



# HEMORRAGIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM HEMOFILIA

Carla Leão\*, Carlos Dominguez\*, Albertina Vieira\*, M.João Diniz\*, Fausto de Carvalho\*\*

\*S. de Imunohemoterapia – Director: Dr. Helder Silva

\*\*S. de Neurocirurgia – Director: Dr. Oliveira Antunes

Hospital de S. José

## INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica congénita, de transmissão recessiva ligada ao sexo, que ocorre em 1: 8000-10000 indivíduos do sexo masculino.

A hemofilia A (HA) consiste num défice do factor VIII (FVIII) da coagulação e a hemofilia B (HB) num défice do factor IX (FIX), sendo esta cinco vezes menos frequente do que a HA.

A expressão clínica da doença está directamente relacionada com o valor do défice do factor em causa, podendo distinguir-se três formas : hemofilia grave se  $FVIII/FIX < 1\%$ , hemofilia moderada se  $FVIII/FIX > 1\%$  e  $< 5\%$  e hemofilia ligeira se  $FVIII/FIX > 5\%$ .

As hemorragias do Sistema Nervoso Central (SNC) são uma das principais causas de morte em hemofilia, ocorrendo em 2-8% dos hemofílicos. Em estudos retrospectivos e num estudo prospectivo, o risco de hemorragia intra craniana (HIC) varia de 2.6 a 13.8%, ocorrendo com história recente de traumatismo em 45-60% dos casos. As hemorragias espontâneas ocorrem quase exclusivamente em doentes com hemofilia grave.

O índice de mortalidade, que era de 70% até à década de 60, diminuiu para 20-50%, devido à instituição precoce da terapêutica e aos avanços das técnicas cirúrgicas e de imagem.

Nós apresentamos uma revisão retrospectiva dos casos de hemorragias do SNC ocorridas nos últimos 10 anos, em doentes com hemofilia seguidos no Serviço de Imunohemoterapia do Hospital de S. José.

## DOENTES E MÉTODOS (1)

Os dados foram obtidos a partir dos registos clínicos de cerca de 140 doentes com HA e HB, seguidos no S. de Imunohemoterapia do Hospital de S. José, no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 1999.

7 doentes, 6 com HA grave e 1 com HB grave, com idades compreendidas entre os 13 e os 40 anos ( média=25 anos), foram internados por hemorragia do SNC. 3 doentes com HA tinham inibidores do factor VIII (Tabela 1).

Todos os doentes apresentavam infecção antiga pelo vírus da hepatite C (VHC) e 6 infecção concomitante com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

A sintomatologia de apresentação foi, na maioria dos casos, de hipertensão intracraniana, de convulsões em dois casos e de lombalgias e défice motor no caso do hematoma raquidiano . A localização das hemorragias foi sub-dural em 5 casos, sub-aracnoideia em 3 casos, do cerebelo em 1 caso, intracerebral em 1 caso e epidural lombar, em 1 caso (Tabela 2). Em 3 doentes ( dtes. 2, 4, 6) houve recorrência da hemorragia, com intervalos de 1 mês a 8 anos, em localização diferente.

Doentes	Diagnóstico	Idade	Presença inibidores
1	HA	30	Não
2	HA	13*	Não
3	HA	16	Sim
4	HB	33*	Não
5	HA	23	Não
6	HA	23*	Sim
7	HA	37	Sim

Tabela 1- Características dos doentes. (\* idade referente ao 1º episódio hemorrágico).

