

Determinação molecular de pacientes portadores de doença de von Willebrand.

Humberto V S Chaves*, Lúcia H Siqueira, Alessandra N Prezotti, Carolina Costa-Lima, Samuel S Medina, Margareth C Ozelo.

Resumo

A doença de von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, sendo causada por mutações no gene do fator de von Willebrand (FVW). A determinação do diagnóstico e subtipo correto é essencial para se estabelecer tratamento e aconselhamento genético adequados. Nesse estudo foram investigadas as mutações associadas ao diagnóstico de DVW em 34 pacientes, pertencentes a 17 famílias distintas. A partir do sequenciamento direto da região compreendida entre os éxons 18-28 do gene do FVW. Confirmamos a mutação em homozigose em dois pacientes não relacionados (p.R1341Q associado com DVW tipo 2B e p.R854Q associado com DVW tipo 2N). Além da provável mutação em heterozigose p.D1277G em 18 membros de uma mesma família com DVW tipo1.

Palavras-chave

Doença de von Willebrand, mutação, doença hemorrágica hereditária.

Introdução

A doença de von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, sendo causada por mutações no gene do fator de von Willebrand (FVW) composto por 52 éxons. A determinação do diagnóstico e subtipo correto é essencial para o tratamento e aconselhamento genético adequados. Nesse estudo foram investigadas as mutações em 34 pacientes, pertencentes a 17 famílias distintas.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 34 pacientes entre os 299 pacientes com DVW em seguimento no Hemocentro da Unicamp. Vinte e quatro pacientes pertencentes de sete famílias distintas apresentavam diagnóstico de DVW tipo 1 (alteração quantitativa de herança autossômica dominante) com fenótipo grave. Além de cinco indivíduos não relacionados com suspeita de DVW 2B (alteração funcional com frequente plaquetopenia associada) e cinco não relacionados com suspeita de DVW 2N (disfunção da ligação entre FVW e fator VIII, herança autossômica recessiva). A partir do sequenciamento da região entre os éxons 18-28 do FVW foi confirmada a mutação em 2 famílias, além de outra provável mutação. Uma das pacientes do sexo feminino foi encaminhada ao Hemocentro da Unicamp aos 23 anos com o diagnóstico de trombocitopenia autoimune (PTI) desde a infância. Na avaliação inicial, paciente encontrava-se gestante e apresentava plaquetopenia grave ($10 \times 10^9/L$) com resposta aumentada de agregação induzida à ristocetina (RIPA). O caso foi confirmado como DVW tipo 2B, tendo sido determinada a mutação p.R1341Q em homozigose. Um dos pacientes do sexo masculino com 66 anos e história de sangramento leve durante extração dentária. Na avaliação laboratorial apresentava níveis de fator VIII entre 25-73% (VR: 50-150%) e demais exames normais. Foi descartado diagnóstico de hemofilia A e na avaliação determinada a presença da mutação em homozigose p.R854Q confirmando o diagnóstico de DVW tipo 2N. Uma das famílias investigadas constituída por 18 indivíduos com história hemorrágica grave e apresentando antígeno de FVW (FVW:Ag) entre 5-20 UI/dL (VR: 44-180), cofator de ristocetina (RiCof) 4-13% (VR: 50-180). Na investigação foi observado uma provável mutação em heterozigose p.D1277G.

Os dados laboratoriais dos casos índices investigados estão resumidos na tabela.

Tabela 1. Dados laboratoriais dos casos índices investigados.

ID	Fam	FVW:Ag	RiCof	FVIII	DVW	Mutação
RF	1	14	4,3	10,2	Tipo 1	p.D1277G
AL	2	11	10,6	31,6	Tipo 1	-
MT	3	12	9,8	20	Tipo 1	-
MD	4	4	4	4,3	Tipo 1	-
VA	5	6	10	20	Tipo 1	-
JS	6	15	6,9	19,5	Tipo 1	-
HS	7	55	30	45	Tipo 1	-
GR	8	483	48,2	247	Tipo 2B	p.R1341Q
ES	9	113	106,5	108	Tipo 2B	-
LA	10	98	103	76,6	Tipo 2B	-
MS	11	159	100	182	Tipo 2B	-
MB	12	103	97	99	Tipo 2B	-
IC	13	127	135	25,3	Tipo 2N	p.R854Q
AS	14	35	31,5	4,6	Tipo 2N	-
AV	15	72	47,7	27,1	Tipo 2N	-
MRS	16	87	150	14,2	Tipo 2N	-
VR	17	64	91,6	23,5	Tipo 2N	-

Conclusões

Nesse estudo foram investigadas as mutações associadas à DVW em 17 famílias distintas, tendo sido confirmado o diagnóstico molecular em duas além de uma provável mutação. Todos os demais casos investigados apresentavam diversas alterações na região do FVW estudada que correspondem à diversos polimorfismos. Este fato reforça a característica polimórfica do FVW e explica a dificuldade na determinação da mutação responsável da DVW.

Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico(CNPq).