



Trombofilia hereditária. Rastreio: fazer ou não?

Joana Carvalho¹, Néelson Almeida², Jorge França Santos³, Rivera Pico⁴

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Unidade Hospitalar de Chaves
2. Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Unidade Hospitalar de Chaves

Resumo

Apresenta-se o caso de dois irmãos do sexo masculino, com seis e três anos de idade, saudáveis, que foram submetidos a rastreio de trombofilia hereditária, após ter sido efectuado este diagnóstico ao pai saudável, na sequência de episódio de trombose venosa profunda. O estudo molecular destas crianças revelou trombofilia hereditária: F2 g. 20210 G/A (heterozigotia); variantes no PAI-1 (homozigotia). Este rastreio suscita debate ético atendendo às recomendações pediátricas correntes. Apesar de se considerar que o rastreio não deva ser universal, alguns autores defendem-no em crianças assintomáticas, parentes em primeiro grau de indivíduo com trombo-embolia e portador de alterações moleculares, dado que pode ser instituído tratamento profilático em caso de se reconhecer um risco elevado e haver um expectável benefício.

Palavras-chave: Trombofilia hereditária; rastreio; Pediatria

Acta Pediatr Port 2013;44(5):253-6

Inherited thrombophilia. Screening: to do or not to do?

Abstract

We present the case of two healthy male siblings, six and three years old, who underwent screening for inherited thrombophilia, because that diagnostic was made in their thirty years old healthy father, after a deep vein thrombosis. The molecular study in both children revealed thrombophilia: F2 g. 20210 G / A (heterozygote); variants of the PAI-1 (homozygotic). This screening raises ethical issues with respect to the current paediatric guidelines. Although it is considered that screening should not be universal, some authors advocate it, in asymptomatic children as well as relatives of first degree family members with thromboembolism and thrombophilic molecular changes, because prophylactic treatment could be implemented if elevated risk is recognized and an expected benefit.

Key words: Inherited thrombophilia; screening; Paediatrics

Acta Pediatr Port 2013;44(5):253-6

Introdução

Os eventos tromboembólicos venosos (ETV), na faixa etária pediátrica, apesar de raros, têm vindo a ser diagnosticados e reconhecidos como uma causa significativa de morbimortalidade¹. Na Europa, a incidência anual estimada de ETV, na população pediátrica é de 0,07 a 0,14 por 10 000 crianças². Verificam-se dois picos de incidência desta patologia, um no período neonatal e outro na adolescência. A distribuição por sexos parece ser semelhante, apesar de se notar uma maior incidência no sexo feminino na adolescência. A incidência de ETVs parece estar a aumentar, por variadas razões: aumento da sobrevivência em crianças com doenças protrombóticas (doença cardíaca congénita, doença oncológica, prematuridade extrema), maior número de cirurgias complexas e utilização de cateteres venosos centrais. Da mesma forma, o alargamento da idade de atendimento pediátrica até aos 18 anos fez surgir factores de risco de ETV, até então pouco comuns em Pediatria (uso de contraceptivos orais, obesidade, tabagismo).

No desenvolvimento de trombose, tal como referia Rudolph Virchow, estão envolvidos diversos factores em simultâneo, desde alterações do endotélio, redução do fluxo sanguíneo e estados de hipercoagulabilidade³ (ex: trombofilias hereditárias). Frequentemente, factores de risco hereditários interagem com factores de risco transitórios (adquiridos e/ou ambientais), aumentando o “potencial trombótico”, podendo resultar num risco superior à soma das contribuições individuais⁴. O ETV na infância é uma condição grave na fase aguda (com complicações que vão desde progressão do trombo, isquemia de membros ou órgãos, embolia pulmonar, hemorragia e morte) mas tem vindo progressivamente a ser encarada como uma doença crónica, dada a frequência de manutenção do trombo, recorrência de episódios e de síndrome pós-trombótico².

