

DEFICIÊNCIA DE FACTOR XI

PEDRO CONDE, ANA ALEGRIA, ANDRADE MONIZ
Serviços de Ginecologia e de Imuno-Hemoterapia. Maternidade Alfredo da Costa. Lisboa

RESUMO

A deficiência de factor XI é uma doença hematológica rara na população em geral. Pode manifestar-se apenas como complicação hemorrágica no doente submetido a cirurgia electiva. Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 59 anos, que apresenta um quadro de hemorragia vaginal abundante 10 dias após ter sido submetida a histerectomia vaginal com McCall, plastia anterior e posterior. Salientam a importância da avaliação analítica pré-operatória, em especial o estudo da coagulação, e descrevem a abordagem e o tratamento da deficiência de factor XI.

SUMMARY

FACTOR XI DEFICIENCY

A Case Report

Factor XI deficiency is a rare bleeding disorder in general population, sometimes it can only become clinically evident when patients develop abnormal bleeding after elective surgery. The authors report a clinical case of a 59 year-old woman who after 10 days of vaginal hysterectomy with McCall, anterior and posterior plasties, presented with severe vaginal bleeding. They point out the importance of the pre-operative blood tests evaluation, mainly investigation of hemostasis/coagulation tests, and describe the management and treatment of the factor XI deficiency.

INTRODUÇÃO

A deficiência de factor XI é uma doença hematológica comum em judeus Ashkenazi, presente em menor grau noutros judeus e ocorre raramente na população em geral¹⁻⁵, onde afecta cerca de 1 em 100,000 pessoas⁵.

Descrita em 1953 por Rosenthal et al² após vários membros de famílias de descendência judaica (Judeus Ashkenazi considerados descendentes dos judeus que abandonaram Jerusalém e migraram para a Polónia e Báltico durante o primeiro século⁶) terem surgido com hemorragia excessiva ao serem submetidos a amigdalectomia e extracções dentárias. Os primeiros doentes descritos com deficiência de factor XI, apresentavam-se assim, com complicações hemorrágicas, após procedimentos cirúrgicos, contudo menorragias também foram frequentemente descritas^{3,4}.

Rapidamente se tornou evidente que era uma entidade particularmente comum na população judaica Ashkenazi na qual a frequência do gene é de aproximadamente 8%³. Actualmente a deficiência de factor XI tem sido descrita na maioria dos grupos raciais, sendo por vezes designada de Hemofilia C e distingue-se da Hemofilia A (deficiência de factor VIII) e B (deficiência de factor IX) por afectar igualmente ambos os sexos⁵ e pela ausência de hemorragia espontânea nas articulações e músculos².

O gene do factor XI está localizado próximo do gene da pré-caliceína no cromossoma 4 (4q35). Foram descritas 53 mutações no gene do factor XI. A transmissão é autosómica recessiva^{1,6}, com deficiência grave em homozigóticos ou heterozigóticos compostos e ligeira nos heterozigóticos. Os Homozigóticos habitualmente têm níveis de factor XI inferiores a 4%, os heterozigóticos tem um nível amplamente variável, entre 15% e 65%. Define-se deficiência grave quando a actividade do factor XI no plasma é inferior a 15 U/dl¹, contudo a tendência hemorrágica não está correlacionada com os níveis do factor XI².

Nos Judeus duas mutações prevalecem Glu117 Stop (tipo II) e Phe283Leu (tipo III)⁷⁻⁹.

PAPEL DO FACTOR XI NA COAGULAÇÃO DO SANGUE

O factor XI é produzido no fígado e desempenha um papel na cascata da coagulação.

A cascata da coagulação tem início quando o factor VIIa é exposto ao factor tecidular no local de lesão vascular. Os factores VIII, IX e XI são necessários para a produção do factor Xa, porque o complexo factor VIIa/factor tecidular

sofre inibição de *feedback* pela via do factor tecidular inibidor. A sequência resultante de acontecimentos conduz à produção de trombina, que leva por sua vez à produção de fibrina a partir do fibrinogénio. A trombina tem activação de *feedback* ao estimular os factores V, VII e XI. Logo o factor XI providencia um *backup* da via da coagulação, porque o complexo factor VIIa/factor tecidular é inactivado pelo inibidor da via extrínseca².

Assim a exposição do sangue a uma superfície com carga negativa, como o colagénio, resulta numa activação do sistema de contacto da via intrínseca da coagulação. A reunião da precaliceína, factor XII e factor XI numa superfície carregada negativamente leva à activação do factor XI, propagando a via intrínseca da coagulação. Pelo que em doentes com deficiência de factor XI, o surto secundário de trombina está diminuído. O Factor XI após activação promove a coagulação ao activar o factor IX⁸.

