

## A 24-Year-Old Man with Previously Diagnosed Hemophilia

Francesca Khani<sup>1,2,\*</sup> and Mikhail Roshal<sup>2</sup>

## Um Homem de 24 Anos com Hemofilia Previamente Diagnosticada

Francesca Khani<sup>1,2,\*</sup> and Mikhail Roshal<sup>2</sup>

+ Afiliações dos Autores

<sup>1</sup>New York Presbyterian Hospital, New York, NY;

<sup>2</sup>Weill Cornell Medical College, New York, NY.

\* Envie correspondência para esse autor para: New York Presbyterian Hospital, 525 E. 68th St., ST10-32 New York, NY 10065. Fax 212-746-8545; e-mail frk9007@nyp.org.

### CASO

Um homem de 24 anos do Oriente Médio diagnosticado com hemofilia com a idade de 4 ou 5 anos se apresentou à clínica de hematologia para acompanhamento após uma recente hospitalização por sangramento excessivo por causa de um corte acidental com faca. O paciente relatou um histórico de prolongado sangramento após extração de dentes, um sangramento gastrointestinal superior 3 anos antes, e excessivas contusões desde a infância. Ele negou hemartroses, mas relatou dor crônica em seus tornozelos e juntas. O paciente relatou ter sido tratado para episódios de sangramento excessivo com plasma fresco congelado (FFP) 3 e fator VIII durante as últimas hospitalizações. Por causa da má continuidade do tratamento, sua doença não tinha sido monitorada ou tratada numa base contínua de paciente externo. O histórico familiar do paciente é digno de nota para pais consanguíneos (primos de primeiro grau) e uma irmã que também experimentou sangramento excessivo, embora seu diagnóstico fosse incerto. Resultados iniciais de testes laboratoriais incluíam um hemograma completo normal, incluindo plaquetas, um prolongado ativado e parcial tempo da tromboplastina (aPTT), e um prolongado tempo da protrombina (PT) (Tabela 1). Atividade do fibrinogênio estava normal. Uma mistura 1:1 do plasma do paciente com pool de plasma normal demonstrou correção

plena do PT e aPTT, um resultado consistente com a deficiência de fatores.

### DISCUSSÃO

#### DADOS ADICIONAIS DO PACIENTE E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes com hemofilia isolada A, B, ou C (devido à deficiências nos fatores VIII, IX, e XI, respectivamente) ou deficiência de fator VIII devido à doença de von Willebrand tipicamente possuem um prolongado aPTT mas um normal PT. Na ausência da terapia de anticoagulação ou suspeita de deficiência de vitamina K, um prolongado PT na investigação inicial desse paciente deve levantar suspeita clínica para um distúrbio de sangramento de uma diferente etiologia. Por causa dos sintomas de sangramento clinicamente notáveis do paciente desde a infância, um distúrbio genético deve ser considerado. O diagnóstico diferencial inclui disfibrinogenemia, deficiência de protrombina, deficiência de fator V, deficiência combinada de fatores V e VIII (F5F8D), deficiência de fator X e deficiência hereditária combinada dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Todas essas condições caracterizam prolongamento tanto do PT quanto do aPTT (1). Dado os resultados dos estudos mistos, nós subsequentemente avaliamos as atividades dos fatores (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados laboratoriais do paciente (plasma citratado).		
	Resultado	Intervalo de referência
aPTT, s		
Paciente	70.6	22.5–31.3
Pool de Plasma normal	26.3	22.5–31.3
Mistura (1:1), s	29.3	22.5–31.3
PT, s		
Paciente	19.2	9.4–11.5
Pool de Plasma normal	10.7	9.4–11.5
Mistura (1:1)	11.5	9.4–11.5
Atividades dos fatores, %		
FII	139	69–140
FV	5	70–154
FVII	145	72–131
FVIII	4	56–172
FIX	113	69–176
Fator de von Willebrand	59	50–125
Antígeno do fator de von Willebrand, %	81	≥50
Fibrinogênio, mg/dL (μmol/L)	308 (9.0)	180–400 (5.3–11.8)

### QUESTÕES A SEREM CONSIDERADAS

1. Como os estudos de coagulação para esse paciente diferem daqueles tipicamente vistos para pacientes com hemofilia?
2. Quais são as possíveis causas do prolongado PT e do prolongado aPTT simultâneos?
3. Que estudos adicionais de coagulação você recomendaria na avaliação desse paciente?

