

Deficiencia Congénita De Factor Vii: Reporte De Caso Y Revisión De Literatura

Congenital Factor Vii Deficiency: Case Report and Literature Review

Tito Livio Moreno¹ and Diana Ramírez Rivera^{2*}

Fecha de recepción: June 11, 2021, **Fecha de aceptación:** June 25, 2021, **Fecha de publicación:** June 02, 2021

- 1 Médico Residente de Pediatría, Médico Subespecialista en Oncología Pediátrica, Honduras
- 2 Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), San Pedro Sula, Honduras

Resumen

La deficiencia de Factor VII es un trastorno congénito poco frecuente, causado por la deficiencia del factor de coagulación VII dependiente de vitamina K, caracterizado por niveles reducidos o ausentes de este factor que resulta en diátesis hemorrágica de gravedad variable. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva y la consanguinidad familiar es frecuente. Es una entidad rara por lo que describimos el primer caso diagnosticado en Honduras de paciente femenina que a los 5 días de vida debuta con hemorragias severas en quien se constató la deficiencia de Factor VII. Paciente se encuentra con terapia sustitutiva a largo plazo con Factor VII recombinante con lo que no ha presentado hemorragias nuevamente. Para la revisión del tema las referencias se identificaron mediante la búsqueda en las bases de datos: Embase y PubMed. Se incluyeron artículos en inglés publicados en los últimos 15 años. En la redacción del documento se usaron 19 artículos relevantes, incluyéndose artículos de revisión y artículos originales.

Palabras clave: Trastornos de la coagulación sanguínea, Deficiencia de factor VII; Hemorragia

*Correspondencia:

Diana Ramírez Rivera

✉ dianaramirezaxs1@gmail.com

Abstract

Factor VII deficiency is a rare congenital disorder, caused by vitamin k dependent clotting factor VII deficiency, characterized by reduced or absent levels of this factor that results in bleeding diathesis of variable severity. The disease is transmitted in an autosomal recessive manner and family consanguinity is common. It is a rare entity, which is why we describe the first case diagnosed in Honduras of a female patient who presented with severe bleeding at 5 days of age in whom Factor VII deficiency was confirmed. Patient is on long-term replacement therapy with recombinant Factor VII, and she hasn't had new bleeding episodes. To review the topic, the references were identified by searching the databases: Embase and PubMed. Articles in English published in the last 15 years were included. In the writing of the document, 19 relevant articles were used, including review articles and original articles.

Keywords: Blood Coagulation Disorders; Factor VII Deficiency; Hemorrhage

Introducción

El factor VII también conocido como proconvertina es un factor del sistema de coagulación humano. Es una proteína dependiente de vitamina K que se sintetiza exclusivamente por el hígado. El Factor VII es el único factor de coagulación que tiene una pequeña proporción (1%-3%) de forma activada circulante libre (Factor VIIa) en ausencia de activación de la coagulación [1].

La deficiencia de Factor VII hereditario es la más común de los trastornos hemorrágicos autosómicos recesivos raros. La mayoría de los pacientes experimentan un cuadro clínico leve, hemorragias mucocutáneas que imita un trastorno plaquetario [2,3]. Es poco probable que se produzca hemorragia con niveles de actividad del Factor VII > 10%, pero algunos pacientes con niveles indetectables son asintomáticos.

Los síntomas más comunes son sangrado excesivo después de procedimientos invasivos; sangrado menstrual abundante; y hemorragia del tracto mucoso, articular y muscular. La hemorragia intracraneal, que se informó que es frecuente y grave después del nacimiento en una serie de pacientes con deficiencia de Factor VII, fue rara en las cohortes iraníes, italianas y estadounidenses; la incidencia global de hemorragia intracraneal es de aproximadamente el 20%. Por otro lado, hasta un tercio de las personas con una deficiencia de Factor VII son asintomáticas y se diagnostican principalmente durante los estudios familiares o después del cribado hemostático para cirugía [3]. La deficiencia congénita de Factor VII es una entidad rara de cuyo manejo se tiene poca experiencia y escasa literatura a nivel mundial; describimos el primer caso documentado en Honduras de paciente femenina quien a los 5 días de vida presenta hemorragias severas, se realizó cuantificación de Factor VII encontrando una deficiencia severa <1%.

Método

Para la revisión de literatura se realizó una búsqueda avanzada con los términos DeCS: Blood Coagulation Disorders; Factor VII Deficiency; Hemorrhage, utilizando los motores de búsqueda Embase y PubMed, seleccionando entre artículos originales, reportes-series de casos y revisiones de la literatura; seleccionando los más relevantes para la elaboración del manuscrito. Se incluyeron artículos en inglés publicados en los últimos 15 años.

