

AFIBRINOGENÉMIA CONGÉNITA

PAULA PASTILHA, LUISA COELHO, TERESA D. COSTA, GRAÇA DEUS, HELENA SANTOS,
ANABELA ROSA, FELISBERTA BARROCAS, LIGIA BRAGA

Serviço de Pediatria. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Serviço de Sangue. Hospital de São José.
Serviço de Patologia Clínica. Serviço de Hematologia Neonatal. Hospital D. Estefânia. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam o caso de uma criança com Afibrinogenémia Congénita. A propósito desta entidade revêem a literatura referindo e comentando alguns aspectos e particularidades desta rara doença da coagulação.

SUMMARY

Congenital Afibrinogenemia

The authors present a case of Congenital Afibrinogenemia. A review of the literature is made, and some aspects of this rare inherited coagulation disorder are suggested and commented on.

INTRODUÇÃO

A Afibrinogenémia Congénita (AFC), descrita em 1920 por Rabe e Salomonson, é uma doença da coagulação, hereditária e rara, estando até ao momento referidos cerca de 150 casos.¹

A AFC é provocada por um defeito na síntese do fibrinogénio e atinge ambos os sexos em igual proporção.¹⁻³ Manifesta-se geralmente no período neonatal por hemorragia secundária à queda do cordão umbilical, por sangramento persistente dos locais de venopunção, hemorragias mucocutâneas e por hematomas após traumatismos menores. Mais tarde, na idade escolar estas crianças têm maior risco de ruptura esplénica, quer traumática quer espontânea.⁵⁻⁶

O carácter familiar da doença é bem conhecido e muitos autores admitem a existência de dois tipos diferentes de hereditariedade. Um modo de transmissão autosómico recessivo, onde os pais heterozigóticos têm taxas normais de fibrinogénio, e outro de transmissão autosómico intermédio onde os heterozigóticos apresentam taxas de fibrinogénio reduzidas.

A existência destes dois tipos de hereditariedade é a

favor da ocorrência de duas anomalias diferentes, responsáveis pela ausência de fibrinogénio circulante.⁵ Sabe-se que o fibrinogénio é constituído por três cadeias polipeptídicas diferentes, sintetizadas no fígado, e que são codificadas por três genes diferentes localizados no braço longo do cromossoma 4⁶. Desconhece-se ainda se esse defeito se deve a uma anomalia na estrutura dos genes ou a um erro na sua transmissão ou tradução.⁵

Os episódios hemorrágicos podem ser controlados pela administração de plasma fresco congelado, crioprecipitado ou concentrado de fibrinogénio. No entanto esta terapêutica deve ser sempre associada a pequenas doses de heparina para prevenir a ocorrência de fenómenos tromboembólicos.^{1-2,7-9}

O tratamento profilático só está indicado nas situações em que se prevê a possibilidade de hemorragia, pois caso contrário pode levar ao aparecimento de anticorpos dirigidos contra o fibrinogénio.^{1,6,9,10}

A AFC ainda não tem diagnóstico pré-natal, mas a identificação dos pais heterozigóticos portadores de taxas reduzidas de fibrinogénio plasmático pode ser importante em termos de aconselhamento genético.⁵

CASO CLÍNICO

O R.S. nasceu no Hospital Distrital de Torres Vedras em Abril de 1993.

Primeiro filho de um casal jovem, saudável, não consanguíneo e sem história de doenças heredofamiliares.

A gestação foi acompanhada medicamente e na anamnese foi negada qualquer complicação ou ingestão medicamentosa. O parto foi eutócico, às 40 semanas de gestação, com índices de Apgar de 9 e 10 ao 1º e 5º minutos respectivamente. Peso ao nascer de 3750 gramas.

Tem alta às 48 horas de vida, havendo referência a cefalohematoma e icterícia ligeira, que não motivaram investigação.

Ao nono dia de vida começa com febre (38,5° C de temperatura rectal) e hemorragia de cicatriz umbilical, de curta duração e que parou espontaneamente. A queda do cordão umbilical verificara-se dois dias antes, sem problemas.

Recorre ao Serviço de Urgência do H. D. Torres Vedras onde faz hemograma que mostra 5,5 g/dl de hemoglobina. É transferido para a Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

Da observação inicial, realizada na Maternidade destaca-se:

Prostração e *sensação de doença*, palidez acentuada da pele e mucosas, onfalite, parésia facial direita e CEFALOHEMATOMA gigante, que praticamente atingia toda a cabeça. Admitiram-se as seguintes hipóteses de diagnóstico:

Anemia – integrada num quadro de sépsis ou provocada por perdas em consequência de traumatismo de parto.

