,
Ana Rafaela Labouré de Carvalho Vieira, Carlos Eduardo Engel Velano

Estudos demonstram que a incidência de TEV é semelhante em homens menores de 50 anos com ou sem o Fator V de Leiden. Contudo, o TEV ocorre seis vezes mais naqueles homens com idade superior a 69 anos, que apresentam mutação no Fator V de Leiden. Logo, considera-se que o fator V de Leiden está fortemente associado ao risco de trombose em idade avançada.

A estimativa da incidência da trombose venosa é calculada em 0,6 casos/1.000 habitantes anualmente. A sua incidência aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos. A TEP ocorre quando um trombo formado no sistema venoso profundo se desprende e, ao atravessar as cavidades direitas do coração, obstrui a artéria pulmonar ou um de seus ramos. É uma doença relativamente comum com incidência que chega a variar de 39 a 115 para cada 100.000 habitantes no mundo, de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia. A prevenção medicamentosa e mecânica do TEV é bem estabelecida em pacientes clínicos e cirúrgicos, baseadas em modelos de estratificação de riscos.

4 MÉTODO

Esse trabalho é um relato de caso realizado através da pesquisa e coleta de dados no Serviço de Arquivos Médicos do Hospital Universitário Alzira Velano (Alfenas, Minas Gerais). A confidencialidade, privacidade, proteção da imagem e a não estigmatização do paciente relatado na pesquisa foi mantida e assegurada pelo Termo de Consentimento Livre Esclarecido, o qual foi assinado pelo paciente, garantindo a não utilização das informações em prejuízo da pessoa. Para a revisão e discussão deste artigo foram utilizadas as bases de Lilacs, Scielo e Pubmed.

5 CONSIDERAÇÕES

A mutação do Fator V de Leiden, apesar de ser rara, constitui-se como a trombofilia hereditária mais comum e, na forma homozigótica, eleva a predisposição a eventos trombóticos. As principais complicações observadas foram o desenvolvimento de TVP e TEP, doenças com grande potencial de fatalidade. Deve-se, portanto, redobrar a atenção para o diagnóstico precoce das trombofilias, a fim de iniciar uma terapêutica adequada nesses pacientes, evitando indesejadas manifestações tromboembólicas venosas de repetição, reduzindo, assim, sua morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

CARROLL, B. J.; PIAZZA, G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? **Vasc. Med**, v. 23, p. 388–99, 2018.

CURTARELLI, A.; SILVA, L. P. C.; CAMARGO, P. A. B. *et al.* Profilaxia de tromboembolismo venoso, podemos fazer melhor? Perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso em hospital universitário do interior do estado de São Paulo. **J Vasc Bras.**, v. 18, p. e20180040, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TROMBOFILIA FAMILIAR: MUTAÇÃO HOMOZIGOTA DO FATOR V DE LEIDEN
Ana Luiza Alves, Anita Regina Couto Carvalho de Santana, Ana Júlia Carvalho Rocha, Danielle Ferreira Neves,
Ana Rafaela Labouré de Carvalho Vieira, Carlos Eduardo Engel Velano

DASSOLER, F. J.; MATIOLLO, C.; BRATTI, L. O. S.; DE MORAES, A. C. R. Prevalence of Factor V Leiden in a healthy population in Santa Catarina, Southern Brazil. **Int J Lab Hematol.**, v. 43, n. 2, p. e72-e75, 2021.

FEDERICI, E. H.; AL-MONDHIRY, H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A. **Thromb Res.**, v. 182, p. 75-78, oct. 2019.

GARCIA, A. C. F.; DE SOUZA, B. V.; VOLPATO, D. E.; DEBONI, L. M.; DE SOUZA, M. V.; MARTINELLI, R.; GECHLE, S. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 1, p. 35-41, 2019.

HERNÁNDEZ-CUERVO, H.; USME, S.; YUNIS, J. J. Genotipos frecuentemente asociados a trombofilias. **Biomedica**, v. 34, p. 132-142, 2014.

KONSTANTINIDES, S. V. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). **European Heart Journal**, v. 41, n. 4. p. 543-603, 2019.

MICHEL, C. A.; ROCHA, J. B.; COSTA, D. C.; LIMA, C. A.; BATSCHAUER, A. P. B. Prevalence of factor V Leiden in patients with venous thrombosis. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 52, n. 4, p. 227-232, 2016.

MOREIRA, M. V.; DE OLIVEIRA VIEIRA, J. D.; DOS SANTOS, A. B. B.; NETTO, A. F.; DE MENDONÇA FONSECA, I. G. N.; LOPES, J. A.; TAVARES, R. L. Tromboembolismo pulmonar: dos aspectos epidemiológicos ao tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, 8350-8363, 2021.

RUIZ, L. G. P.; OLIVEIRA, M. G. L.; RUIZ, A. L. Z.; DAHER, C. S.; NOGUEIRA, M. L. Hereditary thrombophilia by factor V Leiden G1691A (heterozygous) and FII prothrombin G20210A (homozygous) mutations in a patient with ischemic cerebrovascular accident. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 54, n. 2, p. 92-94, apr. 2018.