Os resultados dos estudos adicionais de coagulação fortemente sugeriram um diagnóstico de F5F8D, porque as atividades dos fatores V e VIII estavam acentuadamente reduzidas. Também, a atividade do fator VII parecia estar levemente elevada, mas esse achado foi considerado improvável de ser de consequência clínica. F5F8D é uma condição genética que é frequentemente mal diagnosticada como uma condição de deficiência de um único fator tal como hemofilia A, particularmente em instituições com limitados recursos diagnósticos na hematologia (2). O padrão de herança e patogênese desses 2 dis-

túrbios genéticos são distintos e são importantes tanto para propósitos de aconselhamento genético quanto para aconselhamento terapêutico. Esse cenário sublinha a importância de investigação laboratorial adicional quando o teste inicial parecer estar inconsistente com o diagnóstico suposto do paciente.

Na cascata da coagulação, fatores V e VIII são cofatores das glicoproteínas para a ativação proteolítica da protrombina (fator II) pelo fator X e do fator X pelo fator IX, respectivamente, e desse modo são essenciais para a formação do coágulo. F5F8D é um raro distúrbio recessivo

autossômico no qual as concentrações de plasma dos fatores V e VIII estão ambas reduzidas, desse modo levando aos sintomas de sangramento excessivo. A incidência dessa condição é aproximadamente 1 em 1 000 000 na população geral mas declaradamente é mais prevalente entre populações de Judeus do Oriente Médio e de Iranianos não Judeus, para os quais a incidência é estimada ser 1 em 100 000. O grau mais alto de consanguinidade nessas populações pode explicar em parte a prevalência mais alta desse distúrbio recessivo autossômico (3).

F5F8D é geneticamente distinta das deficiências isoladas herdadas de fator VIII (hemofilia A) e fator V (parahemofilia). Embora se ter hemofilia A e uma deficiência coincidente de fator V seja possível, tal combinação é muito menos provável por causa dos padrões distintos de herança das 2 condições. Histórico familiar também é importante para se considerar. Visto que esse paciente também tem uma irmã com um distúrbio semelhante de sangramento, é improvável que hemofilia A, que tipicamente afeta apenas homens por causa de sua herança ligada ao X, seja a etiologia (3). Clinicamente, pacientes com hemofilia A se apresentam na infância da mesma forma que aqueles com F5F8D — fácil contusão, sangramentos nasais, e grave sangramento após procedimentos cirúrgicos, extrações dentárias, e trauma. Menorragia e hemorragia pós parto são comuns em mulheres afetadas (1). Deficiência recessiva autossômica de fator V, que também se apresenta na infância e está associada com consanguinidade de um dos pais, se apresenta com fácil contusão, sangramentos nasais, e sangramento da mem-

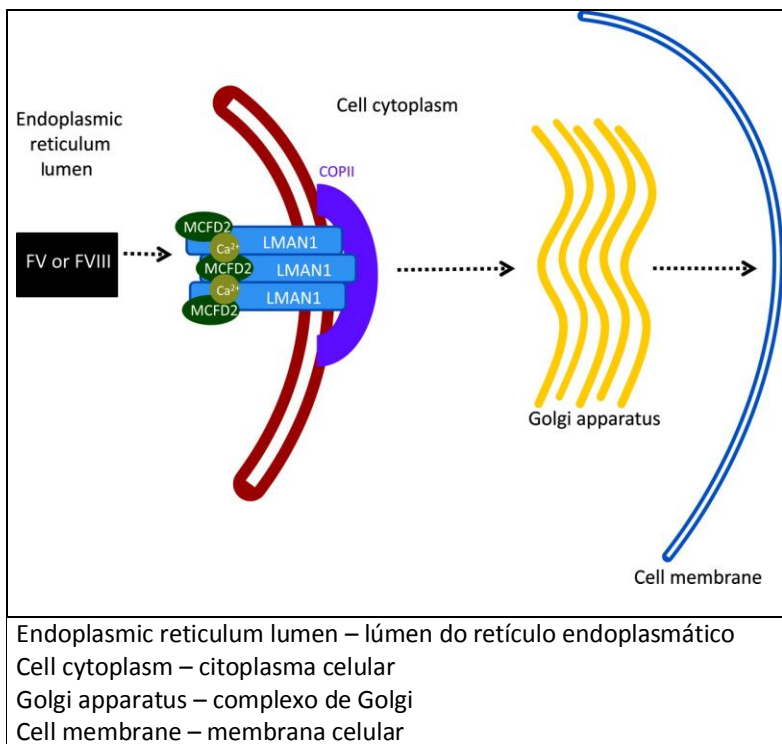
brana mucosa, particularmente dentro da cavidade oral; (1). Hemartroses, hematomas musculares e sangramento espontâneo são menos prováveis de serem observados em pacientes com deficiência de fator V e naqueles com F5F8D comparados com pacientes com grave hemofilia A (1). A gravidade do sangramento em pacientes com F5F8D é por fim semelhante àquela experimentada por pacientes com semelhantes níveis de deficiência de qualquer um desses fatores (4). Os resultados dos estudos da coagulação, a apresentação clínica, e o histórico familiar para o paciente descrito nesse caso indicam F5F8D como o diagnóstico mais provável. Teste genético molecular seria necessário para confirmar absolutamente esse diagnóstico. Para propósitos diagnósticos e de tratamento, entretanto, testes dos fatores V e VIII são suficientes (2).

