

# TROMBOFILIA

Trombofilia é a propensão de desenvolver trombose devido a anomalias no sistema de coagulação. As bases genéticas das trombofilias incluem mutações em diferentes genes que codificam para fatores hemostáticos, podendo ocorrer isoladamente ou combinadas. O Trombo embolismo venoso (TEV) é uma desordem multifatorial que engloba diferentes fatores genéticos de predisposição e os ambientais que interagem para ocorrência do fenômeno trombótico, afeta de um a três indivíduos a cada mil habitantes e é estimado que 60% da predisposição a trombose seja atribuída a componentes genéticos. Destacam-se os polimorfismos genéticos relacionados à ocorrência deste evento, como a mutação G1691A no Fator V Leiden, a mutação G20210A no gene da Protrombina e mutações C677T e A1298C no gene da enzima Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR), Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1 (PAI-1) Polimorfismo 4G/5G.

# Fator V de Leiden

A trombofilia associada ao Fator V Leiden é caracterizada pela resistência do fator V à clivagem pela proteína C ativada, constituindo importante fator no aumento de risco para desenvolvimento de tromboembolismo venoso. A mutação, caracterizada pela substituição de G para A na posição 1691 do gene F5, está presente em 3 a 5% da população caucasiana em heterozigose, sendo menos comum em outras etnias. O risco de trombose é de aproximadamente 3 a 10 vezes em indivíduos heterozigotos e, em indivíduos homozigotos, o risco é aumentado em até 80 vezes. A heterozigosidade para o fator V de Leiden também está associado de duas a três vezes o risco de perda fetal e possivelmente outras complicações da gravidez com pré-eclâmpsiaecampilisia, crescimento fetal alterado e descolamento de placenta.

## Protrombina

A presença da mutação G20210A no gene da protrombina tem sido encontrada em 18% das pessoas com distúrbio da coagulação, aumentando o risco de formação de coágulos sanguíneos em quase três vezes. Indivíduos com a mutação apresentam maior risco de trombose venosa em relação a indivíduos homozigotos selvagens, principalmente quando há outras mutações como no gene F5 e/ou MTHFR. Essa mutação também está relacionada à doença arterial coronariana, especialmente em mulheres jovens e pessoas com acidente vascular cerebral.

| NOME DO EXAME                                 | CÓDIGO TUSS |
|-----------------------------------------------|-------------|
| DETECÇÃO DA MUTAÇÃO DO GENE FATOR V DE LEIDEN | 40314057    |
| FATOR V DE LEIDEN - PROTROMBINA               | _____       |
| DETECÇÃO DA MUTAÇÃO NO GENE G20210AN          | 40319326    |

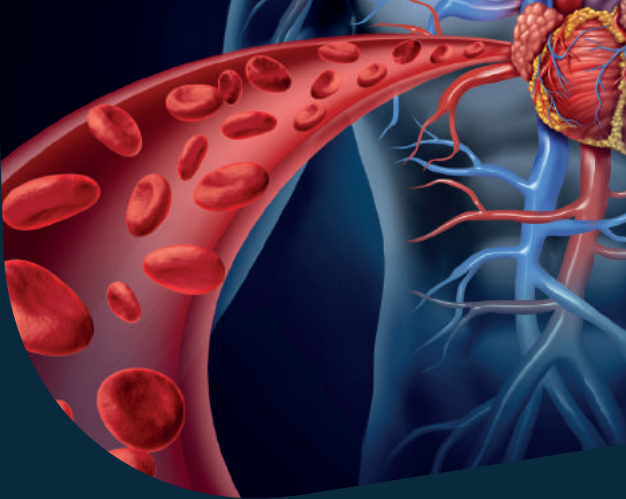
## MTHFR

A MTHFR é a enzima chave para o metabolismo do folato e está envolvida na remetilização de homocisteína em metionina. Os polimorfismos do gene MTHFR (C677T e A1298C) estão associados com a diminuição da atividade da enzima. O polimorfismo C667T resulta de uma substituição de uma alanina por uma valina (Ala 222 Val) no códon 222. A deficiência na enzima MTHFR acarreta aumento da concentração plasmática de homocisteína, conhecida como hiperhomocisteinemia, a sua causa é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos e fatores ambientais, o que favorece a instalação de placas de ateroma nas artérias elásticas e musculares, e também podem acometer vasos de todos os calibres com trombozes, tanto arteriais quanto venosas. A mutação A1298C no gene MTHFR está associada à redução da atividade da MTHFR, levando à hiperhomocistenemia, o que acarretaria o aumento do risco para trombose venosa, doenças coronarianas e abortos repetitivos.