Las debilidades de este tipo de revisiones consisten en que no hay normas sobre cómo obtener los datos primarios y cómo integrar los resultados; lo que prima es el criterio subjetivo del autor lo que lo hace muy susceptible a inexactitudes y sesgos.

Caso Clínico

Paciente femenina de 5 meses de edad, acude a los 5 días de vida a la emergencia de Pediatría del Instituto Hondureño de Seguridad Social en San Pedro Sula, Honduras con historia de sangrado transvaginal, convulsiones y palidez.

Madre de 31 años, primigesta, Tipo y Rh O +, cuyos padres (abuelos de la paciente) son primos en segundo grado de consanguinidad. Embarazo sin complicaciones, con antecedente de equimosis al mínimo trauma desde la infancia sin estudio hematológico previo. Niega otros antecedentes patológicos. Padre de 33 años, Tipo y Rh O +, 2 hijas de matrimonio previo sanas, abuela paterna con diabetes mellitus tipo 2. Paciente nació a las 41.5 semanas de gestación por fecha de última menstruación, vía cesárea por inducción fallida, peso 3085 gramos, talla 49 centímetros, perímetro cefálico 35 centímetros, APGAR 8 y 9 al primer y quinto minuto. Recibió vacunación hepatitis B y Bacilo de Calmette-Guerin además de profilaxis con vitamina K. Egresó junto a la madre al tercer día de vida sin complicaciones.

En la evaluación inicial con pruebas de laboratorio se encuentra Hemoglobina 4.2 g/dl, glóbulos blancos 16.8 X 10³/uL, plaquetas 200,000 10³/uL, Tiempo de Protrombina e INR (índice internacional normalizado) indefinidos y Tiempo Parcial de Tromboplastina 29.4 segundos (valor de referencia 29.5-42.2 segundos). Electrolitos, pruebas de función hepática y renal normales. Se realizó Tomografía Axial Computarizada Cerebral encontrando hemorragia a nivel de cuarto ventrículo con hidrocefalia leve (Figura 1). Se inició vitamina K 5 mg (miligramos) intravenosos cada día sin mejoría de los tiempos de coagulación a las 48 horas. Se agregó al manejo transfusión de plasma fresco congelado a 10 mililitros por kilogramo cada 12 horas, posteriormente con mejoría parcial del Tiempo de Protrombina 34.3 segundos (10.7-14.1) e INR 2.84 segundos. Se solicitó cuantificación de factores dependientes de vitamina K (II, V, VII, y X) los cuales no se realizan en el país por lo que fueron enviados a Estados Unidos y el resultado fue recibido aproximadamente 1 mes después. A los 23 días de vida presentó sangrado en restos

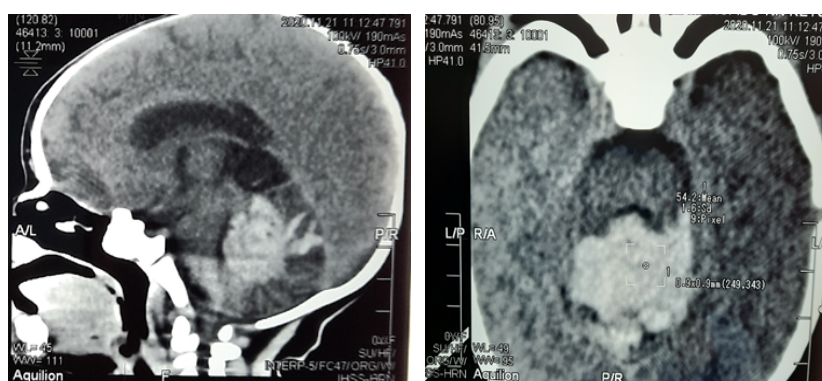


Figura 1 Tomografía Axial Computarizada Cerebral del primer episodio de sangrado en SNC. Hemorragia a nivel de cuarto ventrículo con hidrocefalia leve.

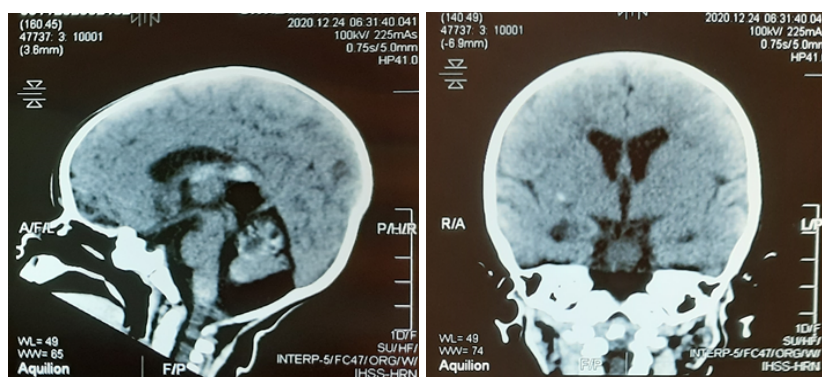


Figura 2 Tomografía Axial Computarizada Cerebral del segundo episodio de sangrado en SNC. Hemorragia intraventricular con hidrocefalia secundaria

Tabla 1. Resultado de cuantificación de factores dependientes de vitamina K en la paciente.