Doente	Sintomatologia inicial	Local da hemorragia
1	Convulsão	H. sub-dural frontal dto.
2	Cervicalgias, cefaleias Cefaleias frontais e lombalgias	H. sub-dural, tenda do cerebelo H. sub-aracnoideia, epidural lombar
3	Cefaleias, vômitos	H. sub-dural parietal e sub-frontal d.
4	Cefaleias, vômitos Cefaleias, tonturas	H. intracerebral H. sub-dural fronto-parietal esq.
5	Convulsão	H. sub-aracnoideia
6	Tonturas, cefaleias, lipotímia Cefaleias, náuseas, vômitos, diplopia	H. hemisfério cerebeloso esq. H. sub-dural parietal esq.
7	Cefaleias, vômitos	H. sub-aracnoideia

Tabela 2- Sintomatologia inicial e localização das hemorragias

Todos os doentes ficaram internados para tratamento e vigilância clínica.

Tratamento (Tabela 3): Os doentes com HA (dtes.1,2,5) efectuaram tratamento com concentrados de factor VIII, 40-50UI/Kg, de 8/8 horas inicialmente, com o objectivo de atingir níveis plasmáticos de factor VIII de 80-100%, sendo as doses subsequentes ajustadas de acordo com os valores de controlo.

O tratamento dos doentes com HA e inibidores do factor VIII (dtes.3,6,7) foi efectuado, com concentrados de complexo protrombínico (CCP), 70UI/Kg de 12/12 horas; concentrado de factor VIII humano, 125UI/Kg, de 8/8 horas; concentrado de factor VIII porcino (HYATE:C), 100UI/Kg, de 8/8 horas e concentrado de FVII activado recombinante (NOVOSEVEN), 90mcg/Kg, de 2/2, horas.

O doente com HB (dte.4) efectuou terapêutica com concentrado de factor IX, 70 UI/Kg de 12/12 horas nos primeiros dias e de 24/24 horas nos dias seguintes.

O diagnóstico das lesões intracranianas foi confirmado através da realização de Tomografia Axial Computorizada Crânio Encefálica e de Ressonância Magnética Nuclear no doente com lesões raquidianas.

A monitorização laboratorial incluiu a contagem plaquetária, a determinação do Tempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT), Tempo de Protrombina (TP) e doseamentos de FVIII:C e FVII

Doentes	Terapêutica
1,2,5	Concentrado de FVIII
3	Concentrado de FVIII em altas doses
4	Concentrado de FIX
6	Concentrado de FVIII FVIII porcino, CCP e Concentrado de FVIIa R
7	CCP

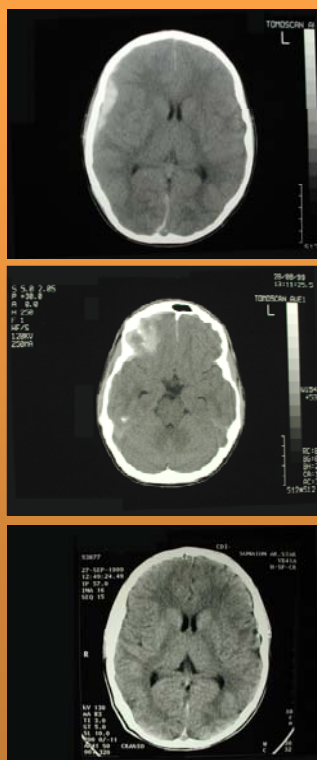


Figura 1 – TAC CE do doente 3. Em cima, lâmina de hematoma sub-dural, parietal dto e sub-frontal., sem desvio das estruturas da linha média. Em baixo, TAC CE realizado 30 dias após o início do tratamento.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As hemorragias do SNC, de localização predominantemente intra craniana, ocorreram em 5% dos doentes estudados, tendo a incidência variado de 0 a 2,2%, durante os 10 anos.

O hematoma sub-dural foi a hemorragia mais frequente, em quase metade dos casos, seguida da hemorragia sub-aracnoideia, do cerebelo, intracerebral e epidural lombar. Um doente apresenta simultaneamente hemorragias em locais diferentes: h.sub-dural e h. da tenda do cerebelo no 1º episódio e h.sub-dural e h.epidural lombar no 2º episódio.

