

# FATOR V DE LEYDEN: UM ESTUDO DE CASO

Josiane Saldanha Bastianello<sup>1</sup>  
José Edson Paz da Silva<sup>2</sup>

## RESUMO

Resistência à proteína c ativada associada à mutação do fator V Leyden (FVL) é a mais prevalente causa genética de trombose venosa conhecida, sendo encontrada em 20 a 60 % dos pacientes com trombofilia. Nos casos em que há mutação no gene do fator V, a proteína c fica impossibilitada de se ligar e clivar o fator V, deixando assim de exercer seu papel regulador. Em consequência, há aumento da formação de trombina e da coagulação, levando a uma chance aumentada de se formar trombos. Este artigo descreve o caso de uma paciente com tromboembolismo crônico, devido à mutação do Fator V de Leyden.

**Palavras-chave:** fator V Leyden, tromboembolismo crônico, proteína c ativada.

## ABSTRACT

The endurance to the C activated protein together with the Layden's V factor mutation (FVL) is the most usual genetic reason of veined thrombosis and it is found in over 20 to 60% of the patient with thrombophilia. In the cases of V factor gene mutation the C protein can not be joined to broke V factor losing, thus, its regulator role. Consequently, it leads to an increase on clotting and thrombin formation increasing the chances of thrombus appearance. the present article approaches the case of a patient with chronic thromboembolism due to the Layden's V factor mutation.

**Keywords:** Leyden's V Factor, Chronic Thromboembolism, C activated protein

---

1 Aluna do Curso de Especialização em Laboratório Clínico II do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT)-CCS –UFSM.

2 Professor Orientador do Curso de Especialização – DACT – CCS - UFSM

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de trombose venosa em indivíduos jovens ou pertencentes à mesma família, já chamava a atenção de clínicos há muito tempo. O estado que predispõe à ocorrência de tromboembolismo é raro na população geral:

- a) indivíduos em que o primeiro episódio de trombose ocorreu antes dos 45 anos, uma vez que a incidência aumenta com a idade;
- b) tromboembolismo espontâneo, sem um fator desencadeante como a imobilização por fratura de membro inferior, a estase durante viagem prolongada, cirurgia ou ciclo gravídico-puerperal;
- c) trombose em localização não usual como a trombose de seio sagital, vasos mesentéricos, veia porta ou esplênica;
- d) ocorrência em membros da família, sugerindo o caráter genético do defeito da hemostasia.

Até recentemente, na maior parte dos casos de tromboembolismo venoso, não era possível identificar um fator genético envolvido, já que as deficiências hereditárias de anticoagulantes naturais respondem por, no máximo, 15% dos casos de trombofilia. O panorama alterou-se significativamente em 1993, com a descrição por Dahlback e colegas do fenótipo conhecido como resistência à proteína C ativada, como uma anormalidade altamente prevalente em pacientes com trombofilia hereditária (SELIGSOHN E ZIVELIN, 1997).

O fator V de Leyden é o mais importante fator de risco genético da trombose venosa e trata-se de uma alteração hereditária, autossômica dominante, que interfere na atuação da proteína C, na sua forma ativada, que é um dos fatores reguladores do sistema de coagulação e que atua na inativação proteolítica do fator Va e do fator VIIIa. Esta alteração é decorrente da troca da arginina 506 do fator V por uma glutamina (R506Q) induzindo à resistência da proteína C ativada, na qual a clivagem e inativação do fator Va é feita de forma insatisfatória, levando-o ao acúmulo e conseqüentemente aumentando o risco de trombose (CHIAPARINI et al., 1997).

Posteriormente foram notadas mais raramente outras mutações na proteína C, levando também ao não reconhecimento da mesma para sua inativação. Desde então, vários eventos trombóticos como trombose de membros inferiores, embolia pulmonar, pré-eclâmpsia e infartos pulmonares foram descritos em pacientes portadores de resistência a ativação da proteína C. Indivíduos heterozigotos para essa mutação, possuem um risco 5 a 10 vezes maior de desenvolver trombose venosa em comparação com homozigotos normais e, em pessoas homozigotas para a mutação o risco aumenta de 50 a 100 vezes (BERTINA, 1994). Esses riscos são exacerbados por fatores genéticos (deficiência da proteína C ou S) e por outros fatores (anticoncepcionais orais, gravidez ou cirurgia de grande porte).

As técnicas de biologia molecular tornam possível a detecção de mutações, que podem ser realizadas, atualmente, como rotina laboratorial. A aplicação de teste de rastreamento destas mutações em pessoas com antecedentes clínicos e/ou familiar são de grande importância, pois permitem uma abordagem clínica antitrombótica, de modo a diminuir os riscos destas doenças.

## **FISIOLOGIA**

O mecanismo normal de hemostasia envolve a interação de vasos sanguíneos, plaquetas e fatores da coagulação. A parada inicial da hemorragia é resultado da vasoconstrição e da retração dos vasos sanguíneos danificados, juntamente com a formação de botões plaquetários. A este evento segue-se a ativação dos fatores da coagulação sanguínea, que convertem o sangue fluído em um coágulo insolúvel de fibrina, reforçando o efeito selante. Este “tampão hemostático” normalmente é localizado, mas se continua a crescer e obstrui o vaso tornando-se um trombo.

O sistema de plaquetas e fatores da coagulação é contrabalançado por um sistema de antiagregação das plaquetas e anticoagulação (Sistema regulador da coagulação), que permite ao sangue circular normalmente sem a possibilidade de coagular dentro dos vasos formando os trombos. Junta-se ainda, a estes dois sistemas, o sistema fibrinolítico, o qual é responsável pela lise da fibrina depois de cessada sua função hemostática. Entre os inibidores da coagulação que regulam a mesma destaca-se a AT-III que é um inibidor de serino-protease e o sistema de anticoagulação da Proteína C que é serino-protease, associada à Proteína S (LOURENÇO, 1998).

