

DEFICIÊNCIA DE FATOR XI, ATUALIZAÇÃO SOBRE UMA SÍNDROME HEMORRÁGICA RARA.

Larissa Carrasco^a, Marco Aurélio Ferreira Federige^a

^a Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU

RESUMO

A deficiência de fator XI causa um distúrbio na hemostasia, desencadeando episódios hemorrágicos no portador. Essa deficiência é rara no mundo, mas tem grande incidência em judeus Ashkenazi. É ocasionada por mutações nos genes responsáveis pela produção do fator XI. Pacientes que possuem um nível de fator XI muito baixo ou que tiveram contato com terapia utilizando plasma podem desenvolver inibidores do fator XI. Nesta pesquisa são apresentadas as características da doença e atualização no diagnóstico e tratamento.

Palavras chave: deficiência de fator XI, inibidores, hemorragia, hemofilia, síndrome de Rosenthal, hemofilia C.

ABSTRACT

Factor XI deficiency causes a disturbance in hemostasis, generating bleeding episodes in patients. This deficiency is rare in the world, but has a higher incidence in Ashkenazi Jews. It is caused by mutations in the genes responsible for the production of factor XI. Patients who have a level of factor XI too low or had contact with therapy using plasma may develop inhibitors of factor XI. In this research are presented characteristics of the disease and an update on diagnosis and treatment.

Keywords: deficiency of factor XI inhibitors, hemorrhage, hemophilia, Rosenthal syndrome, hemophilia C.

Introdução

A deficiência de fator XI (antecedente de tromboplastina plasmática - PTA) ou existência de um fator XI estruturalmente anormal gera uma doença conhecida como hemofilia C ou síndrome de Rosenthal. O fator XI é uma proteína essencial na hemostasia, ele atua clivando o fator IX na via intrínseca da cascata de coagulação sanguínea. Essa age na ativação da via comum, resultando na geração da trombina, que, por sua vez, gera a fibrina a partir do fibrinogênio. Desse modo, é formado o coágulo de fibrina, impedindo o sangramento em locais de lesão vascular.¹⁻³

A deficiência do fator XI é uma doença hereditária e resultante de uma mutação em um gene autossômico recessivo presente no cromossomo 4. Essa mutação é rara na população em geral, afeta cerca de 1 pessoa em 1 milhão, mas é frequente em judeus Ashkenazi, afetando 1 em cada 450 judeus Ashkenazi, cerca de 5% a 11%. Foram descritas mais de 180 mutações no gene do fator XI causadoras da deficiência desse fator. Mais de 100 dessas mutações são causadas pela substituição de um único aminoácido.³⁻⁵

À medida que o organismo produz uma menor quantidade do fator XI ou quando ele não funciona corretamente, a coagulação é inibida, não havendo formação de coágulo de fibrina. Difere da Hemofilia A e B por não causar hemorragia articular ou muscular e por acometer igualmente tanto homens como mulheres. Normalmente, níveis de fator XI em torno de 30% são suficientes para o paciente ter uma vida normal, porém, alguns doentes podem necessitar de níveis mais elevados. Alguns indivíduos que possuem um nível de fator XI plasmático extremamente baixo ou que foram expostos ao tratamento com plasma fresco congelado, podem desenvolver inibidores para esse fator. Desse modo, apresentam hemorragia grave durante e após a cirurgia, apesar da terapêutica com plasma. Pacientes com deficiência de fator XI possuem, normalmente, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado, tempo de protrombina (TP) e tempo de trombina (TT) normais. Porém, alguns pacientes heterozigóticos podem apresentar TTPA normal.^{3,6,7}

Esse estudo tem como objetivo atualizar o conhecimento sobre a deficiência do fator XI, sua epidemiologia, quais métodos diagnósticos são utilizados e quais tratamentos são recomendados.

Metodologia

Revisão bibliográfica utilizando como ferramenta o levantamento de dados através de material já publicado sobre o tema: livros, artigos científicos, publicações periódicas em bases de dados indexadas utilizando palavras chaves: deficiência de fator XI, inibidores, hemorragia, hemofilia, síndrome de Rosenthal, hemofilia C.

