



PRÉ-ECLÂMPSIA

Fatores genéticos que predis põem



A morbimortalidade materna e neonatal associada à doença hipertensiva na gravidez é de todos conhecida e quando se fala em gravidez de risco, é esta uma das patologias de que nos lembramos em primeiro lugar. A hipertensão gestacional e os seus quadros de agravamento têm sido alvo de estudo etiopatogénico, encontrando-se ainda por definir com segurança marcadores específicos, já que o fenómeno tem início precocemente, logo após a invasão trofoblástica, tem etiologia multifatorial, surgindo os sinais e sintomas já numa fase de instalação avançada do quadro fisiopatológico.

Hipertensão Arterial é a complicação médica mais comum na gravidez, abrangendo entre 5 a 10% de todas as gestações. Acompanha-se de morbimortalidade materna e perinatal significativas. Tem apresentação e evolução muito variadas, dependendo das alterações fisiopatológicas e da resposta materna. A incidência é variável em diferentes populações, exigindo critérios de diagnóstico e classificação comuns.

Critérios de classificação

A definição e as classificações da hipertensão na gravidez foram objeto de consenso em 2000 tendo-se estabelecido a seguinte classificação:

- Hipertensão arterial: valores tensionais medidos em condições standard com avaliações com 6 horas de intervalo, mantendo-se os mesmos valores $\geq 140/90$ mmHg.
- Hipertensão Gestacional: valores de Hipertensão arterial encontrados após as 20 semanas de gestação, podendo manter-se até as 12 semanas pós - parto.
- Hipertensão crônica: Hipertensão conhecida previamente à gravidez, ou diagnosticada na 1ª metade da gravidez (até as 20 semanas), ou ainda a que persiste após as 12 semanas pós - parto.
- Pré-eclâmpsia: Hipertensão arterial e proteinúria ≥ 100 mg/dl em amostra única ou ≥ 300 mg/dl na urina de 24h.
- Pré-eclâmpsia ligeira: TA $\geq 140/90$ mmHg com proteinúria ≥ 300 mg/dl

- Pré-eclâmpsia grave: TA $\geq 160/110$ mmHg com proteinúria ≥ 500 mg/dl Para estes critérios contribuem outros fatores.

Na Pré-eclâmpsia grave há duas variantes muito particulares:

- Eclâmpsia: convulsões tônico - crônicas que surgem no contexto de pré-eclâmpsia em doentes sem passado de epilepsia ou doença neurológica.

- Síndrome de HELLP: quadro de pré-eclâmpsia grave em que há hemólise, alteração das enzimas hepáticas e trombocitopenia.

Fisiopatologia

Hipertensão gestacional é diferente da Pré Eclâmpsia quer na fisiologia, quer na clínica, no que se refere às repercussões para a grávida e para o feto. Na Pré-eclâmpsia há uma doença multi-sistémica com quadros e progressões variadas, dependentes da resposta materna às diferentes situações patológicas. Se a estas alterações se associarem doenças maternas pré-existentes, pode haver um maior grau de gravidade. Considera-se a pré-eclâmpsia como uma doença multi-sistémica.

Embora possam ser implicadas causas imunológicas e predisposição genética, considera-se que o quadro clínico corresponde a um *exagero da resposta inflamatória materna* própria da gravidez, *havendo sempre uma disfunção celular endotelial materna*. As repercussões sistémicas manifestam-se em nível materno e fetal. Para o feto, como resultado das lesões placentares, a grande repercussão é a Restrição do Crescimento Intra-uterino (RCIU); descolamento placentar, com elevada taxa de morbi-mortalidade materna e fetal:

PE d. MULTISISTÉMICA

GRÁVIDA

Disfunção do endotélio
Vasoespasmos
Isquémia multi-órgão
Rim, Fígado, Cérebro

Feto

Baixa Perfusão Placenta
Insuficiência Placentar
RCIU
DPPNI

Agregação plaquetária

Genética e Pré-Eclâmpsia

Atualmente é aceito que fatores genéticos são importantes no desenvolvimento da pré-eclâmpsia. As formas de herança não seguem os modelos clássicos Mendelianos. Estudos familiares têm mostrado que em famílias com primeiro grau de consangüinidade com uma mulher com Pré-Eclâmpsia tem 4 a 5 vezes maior risco de apresentar esta enfermidade. Igualmente, os familiares de segundo grau tem um risco aumentado de 2 a 3 vezes.

Este tipo de predisposição familiar apóia a definição de que a Pré-Eclâmpsia é uma enfermidade complexa, onde os fatores genéticos que contribuem com a sua origem são múltiplos, interagindo dois ou mais genes entre si (*herança poligênica*) ou interagindo dois ou mais genes com fatores ambientais (*herança multifatorial*) onde a heterogeneidade genética do individuo determina diferentes respostas a um fator externo.

