


MUTAÇÃO DO FATOR V DE LEIDEN E GENE DA PROTROMBINA ASSOCIADO À TROMBOSE VENOSA INTRACRANIANA: UM RELATO DE CASO

 <https://doi.org/10.56238/arev7n3-236>

Data de submissão: 23/02/2025

Data de publicação: 23/03/2025

Renan da Silva Bentes

Médico Generalista
Universidade Federal de Roraima - UFRR
E-mail: reenan.bentes@hotmail.com

Marcelo Caetano Hortegal Andrade

Médico Generalista
Universidade Federal de Roraima – UFRR
E-mail: mchamv@hotmail.com

Matheus Mychael Mazzaro Conchy

Médico Generalista
Universidade Federal de Roraima – UFRR
E-mail: matheusmazzaro03@gmail.com

Elias José Piazzentin Gonçalves Junior

Médico Generalista
Universidade Federal de Roraima – UFRR
E-mail: eliasjose1994@hotmail.com

Tauani Coelho Nabuco de Araújo Souza

Acadêmica de medicina – 4º ano
Universidade Nove de Julho – UNINOVE
E-mail: tauaniaraujo@gmail.com

Lúcio Elber Licarião Távora

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia
Universidade Federal de Roraima – UFRR
E-mail: luciano.tavora@hotmail.com

Márcio Tiago de Oliveira Barbosa

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia
Mestre em Ciência da Saúde – AC Carmargo Câncer Center
Especialização em Cirurgia Endoscópica da Coluna Vertebral – FMRP – USP
Especialização em Neuro-oncologia Sírío Libanês
E-mail: marciotob@ig.com.br

RESUMO

A trombose venosa intracraniana é um evento incomum de alta morbimortalidade. Este artigo tem o objetivo de apresentar um caso de trombose venosa intracraniana associada a mutação do fator V de Leiden e mutação no gene da protrombina após uso de anticoncepcional que culminou com neuropatia

óptica isquêmica e amaurose bilateral total permanente. O diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para a sobrevida do paciente e o rastreio genético relevante para aconselhamento clínico e, assim, evitar novos episódios trombóticos de grande repercussão clínica em indivíduos do sexo feminino.

Palavras-chave: Trombose Venosa Intracraniana (TVI). Mutação do Fator V de Leiden (MFVL). Mutação no Gene da Protrombina (MP). Neuropatia Óptica Isquêmica (NOI). Anticoncepcionais Combinados (ACO).

1 INTRODUÇÃO

A trombose venosa intracraniana (TVI) é uma doença dos seios durais que abrange o quadro clínico de cefaleia, hipertensão intracraniana, vômito em jato, déficit neurológico focal e convulsão.^{1,2}

As mutações genéticas predominantes ligadas à TVI são trombofilias hereditárias, das quais as três mais comuns englobam a mutação do fator V de Leiden (MFVL), mutação no gene da protrombina (MP) e homozigose para metilenotetrahidrofolato redutase.^{3, 4} Além disso, o uso contínuo de anticoncepcional oral (ACO) é um fator de risco bem estabelecido para etiologia de eventos trombóticos, já que pode ocasionar um estado de hipercoagulabilidade, sendo esta um dos componentes da tríade de Virchow.⁵

A TVI pode causar neuropatia óptica isquêmica (NOI) e amaurose bilateral total permanente⁶, podendo sua etiologia estar vinculada à MFVL e à MP.⁷⁻⁹

Assim, esta descrição científica tem como objetivo apresentar um caso incomum de TVI em paciente jovem do sexo feminino, usuária contínua de ACO e portadora de MFVL e MP com sequela grave de NOI.

2 RELATO DE CASO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa via Plataforma Brasil com o Número do Parecer de 3.702.345 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética de 18093719.6.0000.5302.

Paciente sexo feminino, 22 anos, usuária de ACO, foi admitida no Hospital Geral de Roraima (HGR/RR) com queixa de cefaleia holocraniana intensa sem sinais de irritação meníngea e vômito em jato. Entretanto, passou a apresentar vertigem associada à amaurose parcial bilateral, com pouca alteração de posição postural e sem atitude antálgica, mas com dificuldade de marcha, com evolução e piora progressiva, associada ao aparecimento de hemiparesia em dimídio esquerdo, completa e desproporcionada com predomínio crural, sendo comprometido o sulco nasolabial ipsilateral e força motora grau 2 no membro inferior esquerdo e grau 3 no membro superior esquerdo, além de disfasia.