Doença da Coagulação – que justificasse a existência do cefalohematoma gigante.

Nos exames imagiológicos efectuados obtivemos:

Radiografia do Crânio– sem evidência de fratura

Ecografia Transfontanelar – normal

TAC Crânio-encefálica – cefalohematoma na região parietal, temporal e parte da região frontal e occipital direita. Descoaptação das suturas coronal e lambdoide direita. Afundamento do parietal por efeito de massa (figuras 1 e 2)

Laboratorialmente salienta-se:

Hemograma-Hg-7, 1 g/dl Hct -22%

Leucocitos - 32600 com 57% de Neutrófilos

Plaquetas – normais

PCR – 85 mg/dl

Hemoculturas negativas

APTT> 120s

Tempo Protrombina> 80 s

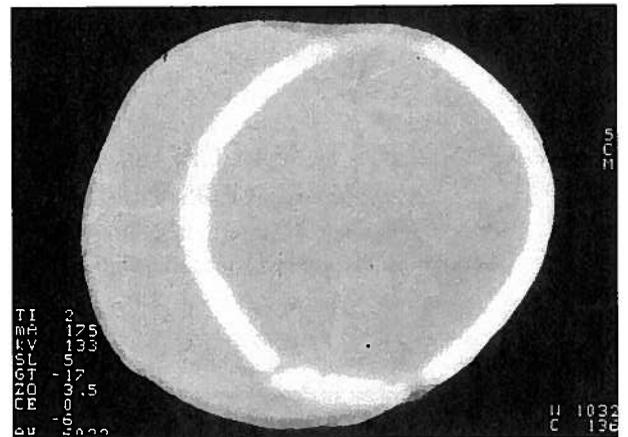


Fig. 1 -

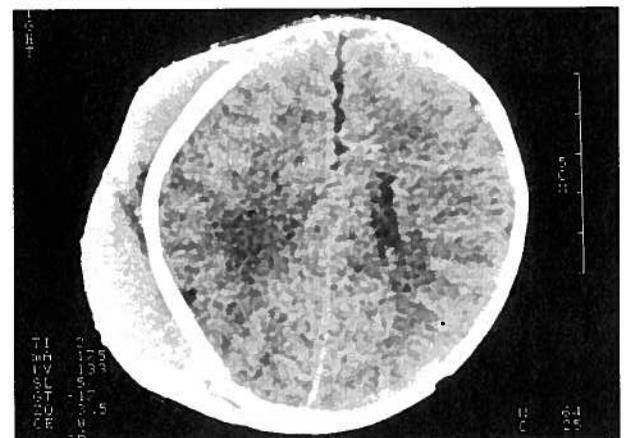


Fig. 2 -

Factor VIII – 300%

Factor IX – 147%

Fez tratamento com antibioticoterapia dupla (Ampicilina e Gentamicina), vitamina K, concentrado eritrocitário desleucocitado e crioprecipitado.

Durante o internamento houve melhoria clínica significativa. O cefalohematoma manteve-se estável, a parésia facial regrediu e nunca surgiram sinais de diátese hemorrágica. Os parâmetros laboratoriais hematológicos e de infecção normalizaram.

Após a transfusão de crioprecipitado repetiu o estudo da coagulação que revelou:

-Fibrinogénio – 169 mg/dl

-Tempo de Protrombina – 12,9s / controlo 14s.

-Tempo de Hemorragia (Duke) – 1 mn 30s

-Tempo de Trombina – 18,9s / controlo 19s.

A alta processou-se com os diagnósticos de Sépsis tratada e de Diátese Hemorrágica a esclarecer.

Um mês depois quando voltou para a reavaliação clínica e laboratorial o exame objectivo era normal, mas ficou com hemorragia persistente do local da venopunção. O

estudo efectuado mostrou:

- APTT>120s (controlo 35s)
- Tempo Quick>80s (controlo 14s)
- Tempo Trombina>300s (controlo 19s)
- Fibrinogénio (método Clauss) - não doseável
- Fibrinogénio antigénico (nefelometria) <0,05 g/l
- Tempo de reptilase >180s.
- Pesquisa Anticorpos Antifibrinogénio (mistura de plasma normal ciplasma do doente) = negativa
- Teste Mistura de Plasma = corrige as alterações
- Factor II, VIII, IX e X = normais

Foi feito o diagnóstico de AFC e a criança é enviada à consulta de Hematologia Neonatal do Hospital D. Estefânia.