Genes candidatos

São vários genes associados com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Descrevemos aqui somente os que mostram associação consistente em diferentes populações:

METILENO TETRAHIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR)

Esta enzima é uma flavoproteína que atua na reação de remetilização da homocisteína. É encarregada de catalisar a redução da 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metilenotetrahidrofolato (5-MTHF) que é a forma mais importante de folatos no organismo.

Por déficit ou alteração na enzima MTHFR não se pode completar a reação de metilação da homocisteína, o que gera aumento nas concentrações plasmáticas de homocisteína, levando ao estado de hiperhomocisteinemia.

A hiperhomocisteinemia gera uma condição protrombótica e pró-aterogênica devido à estimulação de fatores da coagulação, como o fator XII e V, diminuição da atividade da Proteína C e alteração da agregação plaquetária. Os altos níveis de homocisteína estimulam a peroxidação lipídica gerando maior quantidade de radicais livres de oxigênio que por sua vez provocam diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) levando finalmente à disfunção endotelial.



Estudos anteriores descreveram que mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia tinham valores elevados de homocisteína, sugerindo o papel desta molécula na fisiopatologia desta enfermidade.

Uma mutação que determina a substituição de uma citosina (C) por uma timina (T) na posição 677 (C667T) do gene que codifica para a MTHFR gera uma diminuição da atividade enzimática (cerca de 50%).

Uma segunda mutação na qual se substitui uma adenina (A) por uma citosina (C) na posição 1298 (A1298C) do gene também gera uma diminuição da atividade enzimática da MTHFR.

A homozigose individual para 677TT e 1298CC bem como coexistência destas duas alterações na forma heterozigótica tem grande relevância clínica e se relaciona com hiperhomocisteinemia, baixos níveis de folato no plasma, defeitos no fechamento do tubo neural, trombose e doença aterosclerótica.

FATOR V DE LEIDEN

Diferentes estudos mostram que a pré-eclâmpsia é marcada por uma ativação do sistema de coagulação que, associada à lesão endotelial gera um estado de hipercoagulabilidade, que leva a formação de trombos na placenta, fenômeno encontrado em 40% das pacientes com histórico de pré-eclâmpsia severa.

A molécula do Fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para a Proteína C ativada (PCa). Um dos sítios é a Arginina (R) na posição 506, que pode apresentar uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, o que gera uma substituição do aminoácido 506 Arginina por Glutamina (Q).

Esta mutação está associada com cerca de 60% das complicações tromboembólicas da gravidez. Tendo em conta que as trombozes intravenosas associadas a infartos placentários são características de placentas de mulheres com Pré-eclâmpsia sugere-se que mutações no Fator V de Leiden são possíveis fatores de risco para o desenvolvimento desta enfermidade.

Outro estudo demonstrou que 8,9% das mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia eram portadoras heterozigotas para o polimorfismo, em comparação com 4,3% das mulheres sem esta enfermidade.

ANGIOTENSINOGENÍO (AGT)

O angiotensinogênio é o precursor do hormônio vasoativo Angiotensina II, a qual possui um papel muito importante na regulação da pressão sanguínea, do volume dos fluidos corporais e da remodelação vascular. Encontra-se associação com pré-eclâmpsia uma variante (M235T) que é produzida pela substituição de Metionina para Treonina na posição 235 e que inicialmente foi associada com hipertensão essencial. Outro estudo realizado em pacientes caucasianos, 20% das mulheres com o polimorfismo M235T desenvolveram Pré-eclâmpsia comparado com menos de 1% de pacientes que

apresentaram genótipo normal ou “protetor”. Este trabalho foi reproduzido na população japonesa, confirmando a associação entre o polimorfismo M235T e pré-eclâmpsia. Em concordância com estes estudos, um trabalho recente concluiu que o portador homocigoto para esta variante possui um potente fator de risco independente para pré-eclâmpsia com o OR de 2,5.

A existência desta alteração se associa a uma maior expressão do gene tanto *in vitro* como *in vivo* gerando maiores níveis locais de Angiotensina II. Este aspecto inicia um papel importante na remodelação estrutural das artérias espirais, já que este hormônio possui propriedades mitogênicas sobre as células musculares lisas tendo um possível papel aterogênico em diferentes tecidos.

OXIDO NITRICO SINTASE ENDOTELIAL (ecNOS)

A eNOS é uma enzima encarregada de sintetizar o NO (Fator Relaxante Endotélio Derivado) em nível endotelial. É aceito que as gestações é um estado de vasodilatação mediada em parte pelo óxido nítrico (NO). Alguns estudos reportam valores de NO menores em pacientes com Pré-Eclâmpsia comparado com pacientes gestantes normotensas.