A paciente foi encaminhada ao pronto socorro do HGR no terceiro dia de sintomas após intensificação da cefaleia insidiosa, queda do estado geral e surgimento de amaurose parcial bilateral, hemiparesia à esquerda, alteração da mímica facial e piora dos episódios de vômito em jato. Fundoscopia direta evidenciava papiledema bilateral. Exames laboratoriais de hemograma, função renal, lesão hepática, eletrólitos, exame sumário de urina e coagulograma sem alterações dignas de nota.

Foi hospitalizada com nível de consciência 13 (abertura ocular = 3; melhor resposta verbal =

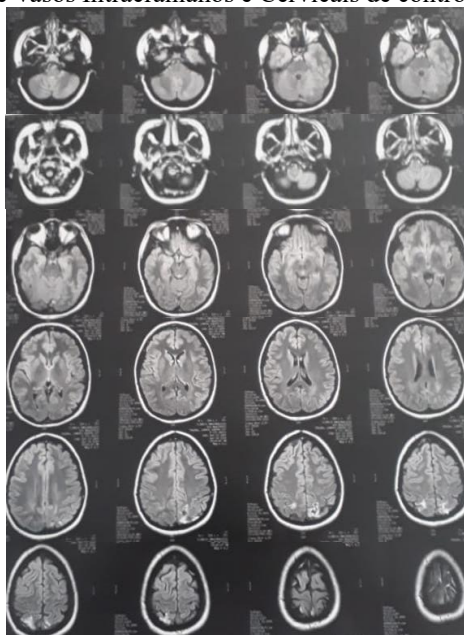
5; melhor resposta motora = 5) na escala de coma de Glasgow à admissão, sendo encaminhada a Unidade de Terapia Intensiva(UTI) do Hospital Geral de Roraima (HGR/RR) por iminência de gravidade do quadro e cujo tratamento de base consistiu na anticoagulação plena com enoxaparina devido investigação propedêutica inicial com angiorressonância magnética arterial de vasos intracranianos ter encontrado TVI extensa de seios sagital, transverso e sigmoide à direita; também foi administrado diurético osmótico manitol por evidência clínica e radiológica de hipertensão intracraniana.

Foi avaliada quanto a possibilidade de descompressão cirúrgica para recuperação do déficit visual, mas os pareceres das especialidades da neurocirurgia e oftalmologia não vislumbraram benefícios, pois tanto radiologicamente quanto do ponto de vista clínico havia sinais evidentes de NOI irreversível.

Foi realizado painel genético com pesquisa para trombofilias hereditárias cujo resultado foi positivo para MFVL e MP. Negava história patológica pregressa para comorbidades, era previamente hígida, mas referia uso regular de anticoncepcional oral combinado (IUMI, etinilestradiol e drospirenona).

Após seis dias de internação, a paciente recebeu alta da UTI e foi encaminhada para enfermaria para acompanhamento clínico. Neste setor, passou apresentar melhora discreta do quadro clínico e neurológico na vigência do tratamento terapêutico farmacológico, expressado pela redução da paresia, restauração do nível de consciência (Glasgow 15) e ausência de disfasia, embora mantivesse amaurose bilateral total permanente.

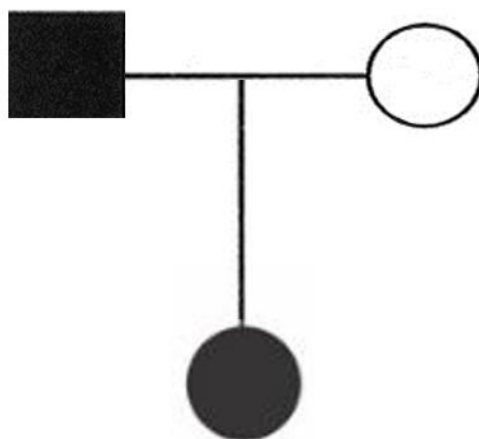
Figura 1: Angiorressonância Venosa de Vasos Intracranianos e Cervicais de controle após cerca de 60 dias do evento TVI.



Após cerca de 60 dias de hospitalização cujo exame de imagem verificou recanalização de praticamente todos os trombos, amaurose bilateral completa e melhora relevante da cefaleia holocraniana, a paciente recebeu alta hospitalar nessas condições para seguimento clínico ambulatorial no serviço de neurologia, reabilitação física por meio de fisioterapia, terapia ocupacional e psicológica e anticoagulação profilática contínua (marevam 5 mg por dia).

Primeiro exame de imagem de ressonância magnética de encéfalo verificou sinais de extensa trombose de seios venosos acometendo principalmente seio sagital superior e seios venosos transversos, sigmóide e veia jugular direitos, associado a sinais de hemorragia subaracnóide no compartimento supratentorial (TVI complicada) e edema bilateral dos nervos ópticos (sugestivo de processo de congestão).

