

## Deficiencia combinada de factores V y VII

Olivera-Morán O<sup>1</sup>, Sánchez-Balart AA<sup>1</sup>, Ramos-Díaz D<sup>1</sup>, Castillo-Gonzales D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Amalia Simoni, Camagüey; <sup>2</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Email: [deisysa@enet.cu](mailto:deisysa@enet.cu)

1

### RESUMEN

La deficiencia combinada de los factores V y VII de la coagulación, es una enfermedad hemorrágica rara, provocada por la disminución o ausencia de esos dos factores en el organismo. Esta deficiencia combinada es completamente diferente al déficit aislado del factor V y VII cuya incidencia es de un caso por cada millón de habitantes y de uno por cada trescientos mil respectivamente. No se ha descrito anteriormente el déficit combinado de estos factores por lo que su incidencia no ha sido determinada. Debido a este defecto la reacción de coagulación no ocurre eficientemente afectándose la formación del coágulo sanguíneo. A continuación, se presenta el caso de una gestante de 27 años de edad con antecedentes de Céfalo-hematoma posterior al nacimiento con hemorragia vaginal severa que fue tributaria de requerimientos transfusionales. En la vida adulta con historia de lesiones purpúrico-hemorrágicas en piel en forma de petequias y equimosis de varios años de evolución motivo por el cuál fue sometida a varios estudios paraclínicos que concluyen en deficiencia combinada de los factores V y VII.

**Palabras clave:** deficiencia, factores de la coagulación, hereditaria.

### INTRODUCCIÓN

Los desórdenes congénitos de los factores de coagulación a pesar de ser trastornos poco frecuentes, han recibido considerable atención en años recientes. Las primeras alteraciones de estos factores fueron reportadas hace más de 60 años cuando Quick identificó la carencia de protrombina en 1947, recogiendo ya en la actualidad más de 16 tipos de deficiencias tanto aisladas como combinadas. La deficiencia aislada del factor V de la coagulación, así como la deficiencia del factor VII, constituyen trastornos de la coagulación poco comunes. Ambas

entidades comparten varias características en común ya que son alteraciones autosómicas recesivas que afectan tanto a varones como a mujeres con mayor presentación en poblaciones donde los matrimonios entre familiares cercanos son frecuentes. Presentan además diferentes manifestaciones clínicas con gran variabilidad en cuanto a intensidad de expresión, dentro de las cuales están el sangrado mucocutáneo, hematomas y hemorragia uterina anormal. En ocasiones pueden tener un curso fatal con altos requerimientos de soporte transfusional, por lo cual es necesario sospechar y hacer un adecuado abordaje diagnóstico. Los dos tipos de deficiencia también pueden presentarse de forma adquirida, siendo esta última presentación más común y se origina en ocasiones debido a la producción de anticuerpos que se unen al factor en cuestión, los cuales promueven su degradación o bloquean su actividad, así como secundario a determinadas enfermedades y fármacos.<sup>1</sup> A diferencia de lo que ocurre en la deficiencia combinada de los factores V y VIII, la asociación del déficit de V y VII nunca ha sido descrito en la literatura por lo que se desconocen las características de este trastorno hemorrágeno. Se presenta el caso de una paciente quien luego de múltiples estudios se confirma la deficiencia combinada de los factores V y VII de la coagulación. Los datos tomados de la historia clínica y la descripción del caso, fueron aprobados por el comité de ética de la institución.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 27 años, gestante de 15.3 semanas, procedente de Camagüey con antecedentes de epistaxis anterior recurrente desde la infancia. Entre sus antecedentes ginecobstétricos tenía: una gestación anterior la cual se implantó de forma ectópica en la trompa de Eustaquio derecha por lo que tuvo que ser intervenida quirúrgicamente practicándosele una salpingectomía del mismo lado tras la cual presentó sangrado importante que requirió la administración de hemoderivados. La paciente es consultada por lesiones purpúricas-hemorrágicas de aparición espontánea. Al interrogarla en forma dirigida la madre refirió que la paciente al momento del nacimiento presentó céfalo-hematoma y sangrado vaginal profuso por lo cual fue necesario transfundir glóbulos rojos. Además, refirió que algunos de sus familiares presentaban episodios de sangrado mucocutáneo sin una causa clara, recogiendo también en la familia antecedentes de consanguinidad. Sus signos vitales iniciales fueron una presión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 93 pulsaciones por minuto, afebril y frecuencia respiratoria de

20/min. En el examen físico llamaba la atención la presencia de múltiples lesiones purpúricas-hemorrágicas en forma de petequias y equimosis localizadas en miembros superiores e inferiores encontrándose la mayor cantidad en estos últimos. El resto de la exploración física estaba dentro de la normalidad. En el contexto de los antecedentes de la paciente se decide solicitar pruebas diagnósticas para estudio y evaluación de posibles alteraciones que explicaran el cuadro clínico (tabla).