| NOME DO EXAME                                      | CÓDIGO TUSS |
|----------------------------------------------------|-------------|
| DETECÇÃO DAS MUTAÇÕES C677T E A1298C DO GENE MTHFR | _____       |
| DETECÇÃO DA MUTAÇÃO A1298C DO GENE MTHFR           | _____       |
| DETECÇÃO DA MUTAÇÃO C677T DO GENE MTHFR            | _____       |

# ECA - Enzima conversora de angiotensina

A ECA esta envolvida no processo de conversao da Angiotensina I para a Angiotensina II . A angiotensina é, isoladamente, inativa, mas quando é convertida em angiotensina II, ocasiona o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando a pressão sanguínea em todo o corpo. A ECA desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina. Mutações nesse gene estão associadas a diversos problemas cardiovasculares.



| NOME DO EXAME                                     |
|---------------------------------------------------|
| ENZIMA CONVERSORA ANGIOTENSINA (POLIMORFISMO I/D) |

## PAI-1

O polimorfismo de inserção/deleção (rs1799889\*) na região promotora do gene SERPINE1 (também conhecido como gene PAI-1) é polimorfismo bem caracterizado: o contexto de 5 nucleotídeos guanina (G), chamado de alelo 5G é considerado o alelo principal, enquanto que uma deleção de um nucleotídeo G resulta no alelo 4G, rs1799889(-). Notadamente, indivíduos homozigotos para o alelo 4G têm concentrações elevadas da expressão do gene PAI-1 quando comparados com indivíduos que possuem o alelo 5G. Indivíduos portadores do alelo 4G, principalmente quando associados a outros fatores de risco, possuem risco aumentado de infarto do miocárdio e eventos tromboembólicos. Altas concentrações de PAI-1 foram encontradas em mulheres com aborto precoce de causa desconhecida.

| NOME DO EXAME                                       | CÓDIGO TUSS |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| PLASMINÓGENO TISSULAR (4G/5G - PAI1) - POLIMORFISMO | _____       |

## Gene CBS

A homocistinúria clássica por deficiência em cistationina beta-sintase (CBS) é uma doença autossômica recessiva do metabolismo da metionina. A cistationina beta-sintase é uma enzima que converte homocisteína em cistationina na via de trans-sulfuração do ciclo da metionina, utilizando piridoxal 5-fosfato como cofator. Os outros dois cofatores envolvidos na via de remetilação da metionina são a vitamina B12 e o ácido fólico. De acordo com os dados recolhidos em países que efetuaram o rastreio de mais de 200.000 recém-nascidos, a atual taxa de detecção cumulativa da deficiência de CBS é de 1:344.000. Em diversas áreas específicas, a incidência referida é muito superior. A homocistinúria clássica é acompanhada por abundantes e variadas anomalias clínicas e patológicas, envolvendo fundamentalmente quatro órgãos ou sistemas: olho, esqueleto, sistema nervoso central e sistema vascular. Foi também descrito o envolvimento de outros órgãos incluindo o fígado, o cabelo e a pele.