Atualmente, mutações em qualquer dos 2 genes, LMAN14 (lectina, ligação manose, 1) e MCFD2 (deficiência múltipla do fator de coagulação 2), acredita-se serem responsáveis por todos os casos de F5F8D. LMAN1 e MCFD2 codificam proteínas que formam um complexo dependente do cálcio essencial para transportar fatores V e VIII do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi em vesículas revestidas de proteína de revestimento II (Fig. 1). Curiosamente, fatores V e VIII são as únicas proteínas de carga conhecidas por serem afetadas em pacientes com F5F8D. Se o transporte de outras proteínas de carga é afetado, a deficiência provavelmente não é grande o suficiente para produzir um fenótipo clínico (2), (5).

**Fig. 1.**

Ilustração do transporte do fator V (FV) e do fator VIII (FVIII) do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, facilitado pelo complexo LMAN1–MCFD2 dependente do cálcio.

FV e FVIII deixam o retículo endoplasmático em vesículas revestidas de proteína de revestimento II (COPII) e são posteriormente modificados no complexo de Golgi antes de sair da célula.



### TRATAMENTO CLÍNICO

Como na maioria das condições de sangramento, as diretrizes para o tratamento clínico da F5F8D são ditadas pela gravidade da doença. Na F5F8D, tanto a natureza do sangramento quanto as atividades dos fatores V e VIII são usadas para guiar a terapia. Profilaxia regular não é geralmente necessária a menos que o paciente tenha graves hematomas e hemartroses recorrentes (2). Para pequenos episódios de sangramento, atividade do fator VIII deve ser elevada para 30%–50% do normal; para episódios de sangramento mais graves, atividade do fator VIII deve ser elevada para 50%–70%. Para episódios de sangramento em geral, a atividade do fator V deve ser elevada para 25% (1). Fontes

de ambos os fatores são necessárias à hemostase adequada. Visto que nenhum concentrado de fator V está disponível nessa época, FFP é o único produto disponível para reposição do fator V. Embora o FFP teoricamente possa ser usado para repor ambos os fatores, é importante lembrar que os fatores V e VIII diferem das concentrações recomendadas necessárias à hemostase e possuem diferentes meias-vidas plasmáticas (36 h para o fator V e 10–14 h para o fator VIII) (5). Desse modo, se repor o fator VIII com apenas o FFP necessitaria de substancialmente mais exposição aos produtos sanguíneos. Concentrados do fator VIII podem ser usados para suplementar o FFP para atingir uma adequada concentração de fator VIII. Nu-

merosos tipos de concentrados de fator VIII estão disponíveis e estão em largo uso para pacientes com hemofilia A. Desmopressina tem sido relatado ser útil para pequenos episódios de sangramento na F5F8D para posteriormente aumentar a concentração de fator VIII (6). Pacientes que passam por procedimentos cirúrgi-

cos requerem apropriada terapia profilática: administração de concentrados de fator VIII cada 12 h para manter a atividade do fator VIII em >50% e o FFP cada 12 h para atingir a atividade do fator V em >25%, até que a cicatrização da ferida ocorra (1)

