

TROMBOSE DE SEIO VENOSO CEREBRAL E TROMBOSE SISTÊMICA ASSOCIADAS À MUTAÇÃO DO GENE 20210 DA PROTROMBINA

Relato de caso

*Jerônimo Buzetti Milano², Walter Oleschko Arruda¹,
Jeziel Gilson Nikosky², Murilo Sousa de Meneses³, Ricardo Ramina³*

RESUMO - Trombose venosa cerebral é entidade de grande gravidade se não identificada e tratada precocemente. As etiologias são diversas e seu reconhecimento pode ditar o tratamento e o prognóstico dos pacientes. Mutações genéticas têm sido envolvidas, principalmente a mutação do gene 20210 da protrombina. Relatamos o caso de homem, 53 anos, admitido em estado de mal convulsivo. Não apresentava antecedentes mórbidos pessoais ou familiares. Negava vícios. Após controle das crises, apresentava papiledema bilateral, e exame neurológico normal. Tomografia computadorizada revelou transformação hemorrágica de área de infarto venoso parieto-temporal direita. Punção lombar com manometria de 500 mmH₂O revelou exame de líquido normal. Angiografia por ressonância magnética demonstrou trombose de seio sagital superior, transverso e sigmóide à direita. Mesmo em vigência de anticoagulação, apresentou trombose venosa profunda de membro inferior direito dois meses após o primeiro evento. A investigação etiológica foi totalmente negativa, e teste genético revelou mutação do gene 20210 da protrombina. A anticoagulação foi ajustada para RNI de 3,5 às expensas de 25mg diários de warfarin. Exames de controle revelaram reperfusão da circulação venosa cerebral, e paciente encontra-se assintomático.

PALAVRAS-CHAVE: trombose venosa cerebral, mutação genética, protrombina.

Cerebral and systemic venous thrombosis associated to prothrombin G20210 mutation: case report

ABSTRACT - Cerebral venous thrombosis is a clinical condition of difficult diagnosis, and poor prognosis when treatment is not started early. There is a long list of causes, and hereby we describe a case associated to prothrombin G20210 mutation. A 53-year-old man, white, was admitted with status epilepticus. After seizures control, he developed intracranial hypertension, with headache and vomiting, and bilateral papilledema. His past medical and familial history were unremarkable. He was a nonsmoker, no drug and alcohol user. CT scan and MRI showed right temporal and parietal infarct with hemorrhagic transformation. Spinal tap with opening pressure of 500 mmH₂O showed normal CSF examination. MRI angiography disclosed superior sinus, right transverse and sigmoid sinus complete thrombosis. He was started with heparin and oral warfarin. In spite of anticoagulation, two months later he developed deep right inferior limb thrombosis. All the initial tests were normal, and test for prothrombin G20210 mutation was positive. He needed a much higher than conventional daily dose of warfarin to keep him asymptomatic.

KEY WORDS: cerebral venous thrombosis, prothrombin, genetic mutation.

A trombose venosa cerebral é entidade de diagnóstico por vezes difícil e de prognóstico reservado se não diagnosticada e tratada precocemente. As etiologias são diversas e seu reconhecimento pode ditar o tratamento e o prognóstico dos pacientes acometidos. Mutações genéticas têm sido associadas a trombose de seio, sendo a principal delas mutação do gene 20210A da protrombina.

Relatamos o caso de um paciente com trombose venosa cerebral com mutações desse gene.

CASO

Homem de 53 anos foi admitido em estado de mal convulsivo, com controle após hidantaloilação. Após controle das crises, surgiu cefaléia de difícil controle associada a náuseas e vômitos. Não apresentava nenhum anteceden-

Instituto de Neurologia de Curitiba, Curitiba PR, Brasil: ¹Neurologista, ²Residente em Neurocirurgia; ³Neurocirurgião

Recebido 28 Março 2003. Recebido na forma final 13 Junho 2003. Aceito 7 Julho 2003.