Recebido: 07.06.2012

Aceite: 14.12.2013

Correspondência:

Joana Alexandra Silva Carvalho
joanaascarvalho@gmail.com

Desde 1965, ano em que se descreveu o défice de antitrombina, que se sucederam múltiplas descobertas (défice de proteína C e S em 1981 e 1984 respectivamente; mutação no factor V de Leiden em 1994; mutação G20210A do gene da protrombina em 1996, entre outras) determinadas pelo crescente interesse na compreensão genética da doença trombótica, possibilitando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e profiláticas a implementar¹.

Em relação à terapêutica, se na idade adulta o uso de anticoagulantes é consensual, em crianças acarreta diversos desafios: o sistema hemostático ainda em desenvolvimento, farmacocinética alterada, falta de formulações medicamentosas apropriadas à Pediatria e a dificuldade de adesão à terapêutica por parte dos pais e crianças. Adicionalmente é importante considerar os riscos inerentes a este tipo de terapêutica.

Actualmente verifica-se um aceso debate sobre quais as crianças que devem efectuar rastreio genético de trombofilia, a idade ideal e o tipo de testes a realizar⁵.

e c.1298/A) enquadráveis nas trombofilias hereditárias (TH). Esta identificação e a ocorrência do ETV supracitado neste indivíduo levou à decisão de terapêutica anticoagulante, sem termo, no mesmo.

Apesar dos pais estarem previamente sensibilizados para efectuar estudo genético de rastreio de TH aos seus filhos e confirmada a informação prévia de possibilidade de utilização de terapêutica profilática em situações concretas de elevado risco trombótico, foi-lhes igualmente referido que a maioria das crianças com TH não desenvolve ETV até à idade adulta. A opção definitiva foi, contudo, no sentido da realização do rastreio.

Utilizou-se um painel de diagnóstico molecular de trombofilia (inclui nove mutações associadas a risco trombofílico), introduzido por CGC GENETICS® (Porto, Portugal). O DNA utilizado neste rastreio foi obtido em amostra de sangue periférico. Na Figura e no Quadro são apresentados os resultados do rastreio de ambas as crianças.