FACTOR	RESULTADO (%)	VALOR DE REFERENCIA (%)
II	78	70-150
V	66	65-150
VII	<1	60-150
X	94	70-150

Tabla 2. Clasificación de la severidad para Deficiencia de Factor VII.

Tipo de severidad	Fenotipo clínico
Grave	Hemorragia en Sistema Nervioso Central y/o hemorragia gastrointestinal y/o hemartrosis con o sin otros síntomas de sangrado.
Moderada	> 3 hemorragias en otros sitios sin incluir las de la categoría grave.
Leve	1-2 hemorragias en otros sitios sin incluir las de la categoría grave.

muñón umbilical, hemoglobina 13.1 g/dl, Tiempo de Protrombina e INR indefinidos manejada con plasma y vitamina K. A los 40 días de vida nuevamente acudió con convulsiones y palidez hemoglobina 7.7 g/dl TP e INR indefinidos. Se realizó Tomografía Axial Computarizada Cerebral en la que se observa hemorragia cerebral (Figura 2).

Finalmente se recibieron resultados de cuantificación de factores dependientes de vitamina K encontrando deficiencia severa de Factor VII (Tabla 1). Se inició la administración de factor VII recombinante a dosis 30 mcg/kg/dosis cada 6 horas por 1 semana y luego 3 veces por semana profiláctico.

Discusión

El factor VII es una glicoproteína dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado y circula en la sangre como un zimógeno inactivo [4].

La deficiencia de Factor VII es un trastorno hemorrágico hereditario poco frecuente, causado por la disminución o ausencia de este factor de la coagulación [5]. Fue descrita por primera vez en 1951 por Alexander por lo que en honor a su nombre también es conocida como Enfermedad de Alexander [6].

Con una prevalencia estimada de 1: 500,000, puede ser más frecuente en partes del mundo donde la consanguinidad es más común tal como el caso de la paciente presentada cuyos abuelos paternos son primos [7]. La Encuesta Global Anual de

la Federación Mundial de Hemofilia de 2010, que comprende datos de 106 países, informó un total de 4,938 personas con deficiencia de Factor VII [8]. Se cuenta con limitada literatura y experiencia sobre esta enfermedad debido a la escasez de casos, presentamos a paciente femenina de 5 meses que debuta a los 5 días de vida con hemorragia cerebral y transvaginal con abuelos maternos consanguíneos.

La enfermedad está causada por mutaciones en el gen F7 ubicado en el cromosoma 13q34 [9]. Las mutaciones en este gen resultan en un Factor VII estructuralmente anormal con secreción disminuida o función reducida. La herencia es autosómica recesiva pero la penetrancia es variable [10]. En el caso de la paciente se realizó cuantificación de factor VII materno en 70% (referencia 60-150%), aunque la madre no tiene deficiencia; ambos padres deben ser portadores de la mutación para tener una hija con la deficiencia manifiesta.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, desde asintomáticas hasta hemorragias graves y potencialmente mortales. Existe una mala correlación entre el nivel de Factor VII y el fenotipo hemorrágico. Ocasionalmente, un heterocigoto puede tener una hemorragia significativa y un homocigoto o un heterocigoto compuesto con deficiencia severa puede ser asintomático [11]. Debido a la falta de correlación entre el nivel de Factor VII y el fenotipo hemorrágico, se han desarrollado clasificaciones clínicas de gravedad. La hemorragia gastrointestinal, del sistema nervioso central, muscular y articular definen un fenotipo grave (Tabla 2) [12]. Entre el 10-15% de los

pacientes con deficiencia de Factor VII tienen hemorragia grave [13]. Sintomatología similar al caso que presentamos, paciente con fenotipo grave y Factor VII <1% que debuta con hemorragia cerebral en 2 ocasiones en los primeros 40 días de vida cuando aún no había podido establecerse el diagnóstico.

El Factor VII normal es parte del complejo iniciador de la vía de coagulación extrínseca; por tanto, su deficiencia es el único trastorno hemorrágico congénito caracterizado por un tiempo de protrombina prolongado [14]. El diagnóstico es sencillo y se basa en un tiempo de protrombina y/o INR prolongado y un nivel bajo de Factor VII. El tiempo de tromboplastina parcial es normal, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con hemofilia en donde se encuentra prolongado [15]. En este caso los estudios de laboratorio concuerdan con lo reportado en la literatura.