Hemofilia

As hemofilias são causadas pela deficiência quantitativa dos fatores de coagulação, podendo causar sangramento espontâneo ou induzido por cirurgia ou trauma. Existem diferentes tipos de hemofilia, dentre eles a hemofilia A, causada pela deficiência do fator VIII; hemofilia B, causada pela deficiência do fator IX e a hemofilia C, causada pela deficiência do fator XI. A hemofilia pode decorrer de fatores adquiridos ou hereditários. Fatores adquiridos, como câncer e produção de autoanticorpos, ocorrem mais raramente. Já a forma hereditária é mais comum, causada por uma mutação no gene que codifica os fatores de coagulação.⁸

A hemofilia C, diferentemente da Hemofilia A e B, acomete igualmente tanto homens como mulheres e não causa hemorragia articular ou muscular. Esses tipos de hemorragia não ocorrem devido ao fenótipo não estar correlacionado com o genótipo, mas com o local em que a lesão está localizada. Apesar de ser uma mutação rara na população em geral, afetando cerca de 1 pessoa em 1 milhão, é frequente em judeus Ashkenazi, afetando 1 em cada 450 judeus Ashkenazi, cerca de 5% a 11% da população. Foram descritas mais de 180 mutações no gene do fator XI causadoras da deficiência desse fator. Mais de 100 dessas mutações são causadas pela substituição de um único aminoácido. A deficiência do fator XI é causada por uma mutação no cromossomo 4 (4q35). Sua transmissão ocorre de forma autossômica recessiva. As duas mutações

mais comuns nos judeus são a Glu117 Stop (tipo II) e Phe283Leu (tipo III).^{2,4,5,6,7,10}

Causada pela deficiência do fator XI (antecedente de tromboplastina plasmática - PTA) ou existência de um fator XI estruturalmente anormal, a hemofilia C caracteriza-se níveis de fator XI diminuídos no plasma, causando hemorragia constante após cirurgia. Ambos os pacientes, homozigóticos e heterozigóticos, desenvolvem a doença. Os homozigóticos normalmente possuem menos que 4% de fator XI no plasma. Já os heterozigóticos possuem um nível variável, entre 15% e 65%.^{1,2,3,6}

No ano de 2011, temos registrados no Brasil 112 casos de deficiência de fator XI. No mundo, no mesmo ano, 4759 casos foram registrados. Essa análise foi feita em 62 países, sendo que em 47% dos casos registrados os indivíduos pertenciam ao sexo masculino, em 52% os indivíduos pertenciam ao sexo feminino e em 2% o gênero não era conhecido.¹⁰

Função do fator XI

Produzido no fígado, o fator XI é uma proteína essencial na hemostasia. Ele age clivando o fator IX (fator de Christmas) na cascata de coagulação sanguínea.^{2,3}

O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas membranas celulares, propõe que o fator XI seja ativado por uma pequena quantidade de trombina previamente formada. Isso significa que o fator XI não é necessário para a ativação da cascata, explicando o porquê a hemorragia causada por essa deficiência é menor do que a causada por outros fatores, como VIII e IX, que no modelo antigo da cascata de coagulação dependiam da ativação pelo fator XI. Ao final da cascata de coagulação ocorre uma maior geração de trombina. Essa gera fibrina a partir do fibrinogênio, resultando na formação do coágulo de fibrina.^{3,11}

Alguns estudos mostram que fator XI exerce uma importante ação na diminuição da fibrinólise. O fator XI, indiretamente, eleva a quantidade de

inibidor de fibrinólise ativado por trombina (TAFI), já que o fator XI também age ativando o TAFI, resultando na fibrinólise diminuída. Desse modo, pacientes com deficiência nesse fator tem maior predisposição a ter hemorragia em partes do corpo que possuem alta atividade fibrinolítica. Os tecidos mais propensos ao sangramento são trato geniturinário, cavidade oral, principalmente após extração dentária e remoção das amígdalas, e mucosa nasal.^{2,12,13}

Sinais clínicos

Na deficiência severa, que é caracterizada pelo nível de atividade do fator XI no plasma inferior a 20% do normal, as manifestações hemorrágicas variam de acordo com o paciente e com o tecido em que ocorreu a lesão. Lesões em locais com alto potencial fibrinolítico, como mucosa oral, nasal e trato geniturinário, possuem maior probabilidade de hemorragia (49% a 67%) se comparado com locais com baixo potencial fibrinolítico, como músculos e articulações (1,5% a 40%). Na homozigose há a presença de dois alelos diferentes mutados no mesmo gene, ao invés de um normal e um mutado. Já na deficiência leve, onde a quantidade de fator XI no plasma varia de 30% a 65%, somente é descrita a menorragia em mulheres, tanto homozigotas quanto heterozigotas.^{2,14}