**Tabla.** Estudios complementarios realizados

Prueba	Resultado
Hemograma	Leucocitos: $9.8 \times 10^9/L$ ; Hb: 12,6 g/dL; Hto: 38 %; VCM: 86 fL; HCM: 29 pg; CHCM: 33 g/dL; RDW: 12,1 %; Reticulocitos: $8 \times 10^3$
Coagulograma	Prueba del lazo: negativa; TC: 7.30 min; TS: 1 min; Recuento plaquetario: $230 \times 10^9/L$ ; Retracción del coágulo: retráctil; TP:(control:14 s paciente: 20 s); TTPa:(control: 30.8 s, paciente: 29.2 s); INR: 0.94
Aminotransferasas	ASAT: 16 U/L; ALAT: 20 U/L
Bilirrubina	Bilirrubina total: 14 mmol/L; directa: 5 mmol/L , indirecta:9 mmol/L
Proteínas	Proteínas totales: 66 g/L; Albúmina sérica: 41 g/L
Cuantificación de Factores	II: 99.1 %; VII: 44.4 %; V: 45.9 %; X: 200.0 %

Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; TC: tiempo de coagulación; TS: tiempo de sangramiento; TP: tiempo de protrombina, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada, INR: razón normalizada internacional, ASAT: Aspartato amino-transferasa, ALAT: Aspartato alanino-transferasa.

Las pruebas iniciales no mostraron anemia ni alteraciones cuantitativas plaquetarias; el coagulograma arrojó un tiempo de protrombina (TP) anormalmente prolongado, mientras que los

estudios ecográficos y las pruebas de función hepática estaban normales. Desde la consulta inicial en el servicio, se sospechó deficiencia de factores de la coagulación, teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y la prolongación del TP. Por este motivo se solicitaron estudios de actividad de factores II; V; VII y X en el Instituto de Hematología e Inmunología.

Durante su estancia hospitalaria la paciente permaneció estable, sin evidencia de sangrado mayor y sin cambios significativos en los paraclínicos de control. Se recibió reporte de los factores de coagulación: factor II: 99.1 % (normal), factor V: 45.9 % (disminuido, valor de referencia 50-150 %); factor VII: 44.4 % (disminuido, valor de referencia 50-150 %); factor X: 200.0 % (elevado, valor de referencia 50-150 %).

Con los resultados de estos estudios se confirmó el diagnóstico de deficiencia combinada leve de los factores V y VII. Posteriormente atendiendo a la estabilidad de los bioparámetros y la adecuada hemodinámica se decidió dar alta hospitalaria y se programó para seguimiento por el servicio de hematología.

## DISCUSIÓN

La deficiencia del factor V fue descrita por primera vez en 1943 y su epidemiología se estima sea de 1/1 000 000 de habitantes. Afecta por igual a hombres y a mujeres de todas las edades y se han descrito en la literatura más de 150 casos. Su clasificación se divide en deficiencias congénitas y adquiridas. Dentro de las congénitas han sido descritas más de 100 mutaciones etiológicas de esta entidad. En cuanto a las adquiridas la causa más frecuente es la producción de inhibidores, anticuerpos, que se unen al factor V, promueven su degradación y bloquean su actividad. Otras causas son: cirugías, transfusión de hemoderivados, neoplasias, enfermedades hepáticas, autoinmunes y tratamiento con betalactámicos o aminoglucósidos.<sup>2</sup>

Este trastorno puede ser totalmente asintomático y pasar desapercibido durante toda la vida, sin embargo, hay otro espectro en el que puede ser mortal, con presencia de sangrado a nivel del sistema nervioso central, principalmente de forma perinatal. El tratamiento se basa en la administración de plasma fresco congelado y de unidades de plaquetas. En el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, frecuente en mujeres con la enfermedad, se recomienda

la utilización de antifibrinolíticos, terapia hormonal tipo anticonceptivos orales o mediante dispositivos intrauterinos.<sup>3</sup>