Estudos recentes demonstraram que o factor XI desempenha um papel na diminuição da fibrinólise. Doentes com deficiência de factor XI são propensos a ter hemorragia de tecidos com grande actividade local fibrinolítica. A Hemorragia ocorre nestes tecidos porque a deficiência de factor XI não permite uma diminuição da fibrinólise².

A semi-vida do factor XI no plasma geralmente é de 40 a 80 horas².

Não existe um claro consenso sobre qual o nível de factor XI necessário para a hemostase durante uma intervenção cirúrgica, mas tem sido sugerido que um limiar de 45 IU/dl e 30IU/dl deverá ser o objectivo para cirurgias major e minor respectivamente².

A manutenção de níveis de factor XI de aproximadamente 30% é geralmente suficiente, contudo alguns doentes poderão necessitar de níveis mais elevados.

CLINICA

Clinicamente a deficiência de factor XI caracteriza-se por: hemorragia persistente após cirurgia, especialmente quando a fibrinólise é um problema particular (por exemplo cirurgia das amígdalas, próstata, útero e cavidade oral), hemorragia persistente após traumatismo (lesão grave), hemorragia após extracções dentárias e menorragias⁵.

A correlação entre os níveis de factor XI e potencial hemorragia é fraca⁴. Mulheres com deficiência homozigótica ou heterozigótica para o factor XI têm maior probabilidade de ter menorragias que os seus familiares não afectados⁴. A deficiência ligeira ou grave de factor XI pode estar associada a menstruações com fluxo abundante que interferem com a vida diária. A prevalência de menorragias em

doentes com deficiência de factor XI é de 59%, em comparação com 9% na população em geral².

Doentes com deficiência *major* (doseamento de factor XI inferior a 20%) são habitualmente homozigóticos ou heterozigóticos compostos. Doentes com deficiência *minor* (doseamento de factor XI, 30 a 65%) são habitualmente heterozigóticos e não têm hemorragia ou têm apenas ligeira.

Habitualmente a hemorragia está associada a lesão, particularmente quando esta envolve tecidos ricos em activadores fibrinolíticos como a mucosa oral, nasal e tracto genito-urinário.

Ao contrário dos doentes com Hemofilia A e B, doentes com deficiência grave de factor XI não sangram espontaneamente.

Durante a menstruação a hemostase no útero é o resultado de um equilíbrio delicado entre agregação plaquetária, formação de fibrina, vasoconstrição e regeneração tecidual por um lado, e por outro, inibição plaquetária induzida pelas prostaglandinas, vasodilatação e fibrinólise. O endométrio tem uma actividade fibrinolítica muito elevada e qualquer intervenção cirúrgica mesmo que minor tem associado um risco hemorrágico².

A complicação hemorrágica pode não ocorrer imediatamente após a cirurgia, mas sim surgir uma semana após a intervenção. As razões para a natureza imprevisível da hemorragia ainda não estão bem compreendidas. Tem sido descrita em doentes com hemorragia mais grave uma herança simultânea da deficiência de factor XI e da doença de von Willebrand^{2,4} assim como poderá coexistir deficiência de outros factores/elementos envolvidos na hemostase⁵.

COMO DIAGNOSTICAR

Em Israel, onde a deficiência é comum, o modo de diagnóstico tem evoluído ao longo dos anos. Nos anos 80 o principal modo de diagnóstico era a complicação hemorrágica após lesão. Nos anos 90 era o achado de um APTT prolongado em análises de rotina pré-operatória que levava a colocar a hipótese de um déficit de factor XI¹.

O diagnóstico da deficiência de factor XI deve ser efectuado através do doseamento do respectivo factor⁵.

Os doentes com deficiência de factor XI habitualmente têm um APTT prolongado e um TP normal, embora os heterozigóticos com deficiência ligeira possam ter um APTT normal.

Também foram descritos alguns doentes com tempo de hemorragia prolongado e defeitos plaquetários, pelo que a avaliação de um doente com deficiência de factor XI, deverá incluir, para além do doseamento do factor XI⁵,

o doseamento do factor VIII, factor de Von Willebrand, o APTT, o tempo de hemorragia e estudos de função plaquetária^{2,5}.

Na deficiência de factor XI o tempo de protrombina e trombina são normais⁵.