Diagnóstico

Nas décadas de 80 e 90 o diagnóstico só era feito quando havia alguma hemorragia após lesão ou quando o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) era prolongado e o teste da mistura após diagnosticar um TTPA prolongado, esse vai avaliar qual o motivo do prolongamento, se é a deficiência de um fator ou a presença de inibidores. Esses diagnósticos levavam apenas a uma hipótese de deficiência de fator XI. Nos dias atuais, o diagnóstico é feito a partir da dosagem de fator XI no plasma por métodos imunológicos, como o ELISA, tendo como resultado níveis menores que 80 UI/dL.^{6,7}

A deficiência de fator XI tem como característica laboratorial um TTPA prolongado e um tempo de protrombina (TP) e de trombina (TT) normais. De

todo modo, só é possível constatar a presença dessa doença se for descartada a doença de von Willebrand e hemofilia A e B. É possível diferenciar hemofilia A e B da deficiência de fator XI através do diagnóstico molecular, analisando o DNA, ou pela dosagem de fator VIII e IX, já que esses estarão em baixa quantidade se a hemofilia A ou B estiver presente. Já a doença de von Willebrand é diferenciada da deficiência de fator XI também pelo nível de fator VIII e pela dosagem do antígeno do fator de von Willebrand.^{2,15}

É possível detectar as mutações através da técnica de PCR. Para esse tipo de diagnóstico é utilizado o PCR em tempo real, multiplex de quatro cores que permite o diagnóstico simultâneo das mutações, mais comumente do tipo II e III, em um único tubo. A procura das mutações deve ser feita de acordo com a sua predominância em cada população.²

Pacientes com nível extremamente baixo de fator XI no plasma (cerca de 1 UI/dL) expostos a terapia de reposição de plasma tem grandes chances de desenvolver inibidores do fator XI. Os indivíduos que possuem inibidores não sangram espontaneamente, mas possuem maior disposição de sangramento durante e após cirurgia, mesmo quando há tratamento com plasma, já que os inibidores não permitem a ação do fator XI presente no plasma. A presença de inibidores deve ser suspeitada quando o tratamento utilizado não corrigir o TTPA. Em situações como essa é obrigatória a busca de inibidores através de testes como o da mistura.^{2,3,7,11}

Tratamento pré e pós cirúrgico

Pacientes com deficiência de fator XI podem ter hemorragia tanto durante a cirurgia quanto semanas mais tarde. Desse modo, é imprescindível o diagnóstico antes da intervenção cirúrgica. Além disso, é necessário, antes do início do tratamento, a pesquisa de inibidores, avaliar se o paciente possui outras doenças, como doença de von Willebrand, o local e tipo de cirurgia, o risco de sobrecarga e o risco trombótico. Existem diferentes tipos de tratamentos dependendo da intervenção a ser realizada no paciente.^{2,3,7}

O plasma fresco congelado é habitualmente usado, possui eficácia durante as hemorragias e não aumenta a chance de desenvolver trombozes. Mas é necessária grande quantidade para que haja efeito, já que a quantidade de fator XI no plasma é bem pequena. Além disso, existe risco de reações alérgicas, transmissão de agentes infecciosos e sobrecarga dos vasos sanguíneos devido ao aumento da volemia causado pela grande quantidade de plasma injetado. O tratamento sugerido pelo ministério da saúde para a deficiência de fator XI é a reposição através do plasma, com dose inicial de 10 ml/kg e dose de manutenção de 5 ml/kg uma vez ao dia.^{7,16}

O concentrado de fator XI é indicado para deficiências mais severas. Precisa ser administrado com cuidado, pois pode induzir a formação de trombos. É eficaz em pequenos volumes, não causando sobrecarga no vaso sanguíneo.^{2,3}

Os agentes antifibrinolíticos agem fazendo com que o coágulo permaneça formado, interrompendo a ação da plasmina. São eficazes no tratamento de menorragias e em pequenas cirurgias. Mas não em casos de grandes cirurgias ou hemorragia intensa. Os antifibrinolíticos utilizados são o ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocapróico, administrados por via oral ou intravenosa.^{6,13}