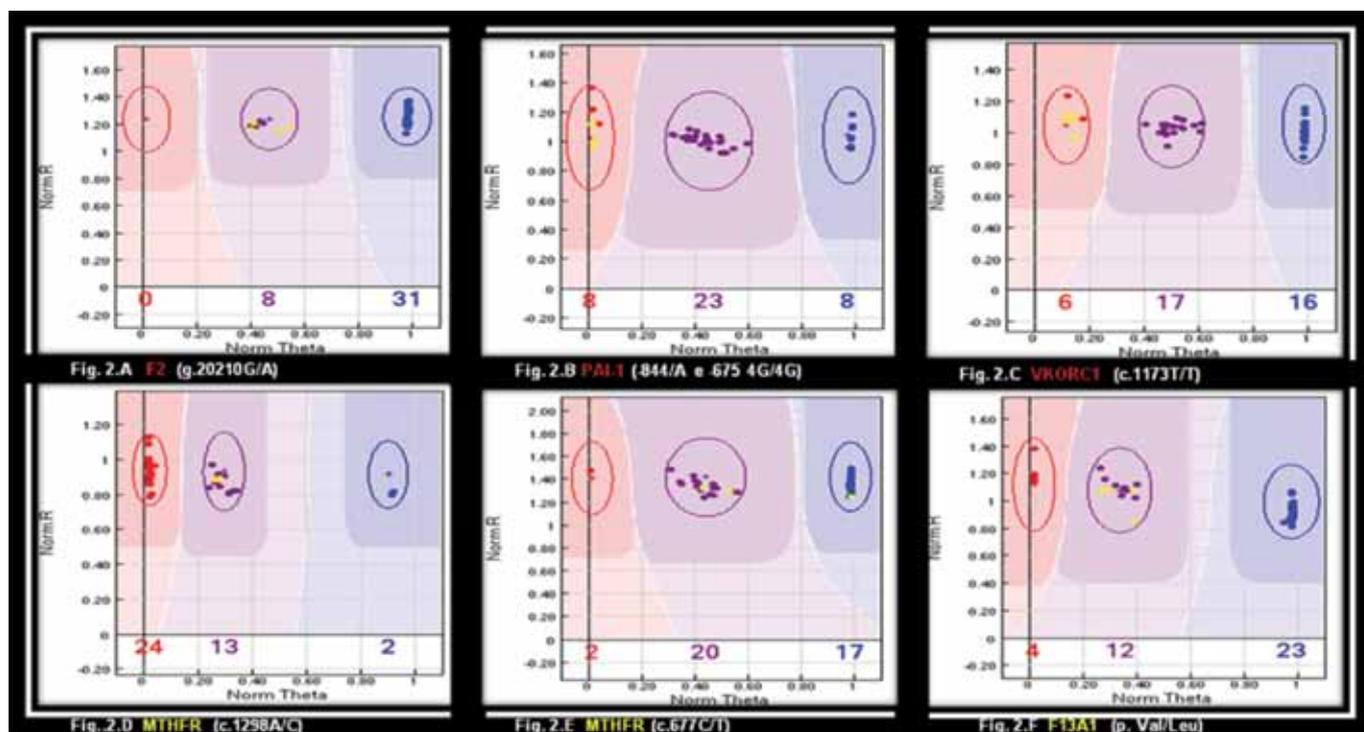


Figura. Estudo molecular de trombofilia, da CGC GENETICS® (Porto). A representação dos alelos das crianças do presente caso, é efectuada por círculos amarelos. Os restantes círculos correspondem a outros sujeitos incluídos no mesmo *test-kit*. A ausência de mutação – estado normal, corresponde à área azul, a presença de mutação em heterozigotia à área lilaz e a presença de mutação em homozigotia à área rosa.

Relato de caso

Dois irmãos do sexo masculino, seis e três anos de idade (A e B respectivamente), são referenciados à Consulta de Pediatria por colega de Imunohemoterapia, responsável pelo seguimento do pai destas: jovem, saudável, sem factores de risco identificáveis, que teve um episódio de trombose venosa profunda de um membro inferior, após traumatismo *minor*. Foram negados outros antecedentes familiares de ETV. O estudo genético do progenitor permitiu identificar a existência das seguintes variações moleculares em heterozigotia F2 (g.20210G/A) e dupla heterozigotia para a MTHFR (c.677C/T

Dos resultados apresentados, releva o diagnóstico de trombofilia: F2 g. 20210 G/A (em heterozigotia) com um risco acrescido de ETV de duas a quatro vezes, bem como duas variantes de alelos no gene PAI-1 (em homozigotia) que condicionam diminuição da actividade fibrinolítica. Outras variações moleculares distintas com significado clínico mais indefinido foram identificadas. Forneceu-se aos pais cópia dos resultados genéticos e registaram-se os resultados no BISI, aconselhando-se a adoção de um estilo de vida saudável.

Quadro. Variações moleculares identificadas, nas crianças A e B

	Criança A (6 anos)	Criança B (3 anos)
Variantes em Homozigotia	PAI-1 (-844/A e -675 4G/4G) e VKORC1 (c.1173T/T)	PAI-1 (-844/A e -675 4G/4G) e VKORC1 (c.1173T/T)
Variantes em Heterozigotia	F2 (g.20210G/A), MTHFR (c.677C/T), ACE (ins/del), F13A1 (p. Val/Leu), FGB (-455G/A), e CYP2C9*3 (c.1075A/C)	F2 (g.20210G/A), MTHFR (c.1298A/C), ACE (ins/del) e F13A1 (p. Val/Leu)

Discussão

Os autores estão conscientes das dificuldades éticas que este rastreio suscita, à luz da maioria das normas e recomendações internacionais (que não recomendam o rastreio antes do primeiro ETV e/ou antes da adolescência em crianças saudáveis)^{7,8}. As supracitadas, contudo, reconhecem um certo desconhecimento na abordagem diagnóstica e terapêutica da trombofilia na população pediátrica e até evidenciam o desconforto que resulta da necessidade de extrapolação de dados dos adultos para esta faixa etária⁵ quando é necessário, intervir em caso de evento trombótico e/ou profilaxia do mesmo^{1,8-11}.

