



## Hemorragia intracraniana espontânea em paciente com afibrinogenemia congênita

Elisa C. dos Reis<sup>1</sup>, Jaime Lin<sup>1</sup>, Mirella M. Peruchi<sup>2</sup>, Marcelo R. Masruha<sup>3</sup>, Maria Z. Baldessar<sup>1</sup>

1. Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, Santa Catarina, Brasil

2. Hospital São João Batista, Criciúma, Santa Catarina, Brasil

3. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil

### Resumo

Paciente com afibrinogenemia congênita, diagnosticada aos quatro meses de idade, permaneceu assintomática até os quatro anos. Nessa ocasião, foi admitida no setor de emergência e diagnosticada inicialmente com enxaqueca, sendo posteriormente diagnosticado o episódio de acidente vascular hemorrágico. A paciente recebeu tratamento com crioprecipitado, evoluindo com melhora do quadro clínico e reabsorção do hematoma subdural nas imagens de controle. Hemorragia intracerebral espontânea deve fazer parte do diagnóstico diferencial em pacientes com afibrinogenemia diagnosticada, pois a conduta terapêutica correta, e em tempo hábil, pode impedir que complicações neurológicas reversíveis se tornem permanentes.

**Palavras-chave:** Afibrinogenemia, fibrinogênio, hemorragia cerebral

*Acta Pediatr Port 2011;42(4):161-3*

### Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with congenital afibrinogenemia

#### Abstract

Patient with congenital afibrinogenemia diagnosed at four months old, remained asymptomatic until age four. At that time, she was admitted to the emergency room, initially diagnosed as migraine and subsequently diagnosed as an episode of hemorrhagic stroke. The patient was treated with cryoprecipitate, with clinical improvement and resorption of subdural hematoma in the control images. Spontaneous intracerebral hemorrhage should be part of differential diagnosis in patients with afibrinogenemia, because correct and timely management can prevent reversible neurological complications and sequelae.

**Keywords:** afibrinogenemia, fibrinogen, cerebral hemorrhage

*Acta Pediatr Port 2011;42(4):161-3*

### Introdução

Afibrinogenemia congênita é uma rara doença de coagulação sanguínea, cuja herança é autossômica recessiva. Deficiência parcial de fibrinogênio é chamada hipofibrinogenemia e é um distúrbio menos grave. Afibrinogenemia ocorre em homozigose, enquanto hipofibrinogenemia ocorre em heterozigose. A ausência congênita de fibrinogênio (afibrinonegemia) foi descrita pela primeira vez em 1920 e tem uma incidência estimada em 1:1-2.000.000, sendo a maioria dos pacientes descendentes de casamentos consanguíneos<sup>1</sup>. A mutação se dá em qualquer um dos três genes que codificam as três cadeias polipeptídicas do fibrinogênio ( $\alpha, \beta, \gamma$ ), localizadas no braço longo do cromossomo quatro (região 50 kb do 4q31.3). Essas mutações afetam a síntese, união, processamento intracelular, estabilidade ou secreção de fibrinogênio<sup>2</sup>. O fibrinogênio possui um papel importante na formação de coágulos através da conversão de fibrina pela ação da trombina. Também é importante na hemostasia primária, já que contribui para a agregação plaquetária pela ligação da glicoproteína IIb/IIIa na superfície de plaquetas ativadas<sup>3,4</sup>.

As manifestações clínicas variam desde sangramentos pequenos até hemorragias graves, espontâneas ou relacionadas a traumas. Geralmente, o primeiro episódio hemorrágico nos pacientes com afibrinogenemia se dá ao nascimento, através de hemorragia no cordão umbilical<sup>3</sup>; ou então hemorragia intracraniana e nas mucosas no período neonatal<sup>3</sup>. Entre as manifestações mais comuns estão a hemorragia do cordão umbilical e das superfícies mucosas, particularmente menorragia, epistaxe e hemorragia na cavidade oral. Hemorragia do trato urinário e gastrointestinal é menos freqüente e hemorragia intracranial é rara. Entretanto, episódios recorrentes de hemorragia intracranial foram relatados<sup>1</sup>. Em estudo realizado com 55 pacientes portadores de afibrinogenemia congênita, a hemorragia intracraniana foi reportada em três pacientes (7%)<sup>4</sup>. A tendência à hemorragia é altamente variável na afibrinogenemia (variando de poucos até graves episódios).

**Recebido:** 12.11.2010

**Aceite:** 08.09.2011

#### Correspondência:

Elisa Casanova dos Reis  
Rua Vigário José Pogge, n. 555, apto 202. Bairro Dehon.  
Tubarão – SC. CEP 88704-240, Brasil  
elisadossreis@hotmail.com

dios/ano) mesmo entre pacientes com a mesma mutação. Juntamente com hemorragia espontânea, sangramentos após traumas pequenos e hemorragia excessiva durante procedimentos intervencionistas são outras principais manifestações da afibrinogenemia<sup>1</sup>.