#### PONTOS A SEREM LEMBRADOS

- Históricos familiares e clínicos relativos a anormalidades de sangramento são extremamente importantes para se avaliar distúrbios de coagulação hereditários.
- Investigação laboratorial adicional é necessária quando supostos diagnósticos, histórico familiar, e os resultados dos estudos laboratoriais iniciais forem inconsistentes.
- Embora rara, F5F8D deve ser suspeitada em pacientes que afirmam ter hemofilia e que possuem um prolongado PT e um prolongado aPTT, particularmente se eles forem do Oriente Médio e/ou tiverem histórico familiar de consanguinidade. É, portanto, necessário incluir os fatores V e VIII no teste para inexplicadas deficiências de fatores no cenário de prolongamento tanto do PT quanto do aPTT.
- Em pacientes com F5F8D e um episódio agudo de sangramento, tanto o fator V quanto o fator VIII precisam ser repostos. FFP deve ser dado para repor o fator V porque nenhuma outra fonte de fator V está atualmente disponível.

#### Notas de Rodapé

<sup>4</sup>**Genes humanos:** LMAN1, lectina, ligação de manose, 1; MCFD2, deficiência múltipla de fator de coagulação 2.

#### <sup>3</sup>**Abreviações não padronizadas:**

FFP, plasma fresco congelado; aPTT, tempo ativado e parcial da tromboplastina; PT, tempo da protrombina; F5F8D, deficiência combinada dos fatores V e VIII

**Contribuições dos Autores:** Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

**Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse:** Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 6 de Abril de 2011.

Aceito para publicação em 13 de Julho de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

## Referências

1. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
2. Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *Br J Haematol* 2009; 145:15–23.
3. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14:1201–8.
4. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* 1998; 100:773–6.
5. Spreafico M, Peyvandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:390–9.
6. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104:1243–52.

## Comentário

**Elizabeth M. Van Cott\***

+ Afiliações dos Autores

Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

\* Envie correspondência para o autor para: GRJ 235, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Boston, MA 02114.

Esse caso destaca a importância de se confirmar o diagnóstico quando vemos o paciente pela primeira vez com hemofilia declaradamente conhecida. Se os relatórios laboratoriais originais não estiverem disponíveis, teste de repetição é sugerido. Primeiro, é importante estar certo sobre qual fator (VIII, IX, ou XI) está baixo. Houve um caso em outra instituição onde um novo paciente de hemofilia recebeu concentrado de fator VIII para um evento de sangramento, mas de fato tinha hemofilia B (deficiência de fator IX). Segundo, laboratórios devem testar os fatores em múltiplas diluições para excluir um inibidor (por exemplo, anticoagulante lúpico, heparina, ou inibidor direto da trombina). Por exemplo, um paciente com um diagnóstico de hemofilia C (deficiência de fator XI), que

tinha se mudado de outro estado, foi visto em minha instituição. Nosso teste revelou, entretanto, que apenas a diluição 1:10 (1 volume de amostra em 9 volumes de diluente) revelou uma baixa atividade do fator XI, e a atividade do fator XI aumentou com a diluição, a tal ponto que uma diluição de 1:40 (1 volume de amostra em 39 volumes de diluente) tinha atividade normal do fator XI. Nós descobrimos que o paciente tinha um anticoagulante lúpico interferindo no teste do fator XI, que causa uma falsa redução na atividade do fator XI. Durante os 20 anos antes desses testes, ele tinha recebido plasma fresco congelado desnecessário no pré-operatório, e o risco trombótico do anticoagulante lúpico não tinha sido percebido.

Se o fator VIII estiver baixo, outras entidades precisam ser consideradas antes de diagnosticar hemofilia A. Fator VIII é lábil e pode estar falsamente baixo se a amostra tiver coagulada, tiver sido guardada como sangue total no gelo, ou tiver passado por repetidos ciclos de congelamento/degelo. Coagulação intravascular disseminada pode consumir o fator VIII. Doença de von Willebrand, quando grave o suficiente, causa baixo fator VIII. Importante, resultados normais do fator de von Willebrand não excluem doença de von Willebrand do tipo 2N, que é caracterizada por uma atividade do fator VIII 5%–40% do normal, devido a uma mutação do fator de von Willebrand que prejudica sua capacidade de ligar e proteger o fator VIII. Doença de von Willebrand do tipo 2N pode ser distinguida da hemofilia A pelo padrão de herança

(autossômica contra ligada ao X, respectivamente) ou, se necessário, por um teste de ligação do fator VIII ou testes genéticos em um laboratório de referência. Como mostrado nesse caso, é importante que a protrombina e tempos ativados e parciais da tromboplastina também sejam avaliados para procurar por outras causas da baixa atividade do fator VIII, tais como deficiências combinadas dos fatores V e VIII, amostra coagulada, ou coagulação intravascular disseminada.