Embora se considere que o rastreio da TH não deve ser universal (até numa perspectiva de optimização custo/benefício), existem autores que defendem o rastreio em crianças assintomáticas, parentes em primeiro grau de indivíduo com ETV e portadores de alterações moleculares trombofílicas¹⁻⁵, dado o interesse em efectuar profilaxia com anticoagulante em situações de elevado risco trombótico, segundo estratificação de risco, tal como preconizam Jackson PC *et al*¹². Segundo esta estratificação, um adolescente saudável, com uma TH ou antecedentes familiares de ETV, que tenha que realizar uma cirurgia ortopédica *major* terá indicação para realização de profilaxia. No caso apresentado, no entanto, a presença de história familiar de ETV seria só por si indicativa de realização de profilaxia numa situação de cirurgia *major*, mesmo na ausência do rastreio de TH. Neste caso, a ansiedade por parte dos pais, e o facto de estes estarem previamente sensibilizados para efectuar estudo genético de rastreio de TH aos seus filhos acabaria por levar à realização do mesmo, ainda que sem uma indicação formal.

Com base nos conhecimentos actuais, o rastreio em crianças assintomáticas com história familiar de TH, deve ser decidido individualmente e após aconselhamento da família sobre os potenciais benefícios e limitações deste estudo. Entre as limitações, salientamos o facto de os resultados encontrados não terem habitualmente implicação no controlo de um evento trombótico agudo (excepto em casos raros de recém-nascidos ou crianças com défice grave de proteína C, S ou antitrombina) e a ocorrência de um resultado negativo poder criar uma sensação de falsa segurança. O maior benefício na identificação de uma TH é o incremento da prevenção do ETV a vários níveis. Nesse âmbito, por exemplo, as adolescentes poderão ser aconselhadas a utilizar contraceptivos apenas à base de progesterona e/ou utilização de outros meios anti-concepcionais, dado o risco trombótico acrescido das pílulas combinadas.

A profilaxia primária em indivíduos com TH não está recomendada, já que o risco de mortalidade por hemorragia com o uso de anticoagulantes é maior que o risco de trombose em indivíduos previamente saudáveis. Por outro lado, crianças e adolescentes com TH beneficiam com a evicção de situações de alto risco (imobilização prolongada, desidratação), a procura de estilos de vida saudáveis (alimentação adequada, controlo de peso, exercício físico regular) e reconhecimento precoce de sinais e sintomas de ETV. Contudo, estes ensinamentos podem ser fornecidos a todos os indivíduos com história familiar de ETV, mesmo que o rastreio não tenha sido efectuado.

Os ETV em idade pediátrica continuam a suscitar grandes dúvidas, sendo necessários mais estudos prospectivos e multicêntricos que permitam determinar os resultados a longo prazo da resposta a tratamentos para ETV, bem como o impacto das TH nos mesmos.

Agradecimentos:

Ao Dr. Luís Dias, da CGC GENETICS® (Porto), pelo fornecimento das imagens relativas aos gráficos respeitantes ao resultado do estudo de diagnóstico molecular de trombofilia, quer pela sua elucidação técnica do supracitado exame complementar de diagnóstico.

Referências

- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;228-35. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.228.
- Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, *et al*. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008;118:1373-82.
- Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003-4;33(5-6):455-7.
- Rosendaal FR, Büller HR. Venous Thrombosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. New York: Mc Graw Hill: 2008. 731-5.
- Manco-Johnson MJ. Pediatric thrombophilia and thrombosis: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;227. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.227.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, *et al*. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106(7):2329-33.

7. Trenor CC 3rd. Thrombosis and thrombophilia: principles for pediatric patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21 Suppl 1:S11-5.
8. Dietrich JE, Hertweck SP. Thrombophilias in adolescents: the past, present and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:470-4.
9. Massicotte MP, Sofronas M, deVeber G. Difficulties in performing clinical trials of antithrombotic therapy in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118:153-63.
10. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomised controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT study. *Thromb Res* 2003; 109:101-8.
11. Skinner R, Koller K, McIntosh N, McCarthy A, Pizer B. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:826-30.
12. Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *Paediatr Anaesth* 2008; 18:478-87.