É conhecido um polimorfismo comum no exon 7 do gene que codifica para a ecNOS, onde uma mudança de Guanina para Timina na posição 894 do gene leva a uma substituição do aminoácido Glutâmico para Ácido Aspártico no resíduo 298 da enzima madura (Glu298Asp). Este polimorfismo é encontrado com uma frequência maior em pacientes com diferentes enfermidades cardiovasculares sendo comum na Pré-eclâmpsia e disfunção endotelial. A baixa concentração ou a ausência do NO no endotélio favorece as ações da Angiotensina II levando à disfunção endotelial e peroxidação lipídica. Angiotensinogênio e NO possuem efeitos antagônicos onde o primeiro estimula a vasoconstrição através da produção de Angiotensina II e o segundo estimula a vasodilatação mantendo a integridade do endotélio. Daí a importância da análise simultânea destes dois genes.

Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene

O Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene disponibiliza os exames genéticos para o Estudo da Predisposição à Pré-Eclâmpsia que inclui as análises:

1 –PCR para Fator V de Leiden

2 – PCR para MTHFR (A1298C e C677T)

3 – PCR para Angiotensinogênio (M235T)

4 – PCR para Óxido Nítrico Sintase (eNOS – Glu298Asp))

O Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene oferece suporte técnico e científico necessários para os médicos e pacientes para o entendimento da atuação sinérgica entre essas mutações.

Para realizar o exame é necessária a coleta de uma amostra de 5mL de sangue em EDTA, conservado em temperatura ambiente. O resultado é liberado entre 15 a 20 dias úteis.

ESTES EXAMES POSSUEM COBERTURA PELA UNIMED FLORIANÓPOLIS.

Indicações do exame

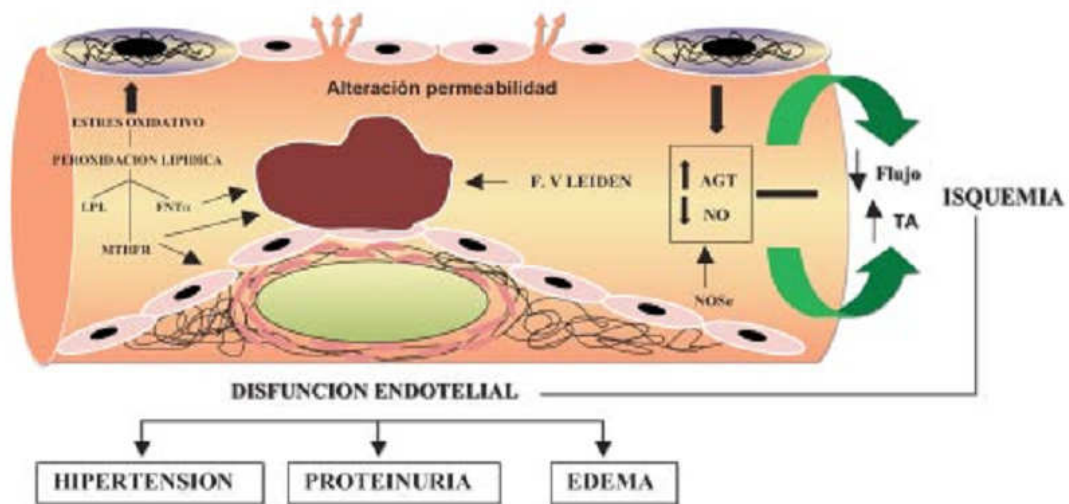
- pacientes com histórico de Hipertensão familiar;
- pacientes com histórico pré-eclâmpsia familiar;
- pacientes que já tiveram Pré-Eclâmpsia;
- pacientes com histórico de abortos de repetição, RCIU, deslocamento de placenta, infarto placentário.
- primeira gestação.

Referências Bibliográficas

- 1- Morgan T, Craven C, Nelson L. Angiotensinogen T235expression is elevated in decidual spiral arteries. J Clin Invest.1997;100:1406-15.
- 2- Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for Preeclampsia – Eclampsia in Australian women. Gynecol Obstet Invest 2000;50:100-2.
- 3- Dahlback B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis is due to a mutation in the factor V gene. Haemostasis 1994;24:139-51.
- 4- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden,C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility topreeclampsia. Thromb Haemost 1997 Jun;77(6):1052-4
- 5- Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. Circulation1999;100:1515-20.

ANEXO:

Esquema da disfunção endotelial na Pré-Eclâmpsia onde atuam diferentes fatores analisados pela perspectiva genética



Adaptado de: Diaz NCS., et al. Bases moleculares da pré-eclâmpsia. Vol. 5 Número 15 - Dezembro de 2002.