O estudo familiar revelou:

Mãe - Fibrinogénio 290mg/dl (n>250mg/dl) Fibrinogénio Antigénio 302 mg/dl Restantes testes da coagulação normais

Pai - Fibrinogénio 220mg/dl Fibrinogénio Antigénio 215 mg/dl Restantes testes da coagulação normais

Ascendentes paternos com estudo de coagulação normal.

Actualmente a criança tem um bom desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor e poucas manifestações de diátese hemorrágica.

Aos 16 meses de idade fez secção do freio do lábio superior e necessitou de internamento para transfusão de crioprecipitado.

DISCUSSÃO

Existem três anomalias congénitas no fibrinogénio: afibrinogenémia, hipofibrinogenémia e disfibrinogenémia.

Laboratorialmente na afibrinogenémia não existe nenhum fibrinogénio plasmático e, portanto, quando se doseia a quantidade da proteína existente (fibrinogénio antigénico) e a função dessa proteína (fibrinogénio - Método de Clauss) obtêm-se valores indoseáveis.

Na hipofibrinogenémia encontramos alguma proteína e alguma função, ou seja temos taxas reduzidas de fibrinogénio e de fibrinogénio antigénico.

Na disfibrinogenémia encontramos fibrinogénio antigénico, isto é, existe proteína, mas a sua função é nula

ou diminuída.

No caso em discussão o facto de não termos detectado nem fibrinogénio funcional nem fibrinogénio antigénico, permite afirmar que se trata de um caso de AFC.

O estudo familiar realizado mostrou que o pai, apesar de assintomático, tem valores considerados baixos de fibrinogénio e portanto poderá ser um heterozigoto não protegido.⁵ Neste caso a doença terá tido provavelmente uma forma de transmissão autosómica intermédia.

Este aspecto é importante dada a necessidade de um correcto aconselhamento genético. Em relação ao tratamento a efectuar em caso de hemorragia, embora o plasma fresco congelado e o crioprecipitado possam ser utilizados, a terapêutica mais adequada é com concentrado de fibrinogénio. A sua obtenção é relativamente fácil, e tem uma viabilidade de cerca de dois anos. O tratamento profilático terá apenas indicação em situação de hemorragia eminente, dado o risco de aparecimento de anticorpos antifibrinogénio na terapêutica a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. TREHAN A, FERGUSSON I: Congenital afibrinogenemia and successful pregnancy outcome. Case report. *Bj J Obstet Gynaecol* 1991; 98:722-4.
2. MATTIA D, REGINA G, GIORDANO P, VECCHIO G, ALTOMARE M, SCHEITTTNT F: Association of congenital afibrinogenemia and K - dependent protease C deficiency - a case report. *Ang. Sept.* 1993;745-9.
3. GIROLAMI A, ZACCHELLO G, D'ELIA R: Congenital afibrinogenemia. A case report with some considerations on the hereditary transmission of this disorder. *ThrombDiath Haemorrh*, 1971,25: 460-8.
4. GIROLAMI A, CAPPELLATO G, FALEZZA G, GABRIELLI G, VTANELLO C: Demonstration of a double hereditary pattern of congenital afibrinogenemia. *Blut* 1981; 43: 249-56.
5. KHALDI F., TOUMI N., BOUGUERRA F., et al: Contribution à l'étude génétique de l'afibrinogénémie congénitale. A propos de douze cas. *Ann Ped*, 1991; 38: 461-7.
6. EHMANN W, AL-MOUDHIRY H: Congenital afibrinogenemia and splenic rupture. *Am J Med*, 1994, 96:92-3.
7. HENRY I, UZAN G, WEIL D et al: The genes coding for A, B, and chains of fibrinogen map to 4q2. *Am J Hum Genet*, 1984, 36: 760-68.
8. SOUSA J, SORIA C, BRUCKERT E et al: Fibrinogène et facteur VII: deux facteurs de risque pour les thromboses artérielles. *Presse Med*, 1989, 18: 799-800.
9. GOODWIN T: Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1989,44:157-61.
10. VRIES A, ROSENBERG S, KOCHWA S et al: Precipitating antifibrinogen anti body appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital afibrinogenemia. *Am J Med*. 1961 30:486.