Figura 2. Heredrograma demonstrando paciente e membros da família com a MFVL.



Após 60 dias, à angiorressonância venosa de vasos intracranianos e cervicais (figura 1) de controle, foi verificado recanalização completa dos seios transversos e sigmoide direito, bem como da veia jugular interna, em relação aos estudos de referência realizados à admissão. Também foi observado sinais sugestivos de hematoma cervical à direita comprimindo a veia jugular interna em sua porção mais inferior, contudo sem colabamento.

O pai da paciente apresentou teste positivo para MFVL, esquematizado na figura 2. A paciente além dessa mutação, também apresentou screening positivo para MP.

3 DISCUSSÃO

A predisposição genética às desordens da hemostasia tem a denominação de trombofilias hereditárias. A deficiência hereditária dos anticoagulantes endógenos como proteína C, proteína S e antitrombina foram reconhecidos há décadas. Um passo fundamental foi dado com a descoberta da

resistência à proteína C ativada (PCA) e o fator V Leiden. E, posteriormente, foi descrito o polimorfismo protrombina G20210A como sendo uma causa importante de trombofilia familiar.^{4,10-11}

Ademais, a MFVL e MP quando presentes de maneira concomitante ao uso de ACO predis põe sobremaneira a eventos trombróticos como TVI.¹²⁻¹⁴

A paciente do caso relatado foi positiva para pesquisa da MFVL e MP e após uso de ACO combinado, progesterona e estrogênio, evoluiu com TVI e NOI, embora mesmo após o tratamento com anticoagulação adequada, apresentou amaurose bilateral completa e permanente como sequela. Após sete anos de seguimento clínico ambulatorial não houve recidiva do caso e foi recomendado a descontinuação do ACO no momento do diagnóstico da trombofilia.

Assim, o presente o caso expõe a importância da pesquisa genética de MFVL e MP em pacientes com TVI bem como aconselhamento prévio e adequado a respeito do uso contínuo de ACO. Do mesmo modo, devem ser acompanhados clinicamente quanto a NOI e possibilidade de amaurose permanente.

REFERÊNCIAS

ALLROGGEN, H.; ABBOTT, R. J. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J*, v. 76, n. 891, p. 12-15, 2000. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1741463/>.

WEIH, M. et al. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc. Dis.*, v. 10, p. 161-162, 2000. Disponível em: <https://karger.com/ced/article-abstract/10/2/161/56242/Hereditary-Thrombophilia-in-Cerebral-Venous>.

BERTINA, R. M. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, v. 369, p. 64-67, 1994. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/369064a0>.

POORT, S. R. et al. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, v. 88, p. 3698-3703, 1996. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/88/10/3698/125040/A-common-genetic-variation-in-the-3-untranslated>.

DENTALI, F.; CROWTHER, M.; AGENO, W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, v. 107, p. 2766-2773, 2006. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/107/7/2766/132046/Thrombophilic-abnormalities-oral-contraceptives>.

COUTTEEL, C. et al. Bilateral blindness in cavernous sinus thrombosis. *International Ophthalmology*, v. 15, p. 163-171, maio 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2050471/>.

GOGU, A. E. et al. MTHFR gene polymorphisms and cardiovascular risk factors, clinical-imagistic features and outcome in cerebral venous sinus thrombosis. *Brain Sciences*, v. 11, p. 23, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/23>.

IDICULLA, P. S. et al. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *Eur Neurol.*, v. 83, p. 369-379, 2020. Disponível em: <https://karger.com/ene/article/83/4/369/125770/Cerebral-Venous-Thrombosis-A-Comprehensive-Review>.

SAPOSNIK, G. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, v. 55, p. e77-e90, 2024. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000456>.

CARVALHO, E. B. et al. Rastreamento familiar do fator V de Leiden: A importância da detecção de portadores heterozigotos. *Revista Brasileira de Hematologia*, v. 27, n. 2, p. 83-86, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/YP8BjmnK7V8gtPhK6wPt4Rj/?lang=pt>.

KALAFATIS, M. Characterization of the molecular defect in factor V R506Q. *J Biol Chem.*, v. 270, p. 4053-4057, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7876154>.

MARTINELLI, I. et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.*, v. 338, p. 1793-1797, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632445>.

DESCHIEN, M. A. et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke*, v. 27, p. 1724-1730, 1996. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.STR.27.10.1724>.

DE BRUIJN, S. F. et al. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ*, v. 316, p. 589-592, 1998. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/316/7131/589>.