Relatamos o caso de uma paciente portadora de afibrinogenemia congênita apresentando episódio de hemorragia intracraniana espontânea, relacionada a trauma, ocorrendo hematoma subgaleal quando se deu o diagnóstico, e posteriormente não relacionada a trauma, quando ocorreu acidente vascular hemorrágico espontâneo.

### Relato de caso

Paciente do sexo feminino de onze anos, nascida a termo, sem intercorrências gestacionais ou de parto, e sem história familiar de doenças neurológicas. Portadora de afibrinogenemia congênita cujo diagnóstico foi realizado aos quatro meses de idade, por ocasião de um trauma craniano leve, que resultou em volumoso hematoma subgaleal.

A paciente permaneceu assintomática até os quatro anos de idade quando foi admitida no setor de emergência com história aguda de hemiparesia à direita, acompanhada de confusão mental e cefaléia frontal que se iniciou cerca de quinze dias antes. Inicialmente foi diagnosticada como enxaqueca, sendo posteriormente diagnosticado o episódio de acidente vascular hemorrágico (AVCh). O exame neurológico evidenciava força grau quatro em dimídio direito, com hiperreflexia no membro inferior parético. Esse incidente não foi relacionado a trauma, caracterizando um episódio de hemorragia intracraniana espontâneo.

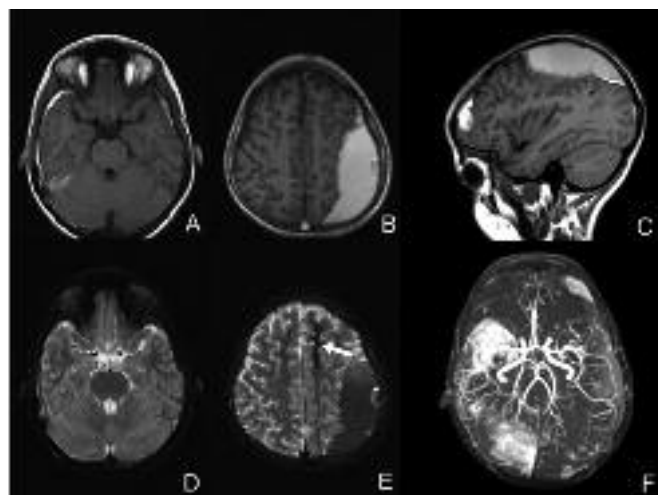
Na ocasião, apresentava exames laboratoriais cujos resultados evidenciavam: atividade de protrombina (AP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) extremamente longo (não coagula), dosagens de Fator V: 78%; Fator VIII 65%; Fator IX: 70% e Fator I (fibrinogênio): zero %; confirmando o diagnóstico de afibrinogenemia congênita.

Foi realizada ressonância magnética (RM) de crânio, evidenciando-se coleções extra-axiais subdurais subagudas nas regiões têmporo-occipital à direita, e fronto-parietal à esquerda, caracterizadas por alto sinal em T1 e baixo sinal em T2. No giro frontal superior esquerdo há depósito de hemossiderina, caracterizado por marcado hipossinal em T2, compatível com hemorragia intraparenquimatosa crônica (Figura).

Imediatamente a paciente recebeu tratamento com crioprecipitado, evoluindo com melhora do quadro clínico, bem como evidência de reabsorção do hematoma subdural nas imagens de controle.

### Discussão

A afibrinogenemia congênita é uma desordem rara da hemostasia caracterizada por defeitos quantitativos ou qualitativos na síntese do fibrinogênio. Hemorragias espontâneas, associadas à afibrinogenemia congênita, são eventos ainda mais raros,



**Figura** – Ressonância Magnética: imagens de crânio pesadas em T1 no plano axial (A e B) e no plano sagital (C) e pesadas em T2 no plano axial (D e E) evidenciam hematomas subdurais subagudos fronto-parietal à esquerda e têmporo-occipital à direita, caracterizados por hipersinal em T1 e hipossinal em T2. A imagem (E) pesada em T2 no plano axial mostra ainda hematoma intraparenquimatosa crônica no giro frontal superior esquerdo, caracterizado por marcado hipossinal (seta). A imagem de angiorressonância (F) demonstra as coleções subdurais pré-descritas.

podendo ocorrer sangramentos na pele, no trato gastrointestinal, no trato genito-urinário ou no sistema nervoso central<sup>1</sup>.