A história de traumatismo anterior foi referida apenas em um caso. Estudos retrospectivos sugerem que em aproximadamente metade dos casos há antecedentes de traumatismo. A ausência de história de trauma, na maior parte destes casos, pode ser explicada por incapacidade do doente relacionar um traumatismo anterior ou por se tratar de um traumatismo ligeiro, negligenciado pelo doente.

Nos doentes com hemofilia ou outras coagulopatias, as HIC podem ocorrer após um traumatismo muito ligeiro e os sinais e sintomas aparecerem após um intervalo livre que pode ir de poucas horas a 4±2 dias, levando a um diagnóstico superior de hemorragias espontâneas. Apesar da localização raquidiana estar quase sempre associada a traumatismo prévio, punção lombar ou cirurgia, o doente com hematoma epidural lombar também não refere trauma associado.

Todos os doentes, com queixas de vômitos e cefaleias efectuaram terapêutica de substituição com concentrados de factor, no domicílio ou no serviço, antes de chegar à urgência do hospital. Os doentes que referiram convulsões, como sintoma de apresentação, só iniciaram terapêutica após confirmação do diagnóstico.

A terapêutica de substituição, que consiste na administração de concentrados do factor em défice, é complexa e de eficácia variável no caso dos doentes com inibidores do factor VIII. Existem para o tratamento destes doentes várias opções terapêuticas: concentrado de FVIII em altas doses, CCP, concentrado de FVIII porcino (HYATE:C) e mais recentemente o concentrado de FVII activado recombinante (Novoseven).

A resposta clínica às várias opções terapêuticas é variável, podendo ocorrer complicações tromboembólicas com a utilização prolongada de CCP e reacções alérgicas e trombocitopenia com a utilização do FVIII porcino. O concentrado de FVIIa Recombinante tem evidenciado uma elevada eficácia no tratamento destes doentes.

O tratamento de substituição foi eficaz no controlo e resolução das hemorragias, tendo-se verificado o óbito em dois doentes: o dte. 6, com trombocitopenia associada efectuou terapêutica com concentrados plaquetários, imunoglobulina e.v. e corticoterapia, além da terapêutica com concentrados de FVIII, FVIII porcino, complexo protrombínico e factor VII activado recombinante. Complicações infecciosas e falência orgânica agravaram o quadro clínico, tendo-se verificado o óbito ao fim de 20 dias de internamento; o dte. 7, também com inibidores do FVIII, foi tratado com complexo protrombínico, durante 5 dias, tendo-se verificado melhora clínica durante o internamento. O óbito ocorreu por complicações infecciosas, relacionadas com a infecção pelo VIH. O dte. 3 também com inibidores do FVIII, foi tratado com êxito com FVIII em altas doses (Fig.1).

O tempo de internamento variou de 10 a 20 dias (média=11,3 ).

Conclusão: a maioria dos doentes (71%) evoluiu favoravelmente, sem sequelas neurológicas. É de realçar a importância da instituição da terapêutica logo que há suspeita de hemorragia, de modo a evitar e/ou minimizar as sequelas neurológicas.

Os exames de imagem-TAC CE e/ou RMN, devem ser efectuados, logo que possível, para determinar a extensão e localização da hemorragia.

## Referências

- 1 – Pinto-Tezanos M, Fernandez J, Zirulnik J, Prez-Bianco R: Central nervous system hemorrhages in hemophilic patients: Analysis of 101 episodes. Presented at the XV WFH Congress, Stockholm, Sweden, 1983
- 2 – Bray GL, Luban NL: Hemophilia presenting with intracranial hemorrhage: An approach to the infant with intracranial bleeding and coagulopathy. Am J Dis Child 141:1215-1217, 1987
- 3 – Eyster ME, Gill FM, Blatt PM. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. Blood, 51:1179-1188, 1978
- 4 – Martinowitz U, heim M, Tadmor R. Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. Neurosurgery, 18:538-541,1986

Agradecimentos – Ao Serviço 2-Medicina, pelo apoio no internamento dos doentes.