INIBIDORES DO FACTOR XI

Podem-se desenvolver inibidores para o Factor XI em doentes cujo factor é extremamente baixo e quando expostos a terapêutica de reposição com plasma. Doentes com inibidor não sangram espontaneamente, mas tendem a apresentar hemorragia grave durante e após cirurgia apesar da terapêutica com plasma. A não correcção de um APTT prolongado com plasma deverá levantar a suspeita da presença de um inibidor¹.

Se é necessário realizar uma cirurgia *major*, não é possível evitar o uso de PFC ou de concentrado de FXI. Contudo daí em diante são necessários testes repetidos para excluir a presença de um inibidor. Se se desenvolveu um inibidor o uso de factor VIIa recombinante é uma opção⁸.

TRATAMENTO

A hemorragia em doentes com deficiência grave em FXI pode ter início no momento da cirurgia ou ocorrer horas ou semanas mais tarde. Persiste até ser instituído tratamento específico, como resultado, estes doentes necessitam de tratamento antes da intervenção cirúrgica, mesmo que nunca tenham tido hemorragia¹.

Existem quatro modalidades terapêuticas para controlar ou prevenir a hemorragia na deficiência de factor XI, cada uma tem vantagens e desvantagens.

Plasma Fresco Congelado (PFC): Foi utilizado no tratamento dos primeiros casos de deficiência de factor XI⁶, é o tratamento de eleição, e por isso, o habitualmente utilizado¹⁰. Vantagens: Eficaz para episódios hemorrágicos e não aumenta o risco de trombose. Desvantagens: Grande volume de plasma necessário, uma vez que a quantidade de FXI no plasma é pequena⁵, risco de reacções alérgicas e de potencial transmissão de agentes infecciosos.

A semi-vida do factor XI é cerca de 80 horas e será necessário um nível de 30 a 40% para atingir a hemostase^{2,11}.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pré-Operatório: PFC numa dose de impregnação (15-20 ml/Kg)^{1,11} seguido de manutenção no pós-operatório de transfusão diária de PFC (5 ml/Kg)¹¹ durante uma semana pode ser suficiente para prevenir complicações

hemorrágicas major após cirurgia abdominal electiva em doentes com deficiência grave de factor XI².

Parto Vaginal: O uso de plasma fresco congelado ou concentrado de factor XI durante e/ou após o parto não é obrigatório em mulheres com deficiência grave de factor XI e pode ser restringido a doentes em que ocorra hemorragia grave¹. Num estudo recente, a hemorragia pós-parto ocorreu em 32/132 (24%) dos partos vaginais não submetidos a PFC e em 2/14 (14%) dos partos submetidos a PFC¹.

Cesariana Segmentar Transversal (CST): Parece que a mesma estratégia (do parto vaginal) pode ser seguida¹, contudo e segundo alguns autores são necessários mais estudos¹.

È possível que a tendência para complicação hemorrágica após parto vaginal ou CST esteja diminuída devido ao estado de hipercoaguabilidade da gravidez com níveis aumentados de fibrinogénio, factor V, VII, VIII, IX, e XI¹.

Anestesia Epidural: Não é recomendada, e é contraindicada em doentes com deficiência grave de factor XI, excepto se administrada terapêutica profilática com PFC ou Concentrado de Factor XI¹

Doente que desenvolve Inibidores: podem ser tratados durante a cirurgia com factor VIIa recombinante¹.

Concentrado de factor XI: Esta modalidade terapêutica é reservada para doentes com deficiência grave em factor XI¹⁰. Vantagem: eficaz num pequeno volume⁵.

A dose não deverá exceder 30 U/Kg e o pico nos níveis de factor XI não deverão exceder 50 U/dl a 70 U/dl. È mais seguro no que respeita á transmissão de agentes infecciosos. Contudo o seu uso pode induzir trombose em aproximadamente 10% dos casos (foram publicados casos de complicações cardíacas graves e embolia pulmonar) mas não provoca sobrecarga de volume.

Antifibrinolíticos: são eficazes e poderão ser um importante adjuvante em doentes que vão ser submetidos a cirurgia. Ajudam a manter o coágulo uma vez formado. Actuam ao interromperem a actividade da plasmina, que dissolve os coágulos. Desvantagens: não são eficazes na cirurgia *major* ou na hemorragia grave⁵. O ácido Tranexámico é o farmaco de eleição no tratamento das menorragias em mulheres com deficiência de factor XI².

Desmopressina: pode ser utilizada nos doentes com deficiência simultânea de factor XI e factor de Von Willebrand (tipo I).