El tratamiento se basa en la aplicación intravenosa de Factor VII recombinante activado, sirve eficazmente como una terapia de reemplazo de factor específico para iniciar la generación de trombina en el sitio de la lesión [16]. Tiene una vida media corta de aproximadamente 3 horas [17]. El rango de dosis recomendado de Factor VII recombinante activado en adultos y niños es de 15-30 µg/kg, administrado cada 4-6 horas hasta que se logre la hemostasia, con dosis y frecuencia adaptadas a cada individuo [18]. Los pacientes que desarrollan hemorragias graves o potencialmente mortal requieren una terapia de reemplazo de Factor VII agresiva y/o profilaxis a largo plazo a dosis promedio de Factor VII recombinante activado a 30 µg/kg administrada tres veces por semana [19].

Actualmente la paciente con 6 meses de edad recibiendo Factor VII recombinante activado profiláctico 2 veces por semana, lamentablemente presenta tercer hemorragia cerebral por dificultades en la canalización de vía periférica que demoraron la aplicación de Factor VII por una semana. Se colocó catéter puerto de larga permanencia (Port-a-Cath) el cual es un dispositivo de acceso venoso implantado que se coloca bajo la piel a través del cual se administran medicamentos a través del puerto usando un tipo de aguja especial.

En conclusión presentamos un caso de deficiencia congénita de Factor VII con fenotipo grave en quien se logra instaurar la sospecha diagnóstica confirmada por pruebas de laboratorio. Esta es una enfermedad infrecuente con consecuencias graves y fatales sino se diagnostica a tiempo, la aplicación del Factor VII recombinante activado es el único tratamiento disponible y ha sido exitoso en esta paciente, sin embargo constituye un tratamiento costoso que deberá recibir de por vida. Esta publicación anecdótica constituye una importante herramienta de enseñanza al describir eventos centinela de sangrados que deben alertar al médico a sospechar esta patología en situaciones similares, ya que el diagnóstico e inicio de tratamiento o profilaxis cambia el curso de la historia natural de la enfermedad y disminuye las complicaciones. Los pacientes que reciben tratamiento oportuno tienen control de sus síntomas y buena calidad de vida al reducir el riesgo de secuelas permanentes, discapacidad o desenlaces fatales por sangrados.

Contribuciones

Todos los autores participaron de manera similar en la preparación de este artículo, aprobando su versión final.

Referencias

1. Kaczor D, Sevenet P-O, Depasse F (2017) Factor VII Deficiency: From basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost* 23: 703-710.
2. Dolce A, Di Minno MN, Mariani G. (2013) Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited Factor VII deficiency. *Thromb* 109: 1051-1059.
3. Peyvandi F, Duga S, Mannucci PM (2004) Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 104: 1243-1253.
4. Abdul-Mahdi A, Kadhum A, Khudair AA (2020) Congenital factor VII deficiency in Iraqi children (Single Centre Experience). *Pak J Med Sci* 36: 177-181.
5. Robinson KS (2019) An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci* 58: 569-571.
6. Noryati AA, Hamidah A, Faraizah AK, Rohana J, Zarina L, et al. (2004) Congenital factor VII deficiency: A case report *Malays J Pathol* 26: 65-67.
7. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Saxena R, Tyagi S, Seth T (2019) Factor VII deficiency-An enigma; clinicohematological profile in 12 cases. *Hematology* 24: 97-102.
8. WFH (2010) World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2010. 2010 WFH Global Survey Report.
9. Dufke A, Hubner CA, Sirb H, Najm J, Hackmann K, et al. (2015) Large deletions play a minor but essential role in congenital coagulation factor VII and X deficiencies. *Hamostaseologie* 1: 36-42.
10. Batorova A, Peyvandi F, Bolton-Maggs P, De Moerloose P (2012) Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 4: 148-153.
11. Mariani G, Napolitano M, Siragusa S (2007) Factor VII Deficiency: Clinical phenotype, genotype and therapy. *J Clin* 28: 38.
12. Mariani G, Herrmann F, Dolce A, Batorova A, Etro D, et al. (2005) Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency *Thromb Haemost* 93: 481-487.
13. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, et al. (2012) Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 10: 615-621.
14. Lapecorella M, Mariani G (2008) Factor VII deficiency: Defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 14: 1170-1175.
15. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, et al. (2009) Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 15: 267-280.
16. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J (2006) Congenital factor VII deficiency: Therapy with recombinant activated factor VII-A critical appraisal. *Haemophilia* 12: 19-27.
17. Klitgaard T, Nielsen TG (2008) Overview of the human pharmacokinetics of recombinant activated factor VII *Br J Clin Pharmacol* 65: 3-11.
18. NovoSeven (2021) Summary of product characteristics. NovoSeven.
19. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved J, Auerswald G, et al. (2013) Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: Indications, efficacy and safety. Results from the seven treatment evaluation registry (STER). *Haematologica* 98: 538-544.