Dr. Walter Oleschko Arruda - Instituto de Neurologia de Curitiba - Rua Jeremias Maciel Perreto 300 - 81210-310 Curitiba PR - Brasil.
E-mail: warruda@ufpr.br

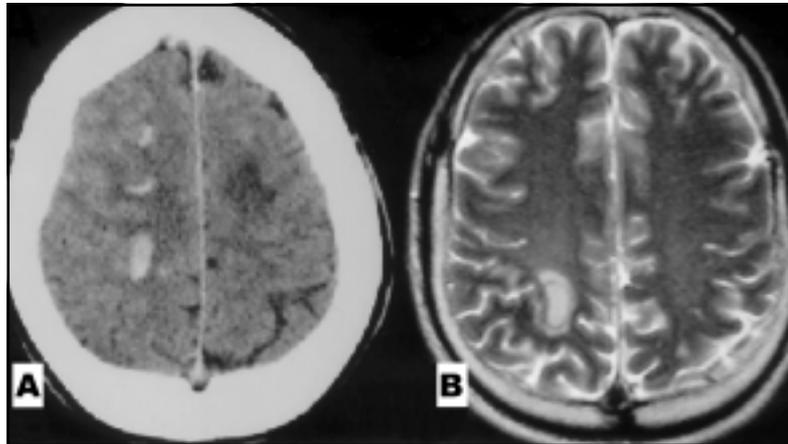


Fig 1. Transformação hemorrágica de infarto venoso. A: tomografia axial computadorizada; B: seqüência em T_2 pesado de ressonância magnética.

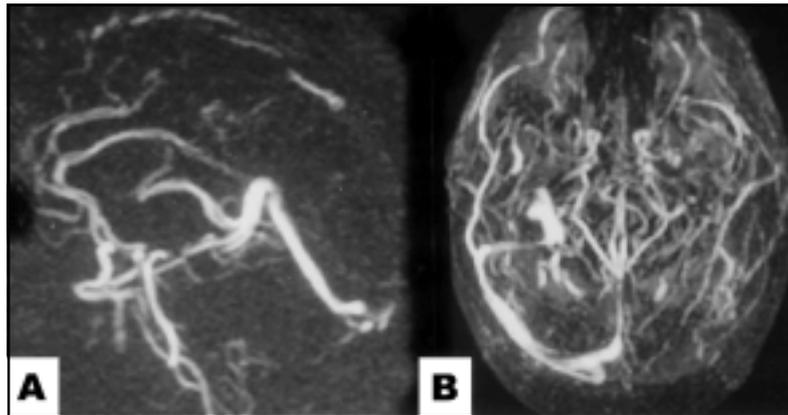


Fig 2. Angiografia por ressonância magnética demonstrando trombose do seio sagital superior e seios transversos e sigmóides à esquerda. A: visão lateral; B: visão superior

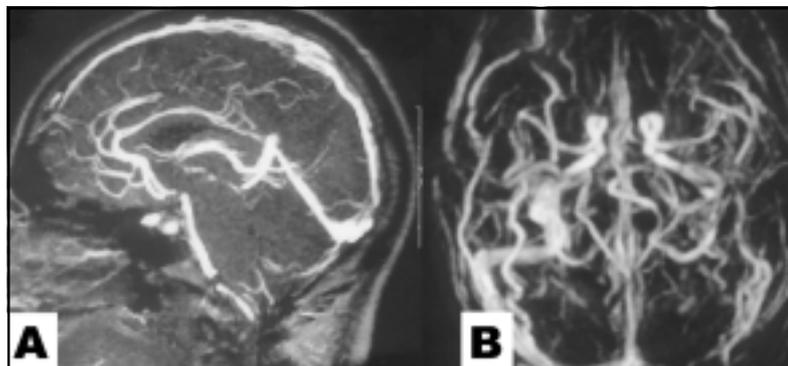


Fig 3. Angiografia por ressonância magnética 12 meses após o evento, com reperfusão parcial da circulação venosa. A: visão lateral; B: visão superior.

te mórbido pessoal ou familiar. Negava etilismo, tabagismo ou uso de drogas. O exame físico apresentava edema de papila bilateral e o exame neurológico mostrou-se normal. Tomografia computadorizada revelou transformação hemorrágica de área de infarto venoso em região parieto-temporal direita, depois confirmada por ressonância magnética (Fig 1). Punção lombar com manometria de 500 mmH₂O

revelou exame de líquido normal. Angiografia por ressonância magnética demonstrou trombose de seios sagital superior, transversos e sigmóides à direita (Fig 2). O paciente foi anticoagulado com heparina endovenosa e em seguida com warfarina via oral, com melhora dos sintomas.

Mesmo na vigência de anticoagulação oral apresentou, cerca de dois meses após o primeiro evento, quadro

de trombose venosa profunda de membro inferior direito. Pesquisa da etiologia mostrou-se inicialmente normal (Tabela 1), e somente teste genético revelou mutação do gene 20210 da protrombina. A anticoagulação foi ajustada para RNI de 3,5 às expensas de 25mg diários de warfarin, e o paciente encontra-se assintomático, após dois anos sem crises convulsivas em uso regular de carbamazepina, sendo esta então retirada.