Cola de Fibrina: é aplicada em feridas externas, por exemplo na boca após extracção dentária. Vantagens: muito eficaz em odontologia, pode ser utilizada de modo isolado ou em conjunto com o PFC, totalmente segura. Desvantagens: não é eficaz perante hemorragia grave ou cirurgia *major*⁵.

CASO CLÍNICO

LJS de 59 anos, raça branca, natural de Oliveira do Hospital, apresenta hemorragia vaginal abundante 10 dias após ter sido operada. A doente tinha sido submetida a histerectomia vaginal, tipo Heaney, com McCall, plastias anterior e posterior por prolapso urogenital grau III. A cirurgia havia decorrido sem quaisquer complicações, tendo tido alta ao segundo dia de internamento.

Decorridos 10 dias após a cirurgia recorreu ao serviço de urgência da Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC) por perda hemática vaginal abundante. Á observação apresentava coágulos na vagina, ao toque não apresentava soluções de continuidade, tendo sido deixada compressa vaginal. Conduta: foi pedido hemograma, provas da coagulação e colocado lactato de Ringer 1000cc/ev em perfusão.

O hemograma não apresentava alterações, nas provas da coagulação, observava-se uma elevação do APTT: 53,8.

Passadas aproximadamente 4h mantém perda hemática e coágulos na vagina que foram retirados, tendo sido introduzida nova compressa vaginal. Conduta: repetiu hemograma (Hb:10) e é decidido o seu internamento. Colheu-se a história clinica pormenorizada da doente, não há história familiar de doenças hematológicas (nega existência de consanguinidade e/ou étnia judaica no seio da família; doenças heredo-familiares como hemofilia e/ou existência de familiares com complicações hemorrágicas a necessitarem de transfusões sanguíneas). Salienta-se a ausência de complicações hemorrágicas após extracções dentárias. Sem antecedentes cirúrgicos relevantes.

Como antecedentes médicos há a referir asma brônquica desde a adolescência, rinite alérgica, doença osteoarticular degenerativa e litíase biliar. Ausência de hábitos tabágicos e/ou alcoólicos, referindo como medicação actual: fluticasona, salmeterol e suplementos de cálcio.

A doente teve a menarca aos 10 anos, com ciclos regulares de 26 dias (seis dias de fluxo moderado) sem dismenorrea e/ou menometrorragias. Iniciou a vida sexual aos 19 anos utilizando como método contraceptivo o coito interrompido. Aos 21 anos engravidou espontaneamente, a gravidez decorreu sem intercorrências, com um parto de termo eutócico em unidade hospitalar (recém-nascido, nado-vivo do sexo feminino com 3650 Kg). No pós-parto imediato refere hemorragia vaginal com necessidade de ser submetida a curetagem (que a doente atribuiu a restos placentares) e transfusão sanguínea. Amamentou durante seis meses.

A Menopausa ocorreu aos 52 anos, sem THS, sem metrorragias e/ou coitorragias.

Após estabilização do quadro clínico, com ausência de hemorragia vaginal, a doente teve alta, referenciada à consulta externa de ginecologia e medicina interna. Passados quatro dias recorre novamente ao SU da MAC por hemorragia vaginal abundante e é reoperada, com resutura da cúpula vaginal. Aproximadamente três dias após ter tido alta, tem novo internamento por hemorragia vaginal. A ecografia pélvica nessa data revelou formação mediana, posterior à parede vesical com 8,9x5,4x4,7 cm compatível

Quadro I – Doseamento dos factores da coagulação - 11/07/2005

TEMPO TROMBINA		
TP (ref.)	11,3 seg	-
TP (doente)	11,4 seg	9,5-13
TP (actividade %)	97%	70-120
INR	1	-
Fibrinogénio	4,60 g/L	1,80-4,50
TEMPO TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO		
APTT (ref.)	31,2 seg	-
APTT (doente)	41 seg	24-38
APTT (ratio)	1,3	0,8-1,2
Antitrombina III	109 %	80-120
Proteína C	141 %	70-140
APCR (ratio)	2,5	2-5
Proteína S funcional	87 %	60-130
Proteína S livre	82 %	53-109
Factor VIII	155 %	50-150
Factor IX	168 %	50-150
Factor XI	24 %	50-150
Factor XII	156 %	50-150
Ac. lúpico	Neg.	-

Nota: a doente já tinha efectuado algumas unidades de plasma fresco congelado quando foram doseados os factores da coagulação.

com presença de coágulos/hematoma da cúpula vaginal. Foi pedida a colaboração da Medicina Interna e da Imuno-Hemoterapia, com base no prolongamento do APTT: 67,6, é diagnosticada uma alteração da coagulação (via intrínseca). Decidiu-se iniciar transfusão de plasma fresco congelado com o objectivo de controlar a hemorragia vaginal.