Nossa paciente apresentou período neonatal sem intercorrências, sendo o seu diagnóstico realizado aos quatro meses de idade, por ocasião de um traumatismo craniano leve, que resultou em hematoma subgaleal. Após o diagnóstico, a paciente permaneceu assintomática até os quatro anos de idade, quando apresentou evento súbito e espontâneo de AVCh.

Apesar de extremamente raro, o risco de sangramentos intracranianos espontâneos existe, sendo que essa possibilidade deve sempre ser aventada em pacientes com diagnóstico de afibrinogenemia congênita ou qualquer outro defeito congênito de coagulação, especialmente quando acompanhado por alterações no exame neurológico, mesmo na ausência de história clínica de trauma. Nesses casos, exames de neuroimagem sempre devem ser solicitados, sendo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética de crânio, considerados os métodos de escolha.

Deve-se atentar ao fato de que nos casos de distúrbios da coagulação, podem ocorrer alterações na formação dos coágulos, resultando em hemorragias intracranianas agudas com aparência relativamente isodensas nos exames de imagem, podendo se confundir com a normalidade<sup>1</sup>.

Como esta é uma doença em que falta o substrato final para a formação de coágulo, o resultado de todos os testes de triagem, como tempo de coagulação, atividade de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado são anormais. As funções plaquetárias, como tempo de sangramento, adesão e agregação também podem ser anormais.

Pacientes afibrinogenêmicos tem níveis de fibrinogênio indetectáveis ou quase (<10 mg/dL; normal 200-400 mg/dL), baseado nas atividades dos ensaios de coagulação e pela medida do fibrinogênio imunoreativo. Na ausência de coagu-

lopatia destrutiva tuberculosa, um nível não mensurável de fibrinogênio é diagnóstico para a condição<sup>6</sup>. Sintomas hemorrágicos na deficiência de fibrinogênio são mais significantes quando os níveis plasmáticos são menores que 50 mg/dL<sup>6</sup>.

Episódios de hemorragia aguda podem ser tratados tanto com plasma fresco congelado quanto com crioprecipitado de fibrinogênio. Cada bolsa de crioprecipitado contém 100 a 150 mg de fibrinogênio, e terapia com 100 mg/kg de fibrinogênio proporciona um nível plasmático hemostático. A meia-vida do fibrinogênio é dois a quatro dias e infusões freqüentes normalmente não são necessárias. Recomendações em relação aos níveis-alvo para tratamento de hemorragia variam de 30-50 mg/dL até 100mg/dL<sup>6</sup>.

A quantidade requerida de fibrinogênio pode ser calculada da seguinte maneira:

$Dose (g) = 0.07 * incremento\ desejado (g/L) * (1 - hematócrito) * Peso\ do\ paciente (kg).$ <sup>6</sup>

O tratamento deve ser administrado diariamente ou baseado na indicação, resposta, potencial consumo de fibrinogênio e monitoramento da atividade do fibrinogênio<sup>6</sup>. Uma vez que a meia vida do fibrinogênio é dois a quatro dias, administração em dias alternados deve ser suficiente na ausência de consumo. Para hemorragia espontânea, a faixa recomendada nos níveis de fibrinogênio é > 1g/L até alcançar hemostasia e > 0.5 g/L até a superfície hemorrágica estar completamente restabelecida.

Nossa paciente recebeu tratamento com infusão de crioprecipitado, sendo posteriormente acompanhada sem tratamento profilático.

De acordo com as orientações atuais, tratamento de profilaxia secundária deve ser considerado após hemorragia que ameaçou a vida (Por exemplo, hemorragia intracranial) com um nível de fibrinogênio de 0.5 g/L. Infusão profilática primária não é recomendada devido ao risco de transmissão de doenças infecciosas e desenvolvimento de inibidores, reações alérgicas e complicações trombóticas. Injeções intramusculares devem ser evitadas em pacientes com afibrinogenemia<sup>6</sup>.

### Referências

1. Hariharan G, Ramachandran S, Parapurath R. Congenital Afibrinogenemia presenting as antenatal intracranial bleed: a case report. *Ital J Pediatr* 2010; 36:1.
2. Parameswaran R, Dickinson JP, De Lord S, Keeling DM, Colvin BT. Spontaneous intracranial bleeding in two patients with congenital afibrinogenemia and the role of replacement therapy. *Haemophilia* 2000;6:705-8.
3. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999;107:204-6.
4. Montgomery R, Natelson ES. Afibrinogenemia with intracerebral hematoma: report of a successfully treated case. *Am J Dis Child* 1977; 131:555-6.
5. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ* 1996;312:683-7.
6. Neerman-Arbez M. The molecular basis of inherited afibrinogenemia. *Thromb Haemost.* 2001;86:154-63.