DISFIBRINOGENEMIAS HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS A TROMBOFILIAS

Daniel Guida Alves da Silva
Frederico Fontana de Moraes
Clara e Silva Modesto

Discente – Universidade José do Rosário Velano, Alfenas, MG.

Palavras-chave: Disfibrinogenemia Hereditária; Trombofilia; Fibrinogênio Disfuncional.

DOI: 10.59290/978-65-6029-240-6.12

INTRODUÇÃO

Embora classicamente associadas a distúrbios hemorrágicos, as disfibrinogenemias hereditárias representam uma categoria única entre as trombofilias congênitas, por apresentarem risco aumentado de trombose em parcela significativa dos indivíduos afetados. Estima-se que até 25% dos pacientes com disfibrinogenemia apresentam eventos trombóticos venosos ou arteriais ao longo da vida (SIMURDA, *et al*., 2021). Tais manifestações paradoxais resultam de anomalias estruturais na molécula de fibrinogênio, as quais interferem em sua interação com a trombina, fator XIII, plaquetas e proteínas da fibrinólise. Essas alterações comprometem não apenas a formação da fibrina, mas também a organização tridimensional e a resistência do coágulo à degradação. Assim, as disfibrinogenemias integram um subtipo de trombofilias qualitativas, em que o fator pró-coagulante está presente em níveis quantitativos normais, mas funcionalmente alterado.

FISIOPATOLOGIA

As mutações mais frequentemente associadas à disfibrinogenemia com fenótipo trombótico ocorrem na cadeia γ do fibrinogênio, especialmente nas regiões D e D-D, que são cruciais para a polimerização lateral das protofibrilas. Essas alterações podem levar à formação de coágulos mais densos, com menor porosidade e resistência aumentada à fibrinólise (ASSELTA, *et al*., 2006; CASINI, *et al*., 2020). Além disso, a presença de resíduos hidrofóbicos expostos ou alterações na carga elétrica da molécula pode favorecer a agregação desordenada de fibrina, promovendo trombogenicidade. Outro mecanismo relevante é a diminuição da liberação de fragmentos fibrinopeptídicos A e B, que reduz o feedback inibitório sobre a trombina, prolongando sua atividade e aumentando a geração de fibrina. A ativação do fator XIII em ambiente pró-trombótico, associada à presença de fibrinogênio resistente à degradação, favorece a formação de trombos persistentes e potencialmente embolizáveis (NEERMAN-ARBEZ, *et al*., 2011).

SINAIS E SINTOMAS

Apesar da baixa prevalência populacional, as manifestações trombóticas das disfibrinogenemias são clinicamente relevantes. A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são as apresentações mais comuns, podendo ocorrer de forma espontânea, em idades precoces ou na ausência de fatores de risco evidentes (MUMFORD, *et al*., 2014). Tromboses arteriais, embora menos frequentes, já foram descritas, especialmente em associação a mutações específicas, como a γ-Arg275Cys. Casos de trombose de cateter, trombose esplênica, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio têm sido relatados, ampliando o espectro clínico dessas coagulopatias com comportamento pró-coagulante (CASINI, *et al.*, 2020). A sobreposição com outras condições trombogênicas, como uso de anticoncepcionais, estados gestacionais ou mutações pró-trombóticas, como o fator V Leiden, pode exacerbar o risco clínico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de disfibrinogenemia com fenótipo trombótico é frequentemente negligenciado, sobretudo porque os testes de triagem para trombofilia (como antitrombina, proteína C, proteína S, fator V Leiden e mutação da protrombina) costumam estar normais. A pista diagnóstica mais valiosa é a discrepância entre os níveis funcionais e antigênicos de fibrinogênio. Tipicamente, a dosagem funcional (método de Clauss) está reduzida, enquanto o nível imunológico permanece normal ou discretamente alterado (DE MOERLOOSE; NEERMAN-ARBEZ, 2011). O tempo de trombina prolongado e o tempo de reptilase alterado também são indicativos. A confirmação diagnóstica requer sequenciamento dos genes FGA, FGB e FGG. Técnicas de viscoelasticidade, como o tromboelastograma, podem revelar um perfil coagulante com formação acelerada de coágulo e resistência à lise, sustentando o risco trombótico.

TRATAMENTO

O manejo de pacientes com disfibrinogenemia pró-trombótica exige cuidadosa estratificação de risco. Pacientes com eventos trombóticos prévios devem ser avaliados para anticoagulação prolongada, com preferência inicial por heparina de baixo peso molecular, seguida de antagonistas da vitamina K ou anticoagulantes orais diretos (DOACs), desde que bem monitorados (MUMFORD, *et al*., 2014). A profilaxia em situações de risco elevado, como cirurgias, gestação ou uso de contraceptivos hormonais, é fortemente recomendada, mesmo na ausência de eventos prévios. A utilização de crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio, tradicionalmente indicada em contextos hemorrágicos, deve ser cautelosa nesses pacientes, pois pode aumentar o risco de trombose caso o fibrinogênio disfuncional persista circulante. Em contextos obstétricos, a monitorização regular dos níveis funcionais de fibrinogênio e a anticoagulação profilática têm se mostrado eficazes na prevenção de complicações. Recomenda-se ainda a investigação familiar para identificação de casos assintomáticos com risco potencial.

CONCLUSÃO

As disfibrinogenemias hereditárias representam uma ponte conceitual entre coagulopatias hemorrágicas e trombofilias, desafiando a visão clássica sobre os distúrbios do fibrinogênio. A presença de fibrinogênio funcionalmente anômalo pode predispor à trombose por mecanismos multifatoriais, tornando seu reconhecimento essencial na avaliação de pacientes com eventos trombóticos inexplicados. O diagnóstico exige uma abordagem laboratorial sofisticada, e o tratamento deve considerar o delicado equilíbrio entre os riscos hemorrágicos e trombóticos. Estudos adicionais são necessários para definir diretrizes específicas de manejo em subgrupos genéticos e clínicos diversos.

REFERÊNCIAS

ASSELTA, R. *et al*. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 4, n. 10, p. 2115-2129, 2006.

CASINI, A. *et al*. Fibrinogen disorders: an update. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, v. 46, n. 4, p. 366-374, 2020.

DE MOERLOOSE, P.; NEERMAN-ARBEZ, M. Congenital fibrinogen disorders. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, v. 37, n. 6, p. 607-614, 2011.

SIMURDA, T. *et al*. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. Diagnostics (Basel, Switzerland), v. 11, n. 11, 2021.

MUMFORD, A. D. *et al*. Guidelines on the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. British Journal of Haematology, v. 167, n. 3, p. 304-326, 2014.