O objetivo do tratamento da homocistinúria clássica varia de acordo com a idade do diagnóstico. Se a deficiência de CBS for diagnosticada no recém-nascido, como idealmente deveria acontecer, o objetivo é prevenir o desenvolvimento das complicações oculares, ósseas e trombóticas intravasculares e assegurar o normal desenvolvimento psicomotor. Por outro lado, se o diagnóstico é feito tardiamente quando já se verificaram algumas complicações, então, o objetivo do médico deve ser a prevenção dos eventos trombóticos que implicam risco de vida e, prevenir o agravamento das complicações já existentes. Para cumprir estes objetivos clínicos no tratamento, é necessário controlar ou eliminar as anomalias metabólicas resultantes da deficiência de CBS.

| NOME DO EXAME                                                  | CÓDIGO TUSS |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| ESTUDO MOLECULAR DO POLIMORFISMO (844INS68)                    | _____       |
| DEFICIÊNCIA CISTATIONINA BETA-SINTETASE (Ile278Thr, Gly307Ser) | _____       |
| DEFICIÊNCIA CISTATIONINA BETA-SINTETASE (CBS) SEQUENCIAMENTO   | _____       |

## Para que realizar o teste genético?

As trombofilias são consideradas uma das causas de perdas gestacionais e respondem por aproximadamente 50 a 65% dos abortos de repetição (AR) de etiologia indefinida. A maioria dos estudos apoia a hipótese de um risco superior conferido pela presença de certos polimorfismos em mulheres com AR, além disso, o uso de contraceptivos orais (ACO) está associado a um aumento de três vezes na incidência de TEV. Dependerá do médico, da ansiedade, do desejo e da disponibilidade econômica do casal para realizar esses exames. O risco parece ser proporcional à dose de estrogênio e ao tipo de progestágeno. Mulheres heterozigotas para a mutação do Fator V de Leiden usuárias de ACO têm risco cinco vezes maior do que as não usuárias. A mutação do Fator V de Leiden é a causa hereditária mais comum de TEV, presente em cerca de 30% dos indivíduos acometidos, seguida pela mutação do gene da protrombina. Portadoras de mutação do Fator V de Leiden têm risco 30 vezes maior de desenvolver trombose venosa profunda (TVP). Entretanto, em pacientes com história pessoal ou familiar de trombose, tal rastreamento deve ser feito. ACO não devem ser usados em pacientes com mutação no Fator V de Leiden e deficiência de proteína C, S e antitrombina III, uma vez que aumentam significativamente o risco de tromboembolismo venoso. Entretanto, o risco de TEV durante a gestação nessas pacientes é maior do que o associado ao uso de contracepção hormonal. O uso do progestínico isolado não foi relacionado com o aumento do risco de TEV e pode representar uma opção adequada para mulheres portadoras de trombofilias. Métodos de barreira ou dispositivos intrauterinos são também escolhas possíveis.

## Referências

1. Elizabeth M. Van Cott, Britt L. Soderberg, and Michael Laposata (2002) Activated Protein C Resistance, the Factor V Leiden 2. 2. Mutation, and a Laboratory Testing Algorithm. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: v. 126, n. 5, pp. 577-582, 2002.  
Gohil, R. et al. The genetics of venous thromboembolism: A meta-analysis involving -120,000 cases and 180,000 controls.  
3. Cardiovascular Biology and Cell Signalling, 2009.  
Hickey, S.E. et al. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genetics in medicine, v15, n.2, 2013.  
Rosendaal, F. R., T. Koster, J. P. Vandenbroucke, and P. H. Reitsma. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V  
4. Leiden (activated protein C resistance). v. 85, pp. 1504-1508, 1995.  
Torabi R, Zarei S, Zeraati H, et al. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent  
5. Pregnancy Loss. Journal of Reproduction & Infertility. v. 13, n.2, pp.89-94, 2012.

### Top Imagem Diagnóstico

Telefone: (15) 3234.1436

WhatsApp: (15) 99681.3001

E-mail: [laboratorio@topimagemsorocaba.com.br](mailto:laboratorio@topimagemsorocaba.com.br)

Site: [www.topimagemsorocaba.com.br](http://www.topimagemsorocaba.com.br)

### Unidade I

Rua Cónego Januário Barbosa, 126  
Jardim Vergueiro - Sorocaba (SP)

### Unidade II

Rua Cónego Januário Barbosa, 308  
Jardim Vergueiro - Sorocaba (SP)

### Unidade III

Rua Claudio Manoel da Costa, 57  
Jardim Vergueiro - Sorocaba (SP)