A abordagem mais eficiente é começar com a medição da protrombina e dos tempos ativados e parciais da tromboplastina em um laboratório que reflexivamente realize estudos mistos, testes dos fatores, e/ou teste do anticoagulante lúpico como indicado.

### Notas de Rodapé

**Contribuições dos Autores:** Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

**Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse:** Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 7 de Setembro de 2011.

Aceito para publicação em 8 de Setembro de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

### Comentário

**James N. Huang\***

+ Afiliações dos Autores

University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA.

\* Envie correspondência para o autor para: University of California San Francisco School of Medicine, 505 Parnassus Ave., Box 0106, San Francisco, CA 94143. E-mail [huangj@peds.ucsf.edu](mailto:huangj@peds.ucsf.edu).

Khani e Roshal descrevem um paciente cujo diagnóstico de deficiências combinadas de fatores V e VIII foi esclarecida quase 20 anos após o paciente ter sido diagnosticado com “hemofilia.” Uma dica chave para o correto diagnóstico é que tanto o tempo da protrombina (PT) quanto o tempo ativado e parcial da trombo-plastina (aPTT) são prolongados. Embora nós frequentemente falemos desses testes como ensaios para 2 separadas cascatas bioquímicas, essas cascatas não refletem a formação do coágulo in vivo. Em vez disso, com dano vascular, o fator tecidual é exposto e se mistura com complexos com fator VIIa para gerar protrombinase (consistindo de cálcio, fosfolípido, e fatores ativados X e V), que ativa a protrombina para trombina, que então gera fibrina do fibrinogênio. A presença do inibidor da via do fator do tecido rapidamente umedece a explosão inicial da trombina, mas a presença de suficiente trombina engaja uma retroalimentação positiva, com ativação do fator XI, que ajuda a gerar tenase (consistindo de cálcio, fosfolípido, e fatores ativados IX e VIII), levando a mais for-

mação de protrombinase. O requisito sequencial para esses complexos de enzimas e a presença de retroalimentação positiva e negativa in vivo não fornecem uma justificativa a priori para o PT ou o aPTT que seja específica para um subgrupo de reações. Em vez disso, é útil saber, como em todos os testes laboratoriais clínicos, as especificidades e sensibilidades de cada teste quando interpretamos os resultados do PT e do aPTT. O PT é sensível às deficiências nas concentrações dos fatores II, V, VII, e X mas é relativamente insensível às concentrações VIII, IX, e XI. Em contraste, o aPTT é sensível a baixas concentrações de fatores VIII, IX, e XI, e às deficiências dos fatores de contato ou à presença de anticorpos antifosfolípidos ou inibidores da trombina. Em um paciente com prolongamento tanto do PT quanto do aPTT, deve-se considerar as deficiências combinadas de fatores (da deficiência de vitamina K, coagulação intravascular disseminada, ou deficiências combinadas de fatores V e VIII) ou a presença de múltiplos processos (deficiência de fator mais anticorpo antifosfolípido, por exemplo).

### Notas de Rodapé

**Contribuições dos Autores:** Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

**Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse:** Na submissão do manuscrito, todos os autores completaram o formulário de revelações dos autores. Revelações e/ou potenciais conflitos de interesse:

**Emprego ou Liderança:** Nada a declarar.

**Consultor ou Papel Consultivo:** J.N. Huang, Zone One Pharma and Biogen Idec Hemophilia.

**Posse dos Valores:** Nada a declarar.

**Honorários:** Nada a declarar.

**Fundo de Pesquisas:** Nada a declarar.



**Testemunho Hábil:** Nada a declarar.

Recebido para publicação em 16 de Abril de 2012.

Aceito para publicação em 18 de Abril de 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

“This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the Journal. Reprinted from Clin Chem, 2012; 58:7 1086-1089, by permission of AACC. Original copyright © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original English publication source in the journal, Clinical Chemistry.”

“Este artigo foi traduzido com a permissão da AACC. AACC não é responsável pela acurácia da tradução. Os pontos de vista apresentados são aqueles dos autores e não necessariamente os da AACC ou do Jornal. Reimpresso da ClinChem, 2012; 58:7 1086-1089, por permissão da AACC. Cópia original © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Quando citar este artigo, por favor refira-se à fonte de publicação original em inglês na revista, Clinical Chemistry.”