Exames periódicos de angiografia por ressonância magnética vêm revelando re-perfusão progressiva do seio sagital superior, porém não dos seios transversos e sigmóide (Fig 3).

DISCUSSÃO

A trombose venosa cerebral continua sendo entidade de grande importância na clínica neurológica, por consistir de evento de grande morbi-mortalidade e potencialmente recuperável se diagnosticada precocemente¹. Pode ocorrer em todas as idades e com apresentação clínica diversa. O tratamento de escolha continua sendo a anticoagulação, com relação custo x benefício hoje considerada favorável¹, além do tratamento da causa do evento.

O diagnóstico etiológico se faz mister não apenas para o tratamento do evento primário, mas também para se prevenir sua recorrência. Dentre as causas mais comuns destacam-se infecções, uso de contraceptivos hormonais orais e os diversos tipos de trombofilia; estes possuem importância especial pelo risco elevado de eventos repetitivos, sendo sua pesquisa preconizada sempre que a causa primária não é imediatamente identificada^{2,3}. Deficiência de antitrombina III, proteína C e proteína S e fator V de Leiden (mutação G1691A no gene do fator V) são trombofilias hereditárias mais comuns¹.

O gene da protrombina, localizado na posição 11p11-q12, tem sido extensamente estudado como fator causal de episódios de trombofilia venosa. A troca de um nucleotídeo (guanina por adenina) na posição 20210 na região 3' do gene da protrombina foi associada a níveis elevados de protrombina no plasma e trombose venosa profunda⁴. Esta mutação é a segunda mais comum trombofilia genética identificada, atrás apenas da mutação do fator V⁵. Sua relação com trombose venosa cerebral já é bem estabelecida na literatura⁶⁻⁹, e os portadores desta mutação são candidatos a anticoagulação por toda a vida devido ao risco de trombose recorrente. De forma diferente, a mutação do fator V não está bem definida como fator de risco isolado para trombose venosa recorrente⁶.

No caso relatado, chamou atenção a dificuldade de se obter uma anticoagulação oral efetiva (INR),

Tabela 1. Exames laboratoriais na investigação etiológica.

Velocidade de hemossedimentação	7mm
V.D.R.L.	Não reagente
Anti-H.I.V.	Negativo
Fator antinuclear	Não reagente
Anti-DNA	Não reagente
Anti-Ro	Negativo
Anti-La	Negativo
P-ANCA	Negativo
C-ANCA	Negativo
Antitrombina III	29,5 mg/ml (N: 24,9 a 33,1)
Proteína C	85% (N: 70 a 130%)
Proteína S	80% (65 a 140%)
Atividade do fator V	90% (50 a 150%)
HbsAg	Negativo

V.D.R.L, veneral disease research laboratory; Anti HIV, anticorpo anti vírus da imunodeficiência humana; Anti-DNA, anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico; ANCA, anticorpo anti-citoplasma neutrofilico; HbsAg, antígeno de superfície para hepatite B.

mesmo com terapia anticoagulante em doses altas, fato não descrito na literatura pesquisada.

A trombose venosa cerebral é entidade patológica de grande importância, e sua etiologia deve ser amplamente pesquisada para o tratamento adequado e prevenção secundária. As alterações genéticas devem ser procuradas na ausência de fator causal agudo, e os pacientes portadores devem ser encarados como de alto risco de recorrência. A terapia anticoagulante é imprescindível, e sua monitorização cuidadosa ocupa importância ainda maior nestes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Marie-Germaine B. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247:252-258.
2. Stolz E, Kemkes-Mathes B, Potzsch B, et al. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2000;102:21-26.
3. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-1353.
4. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
5. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000;75:595-604.
6. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-806.
7. Liu XY, Gabig TG, Bang NU. Combined heterozygosity of factor V Leiden and the G20210A prothrombin gene mutation in a patient with cerebral cortical vein thrombosis. *Am J Hematol* 2000;64:226-228.
8. Huberfeld TG, Kubis N, Lot G, et al. G20210A prothrombin gene mutation in two sibs with cerebral venous mutation. *Neurology* 1998;51:316-317.
9. Reuner KH, Ruf A, Grau A, et al. Prothrombin Gene G₂₀₂₁₀A is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:1765-1769.