Sobre el déficit del factor VII se han reportado hasta la fecha cerca de 120 casos. Comparte modo de herencia, clasificación y cuadro clínico similar al déficit de factor V. Para el manejo se utiliza plasma o concentrados del complejo protrombínico, pues algunos de ellos contienen factor VII.<sup>4</sup>

Las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación pueden ser encontradas en diferentes combinaciones hecho el cual constituye un fenómeno mucho más raro y totalmente diferente al déficit aislado de cada una de las citadas proteínas. Han sido descritas alrededor de 16 combinaciones distintas de deficiencias congénitas de dos o más factores de la coagulación. Estos pacientes se caracterizan por presentar clínica hemorrágica de moderada a severa en función de los niveles de los factores afectados, aunque algunos casos cursan asintomáticos con alteraciones analíticas detectadas fortuitamente.<sup>5</sup>

La combinación en particular del déficit de los factores de la coagulación V y VII no ha sido recogida anteriormente por lo que los conocimientos acerca de su patrón hereditario, severidad de manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento, entre otros parámetros fundamentales para su adecuado manejo no están bien determinados lo que nos motivó a compartir el presente caso.

El déficit combinado de factores V y VII es una coagulopatía poco frecuente. El diagnóstico de sospecha se basa en pruebas básicas de la coagulación alteradas (TP superior a la normalidad). Es fundamental para confirmarlo realizar un estudio de coagulación con dosificación de factores (II; V; VII y X). Así como un estudio familiar lo más amplio posible. Es importante haber descartado causas secundarias para lograr diferenciar casos congénitos y adquiridos; en estos últimos, los generados por inhibidores requieren la medición de títulos de anticuerpos, estudio no disponible en nuestro país por lo que no fue realizado en el presente caso.

El diagnóstico se realizará por la existencia de déficit factoriales concretos (V y VII) sin que se detecte la presencia de un inhibidor circulante. La patogenia de esta alteración no se conoce actualmente.

Entendemos que el seguimiento y control de esta patología debe basarse en controles serológicos, vacunación de la hepatitis B, si es negativa, así como controles postransfusionales para detectar una seroconversión. Además, estudios de sangre periférica y ferritina seriados, para evidenciar precozmente la existencia de ferropenia secundarias a microhemorragias e instaurar el tratamiento adecuado. Las pruebas de la coagulación y clasificación de anticuerpo postransfusionales, con el fin de detectarlos de forma precoz; si la hubiese son también importante.

Los suplementos orales de hierro y ácido fólico después de las hemorragias, el control de las hipermenorreas y los antifibrinolíticos en los episodios hemorrágicos menores juegan un papel fundamental en el manejo. La evolución a largo plazo de esta entidad parece ser buena como en otros déficits factoriales combinados descritos anteriormente, con un seguimiento adecuado y un control precoz del sangrado.

## **CONCLUSIONES**

La deficiencia combinada de los factores V y VII es una entidad poco común cuyo desenlace puede incluir un cuadro hemorrágico grave potencialmente mortal, por lo cual es importante sospechar esta entidad en pacientes que presentan episodios de sangrado. Otro factor a tener en cuenta es el antecedente familiar de síndrome hemorrágico y casos de consanguinidad en los predecesores. Estos pacientes presentan como hallazgo cardinal la prolongación de los tiempos de protrombina por encima de los valores normales. De acuerdo a lo anterior, es necesario tener un elevado índice de sospecha para acercarse al diagnóstico donde la historia clínica y la evaluación sistemática se convierten en herramientas cruciales.

## **RECOMENDACIONES**

Profundizar el estudio del presente caso y sus familiares con el objetivo de identificar aspectos no bien definidos que contribuirían positivamente en el diagnóstico, manejo y por tanto mejor calidad y esperanza de vida de futuros afectados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chemaou A, Ayachi M, Benjelloun O, Zineddine A. Menorrhagia due to congenital factor V deficiency in an adolescent. *Blood*.2013;20(1):33-6.
2. Dario Aguirre H, Felipe Posada A, Enrique Aponte J. Deficiencia congénita del factor V. *Cesmed*. 2014;28(2):247-52.
3. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology Basic Principles and Practice*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier;2013.
4. Benlakhhal F, Mura T, Schved JF. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII deficient patients. *Oxford J*. 2011;9(1):1149-70.
5. Thalji N, Camire RM. Parahemophilia: New insights into factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Sep;39(6):607-12. doi: 10.1055/s-0033-1349224.