A desmopressina é útil no tratamento quando há deficiência simultânea de fator XI e fator de von Willebrand. Ela age aumentando a concentração de fator FvW no plasma, e, conseqüentemente aumentando a concentração do fator VIII, já que o FvW impede a proteólise do fator VIII. É administrada via nasal ou intravenosa.³

A cola de fibrina é extremamente eficaz no tratamento de feridas externas feitas por pequenas cirurgias, além de poder ser utilizada em conjunto com o plasma fresco congelado. Porém não tem boa ação em grandes cirurgias e hemorragias intensas.³

O fator VII ativado recombinante é utilizado em indivíduos com deficiência de fator XI e presença de inibidores. O fator VII ativado recombinante age junto com o fator tissular na iniciação da coagulação, ativando o fator X, que resultará na formação de fibrina.^{2,11}

Resultados

Por se tratar de uma revisão da literatura não temos resultados a apresentar e nossos comentários estão nas considerações finais.

Considerações finais

A deficiência de fator XI é uma doença rara e necessita de um diagnóstico precoce para que as hemorragias resultantes de cirurgias ou lesões sejam prevenidas não colocando em risco a vida do paciente. O diagnóstico é de difícil execução já que os pacientes normalmente não sangram espontaneamente. Desse modo é necessário que seja feita a procura dessa deficiência nas populações mais afetadas, como os judeus Ashkenazi e seus descendentes. É necessário um tratamento eficiente e realizado de acordo com as características da deficiência de cada paciente, sendo ainda necessário um tratamento diferenciado quando há presença de inibidores.

Referências Bibliográficas

1. CAVALCANTE, S. L. *et al.* Síndrome de Rosenthal ou Hemofilia C. Relato de Caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Fortaleza, v. 54, n. 33. 2004.
2. DUGA, S.; SALOMON, O. Factor XI Deficiency. Department of Biology and Genetics for Medical Sciences: **Seminars in thrombosis and hemostasis**, Milan, v. 35, n. 04, p. 416-425, 2009.
3. CONDE, P.; ALEGRIA, A.; MONIZ, A. Deficiência de fator XI. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 20, n. 4. 2007.
4. DIAMENT, J. *et al.* Deficiência do fator XI. **Einstein**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 115-116 2004.
5. EMSLEY, J.; MCEWAN, P. A.; GAILANI, D. Structure and function of factor XI. **Blood**, Washington DC, v. 115, n. 13, p. 2569-2577. 2010.
6. CANADA. Fédération mondiale de l'hémophilie. **Qu'entend-on par déficits en facteur de coagulation rares?**. Québec, Montreal, 2009.

7. SALOMON, O.; SELIGSOHN, U. New observations on factor XI deficiency. **Haemophilia**, Israel, v. 10, n. 4, p 184-187. 2004.
8. PIO, S. F.; OLIVEIRA, G. C.; REZENDE, S. M. As bases moleculares da hemofilia A. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n.2, p. 213-219. 2009.
9. ASAKAI, R.; CHUNG, D. W.; DAVIE, E. W.; SELIGSOHN, U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 325, n. 3, p. 153-158. 1991.
10. CANADA. World Federation of Hemophilia. **Report on the Annual Global Survey 2011**. Québec, Montreal, 2011.
11. FERREIRA, N. C.; SOUSA, M. O.; DUSSE, L. M. S.; CARVALHO, M. G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 416-421. 2010.
12. BOUMA, B. N.; MEIJERS, J. C. Role of blood coagulation factor XI in down regulation of fibrinolysis. **Current Opinion in Hematology**, Utrecht, v. 7, n. 5, p. 266-272. 2000.
13. KIM, S. H. *et al.* Delayed Hemorrhage after cervical conization unmasking severe factor XI deficiency. The American College of Obstetrics and Gynecologists: **Obstetrics & Gynecology**, Philadelphia, v. 104, n. 5, p. 1189-1192. 2004.
14. SALOMON, O.; STEINBERG, D. M.; SELIGSHON, U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. **Haemophilia**, Israel, v.12, n. 5, p. 490-493. 2006.
15. BARBOSA, F. T.; CUNHA, R. M.; BARBOSA, L. T. Doença de von Willebrand e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 57, n.03, p. 315-323. 2007.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Brasília, 2006. 76 p.