A proteína C é uma glicoproteína dependente da vitamina K sintetizada pelo fígado como um zimogênio inativo. Ela é ativada pelo complexo formado pela trombina gerada na coagulação e a trombotomodulina presente na superfície das células endoteliais. A trombina combinada com a trombotomodulina converte a proteína C em proteína C ativada (PTCa). O cofator proteína S junto com a proteína C ativada degrada o fator Va (fator de Leyden ativado) e VIII a limitando a atividade destes dois fatores na cascata, diminuindo assim a produção de trombina e, conseqüentemente, a coagulação.

As alterações da hemostasia, que determinam a predisposição à trombose (trombofilia) podem ser congêntas, quando certos indivíduos têm tendência a desenvolver trombose como conseqüência de uma predisposição constitucional, ou adquirida, quando adquirem essa tendência como resultado de estados patológicos diversos, nominando-se no primeiro caso, hipercoagulabilidade primária ou congênita, e no segundo, hipercoagulabilidade secundária ou adquirida (LORENZI, 1999).

## **RELATO DE CASO**

M.E.F., paciente do sexo feminino, cor branca, 52 anos de idade, mãe de três filhos, diagnóstico de mutação do fator V de Leyden em heterozigose, apresentou o seu primeiro episódio de embolia pulmonar após a realização de cirurgia na vesícula biliar. Como características clínicas decorrentes da patologia, a paciente teve vários quadros de tromboembolismo pulmonar grave, chegando, inclusive, a uma insuficiência respiratória crônica residual.

Assim sendo, a paciente possui uma limitação grave de suas atividades diárias, necessitando uso contínuo de oxigênio domiciliar por cateter, profilaxia anti-trombótica com heparina de baixo peso molecular

(Clexane) devido ao difícil controle da coagulação com cumarínicos . Também deve manter dieta rigorosa, sobretudo evitando alimentos que contenham vitamina K.

Após investigação diagnóstica, constatou-se que apenas o seu terceiro filho herdou a doença em heterozigose, o qual adotou como medidas profiláticas, segundo orientação médica, cuidados com viagens a longa distância e pré-operatórios.

## CONCLUSÃO

As doenças trombóticas constituem um problema de saúde mundial, de etiologia multifatorial e multigênica. São caracterizadas por formação aguda de trombos em veias e artérias. Nos Estados Unidos ocorrem de 5 a 6 milhões de novos casos a cada ano e provocam cerca de 300.000 a 500.000 mortes.

A resistência à proteína C merece maior atenção do médico, tanto na profilaxia de eventos tromboembólicos, como no seu tratamento , devido a sua prevalência na população geral e a facilidade relativa de diagnóstico laboratorial.

O fator V de Leyden pode ser diagnosticado por técnicas de biologia molecular. A PCR (“Polimerase chain Reaction”) é uma técnica muito sensível e específica; tem sido utilizada para o diagnóstico das principais causas de trombofilia hereditária, permitindo a determinação genética do mecanismo de hipercoagulabilidade, reconhecendo indivíduos assintomáticos que podem desenvolver trombose na presença de fatores de risco, os quais serão seguramente beneficiados com a utilização de terapias antitrombóticas profiláticas. O ensaio de D-dímero, um fragmento específico para a degradação da fibrina, também pode ser utilizado, e pode ser particularmente importante para o diagnóstico de tromboes recorrentes no mesmo sítio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.BERTINA, R. M., KOELEMAN, B. P., KOSTER, T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. **Nature** 1994; 369:64-7
- 2.DAHLBACK, B., CARLSON, M., SVENSON, P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993; 90:1004-8.
- 3.DE STEFANO, V., MARTINELLI, I., MANNUCCI, P.M., et al. The risk of recurrent deep vein thrombosis among heterozygous carriers of factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. **N Engl J. Med** 1999; 341:801-806.
- 4.EHRENFORTH, S, VON DEPKA, PRONDISINSKI M., AYGOREN – PURSUN E., NOWAK – GOTTL U., SCHARRER I., GANSER A. Study of the prothrombin gene 20210GA variant in FV: Q506 carriers in relationship to the present or absence of juvenile venous thromboembolism. **Asterioscler Thromb Vasc Biol** 1999; 19:276-80

5. EMMERICH, J., ALHENCE-GELAS, M., AILLAND, M. F., et al. Clinical features in 36 patients homozygous for the ARGGLN factor V mutation. **Thromb Haemost** 1997; 77:620-3
6. FISHER, Fernandez I. A, AMERISO, S F., et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginine 506->glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27:1163-6.
7. SELIGSOHN U & ZIVELIN A. Thrombophilia a multigenic disorder. **Thromb Haemost** 78: 297-301, 1997.
8. ZÖLLER B; GARCIA DE FRUTOS P; HILLARP A & DAHLBÄCK B. Thrombophilia as a multigenic disease. **Haematologica** 84: 59-70, 1999.
9. FRANCO R; MAFFEI F; LOURENÇO D; PICCINATO C; MORELLI V; THOMAZINI I & ZAGO M. The frequency of 844ins68 mutation in the cystathionine B-synthase gene is not increased in patients with venous thrombosis. **Haematologica** 83: 1006-1008, 1998.
10. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiaparini LC, et al. The mutation Ala677R Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:812-21.
11. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2005;27(2):79-82