O doseamento dos factores da coagulação (Quadro I, figura 1), que entretanto haviam sido pedidos, revela deficiência para o factor XI.

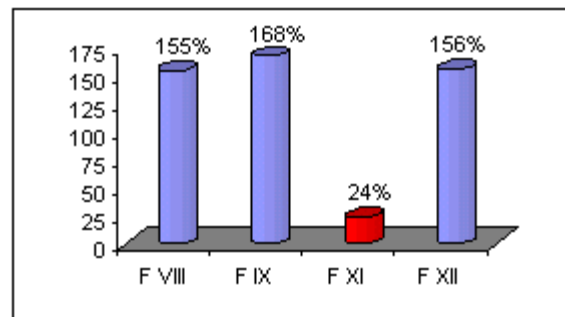


Fig.1 – Representação gráfica do doseamento dos factores da coagulação

Nota: A doente já tinha efectuado algumas unidades de plasma fresco congelado quando foram doseados os factores da coagulação.

Após instituição terapêutica com plasma fresco con-

Quadro II – Doseamento do factor XI - 10/10/2005

TEMPO TROMBINA		
TP (ref.)	11,3 seg	-
TP (doente)	10,7 seg	9,5-13
TP (actividade %)	109%	70-120
INR	1	-
Fibrinogénio	4,85 g/L	1,80-4,50
TEMPO TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO		
APTT (ref.)	31,2 seg	-
APTT (doente)	55,2 seg	24-38
APTT (ratio)	1,8	0,8-1,2
Factor XI	8 %	50-150

Nota: Valores basais de factor XI (cerca de 3 meses após PFC)

gelado, verificou-se paragem da hemorragia vaginal, estabilização dos valores de APTT e desaparecimento progressivo do hematoma vaginal.

A doente passadas algumas semanas, apresenta-se assintomática, sem qualquer manifestação clínica do déficit de factor XI.

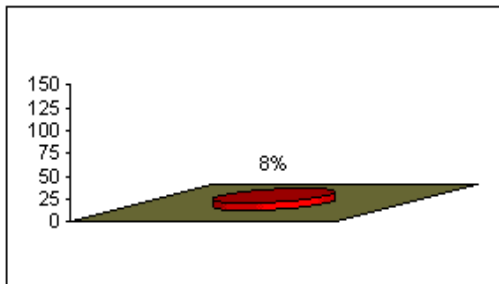


Fig. 2 – Representação gráfica do doseamento de Factor XI – 10/10/2005

Nota: Valores basais de factor XI (cerca de 3 meses após PFC)

Nota: Na consulta de seguimento foram doseados os valores basais do factor XI, onde se observa uma deficiência grave para o respectivo factor (FXI - 8%). (Quadro II; Figura 2).

CONCLUSÃO

A deficiência de factor XI pode apresentar-se como episódios hemorrágicos graves após cirurgias electivas. Uma avaliação pré-operatória cuidada e abordagem peri-

operatória multidisciplinar são necessárias para prevenir complicações hemorrágicas nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. SALOMAN O, SELIGSOHN U: New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 2004;10 (Suppl 4):184-187
2. KIM S et al: Delayed Hemorrhage after cervical conization unmasking severe factor XI deficiency. *The American College of Obstetrics and Gynecologists* 2004;104(PART 2): 1189-1192
3. MAGGS-BOLTON: Bleeding problems in factor XI deficient women. *Haemophilia* 1999; 5:155-159
4. KADIR et al: Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-89
5. Canadian Hemophilia Society: www.hemophilia.ca/en/2.3.7.php
6. MAGGS-BOLTON: Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia*. 2000;6(Suppl 1):100-109
7. ASAKAI et al: Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *NEJM* 1991;325:153-158.
8. SALOMON et al: Prevalence, causes and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003;101:4783-4788
9. GOLDSTEIN et al: Age Estimates of two common Mutations Causing Factor XI Deficiency: Recent Genetic Drift in not Necessary for Elevated Disease Incidence among Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet* 1999;64:1071-1075
10. MARTLEW J: Peri-operative management of patients with coagulation disorders. *Brit J Anaesthesia* 2000, 85: 446-455
11. ROGER LB: Disorders of trombosis and hemostasis – clinical and laboratory practice. Linpicott Williams and Wilkins 3rd edition 2002