

J.R. García Fernández\*, A. Romero Aguilar\*, F. Moreno Madrid, P. de Diego Fernández, M. Sánchez Forte

*An Esp Pediatr* 1999;50:393-396.

### Introducción

Las deficiencias hereditarias combinadas de factores de la coagulación, también descritas como *Familial multiple coagulation factor deficiencies* (FMFD), se clasifican en dos tipos en función de su causa genética:

- Deficiencias coincidentes, en las cuales cada deficiencia está asociada a un defecto genético,
- Deficiencias múltiples debidas a una única alteración genética, este último tipo se asocia a la existencia de consanguinidad.

Estos síndromes se clasifican, asimismo, en varios tipos en función de los déficits factoriales asociados (Tabla I)<sup>(1,2)</sup>. Su patogénesis, en general, es desconocida, excepción hecha del tipo III en el que se evidencia un defecto en la  $\gamma$ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores vitamina K dependientes (II, V, VII y X)<sup>(3)</sup>.

Han sido descritas un total de 16 combinaciones distintas de deficiencias congénitas de dos o más factores de la coagulación<sup>(4)</sup>. Durante el período neonatal se ha observado clínica hemorrágica atribuible a deficiencias combinadas de factores en dos casos: un caso con deficiencia combinada de factores II, VII, IX y X con sangrado espontáneo y hemorragia por el cordón umbilical<sup>(5)</sup> y otro caso con una deficiencia combinada de factores V y VIII que presentó complicaciones hemorrágicas importantes durante su primera semana de vida, sin que mejorara con el tratamiento con plasma fresco congelado (PFC)<sup>(6)</sup>.

La deficiencia combinada de factores V y VIII es una alteración muy poco frecuente. En cualquier caso se presenta con más frecuencia de lo que se pudiera explicar por la aparición simultánea de hemofilia A (déficit de F VIII) y parahemofilia (déficit de F V). Actualmente se han descrito aproximadamente 40 casos relativos a más de 30 familias<sup>(7)</sup>. La herencia es autosómica recesiva y afecta, por tanto, de igual manera a ambos sexos.

Estos pacientes se caracterizan por presentar clínica hemorrágica de moderada a severa en función de los niveles de los factores afectados, e incluso en algunos casos estar rigurosamente asintomáticos y sólo presentar alteraciones analíticas

## Deficiencias hereditarias combinadas de factores de la coagulación: Estudio familiar de dos casos de síndrome tipo I (*Familial Multiple Coagulation Factors Deficiencies type I*)

Tabla I Deficiencias combinadas hereditarias de factores de la coagulación

| Tipo | Factores deficientes |
|------|----------------------|
| -I   | - V, VIII            |
| -II  | - VIII, IX           |
| -III | - II, V, VII, X      |
| -IV  | - VII, VIII          |
| -V   | - VIII, IX, XI       |
| -VI  | - IX, XI             |

(es relativamente frecuente que se diagnostique en un estudio preoperatorio de rutina sin clínica hemorrágica previa). En general, la diátesis hemorrágica de estos enfermos es más característica de la parahemofilia; sangrado postraumático, menorragia, epistaxis y sangrado cutaneomucoso; que de la hemofilia A. La intensidad es variable en función de los niveles de factores. Las hemartrosis son muy poco frecuentes, aunque también se han descrito<sup>(1)</sup>.

Los niveles plasmáticos del factor V son habitualmente inferiores a un 20%, mientras que los niveles del factor VIII suelen ser inferiores a un 30%. Los niveles de factor V plaquetario también están disminuidos. No se han detectado variantes inmunológicas de los factores en estos casos<sup>(7)</sup>, ya que la actividad antigénica acompaña a la disminución de la actividad coagulante.

El diagnóstico diferencial debe hacerse, fundamentalmente, con la existencia de anticoagulantes circulantes (p. ej: anticoagulante lúpico), cuya existencia puede simular una deficiencia factorial múltiple.

Esta coagulopatía se atribuyó, en un principio, a una disminución de los niveles del inhibidor de la proteína C o a la herencia de dos defectos genéticos, cada uno de los cuales provocaba un déficit factorial; actualmente se describe como una enfermedad heterogénea que puede estar asociada a una disminución del factor von Willebrand<sup>(7,8)</sup>.

El tratamiento del déficit de factor VIII se realiza con concentrados de dicho factor; ya sean de origen humano sometidos a procesos de inactivación vírica, como de origen recombinante. El único tratamiento disponible para pacientes con déficit de factor V es el PFC (Tabla II). El crioprecitado no contiene factor V y no existen actualmente concentrados disponibles de fac-

Hospital General Básico de Baza (Granada). Servicio Andaluz de Salud. Servicio de pediatría. Unidad de hematología\*.  
Correspondencia: José Ramón García Fernández. Servicio de Hematología. Hospital General Básico de Baza. 18800 Baza (Granada)  
Recibido: Julio 1998  
Aceptado: Enero 1999

Tabla II Factores de la coagulación: niveles hemostáticos, vida media y hemoderivados que lo contienen

| Denominación internacional | Nombre común                   | % de nivel hemostático | Vida media biológica | Tratamiento           |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| Factor I                   | Fibrinógeno                    | 12-50                  | 3-6 días             | Plasma. Criop         |
| Factor II                  | Protrombina                    | 10-25                  | 2-5 días             | Plasma. CCP           |
| Factor V                   | Proacelerina                   | 10-30                  | 4.5-36 horas         | PFC.                  |
| Factor VII                 | Proconvertina                  | > 10                   | 2-5 horas            | Plasma. CCP. FVIII    |
| Factor VIII                | F. antihemofílico              | 30-40                  | 8-12 horas           | F VIII                |
| Factor vW                  | F. von Willebrand              | 25-50                  | 1-4 horas            | Criop. F VIII.        |
| Factor IX                  | F. Christmas                   | 15-40                  | 18-24 horas          | CCP. F IX             |
| Factor X                   | F. Stuart-Prower               | 10-40                  | 20-42 horas          | Plasma. CCP           |
| Factor XI                  | PTA                            | 23-30                  | 40-80 horas          | Plasma                |
| Factor XIII                | F. estabilizante de la fibrina | < 5                    | 12 días              | Plasma. Criop. F XIII |

Abreviaturas: Criop: crioprecipitado. CCP: concentrado de complejo protrombinico. PFC: plasma fresco congelado. F VIII: concentrado de factor VIII. F IX: concentrado de factor IX. F XIII: concentrado de factor XIII.  
Adaptado de: Vengelen-Tyler V: Technical manual, American Association of Blood Banks, 12ª edición. Bethesda. Library of congress 1996: 730.

tor V. El tratamiento con desmopresina (DDAVP) puede aumentar los niveles de factor VIII, pero no tiene ningún efecto sobre los niveles de factor V<sup>(1)</sup>, su utilidad dependerá de los niveles de los diversos factores.

La terapia profiláctica no es generalmente necesaria, excepto en los casos graves o moderados que requieren tratamiento quirúrgico.

### Observación clínica

Describimos una familia con 4 hijos, dos de ellos afectos de un déficit combinado de factores V y VIII de la coagulación. La coagulopatía se descubrió de forma casual a raíz de un estudio preoperatorio de rutina en la niña, sin que existiera historia hemorrágica familiar previa. El estudio de coagulación de los padres, los 3 abuelos estudiados, así como los 2 hermanos sanos, es normal (Fig. 1) (Tabla III). El estudio de coagulación de los hermanos afectos es el siguiente:

**Mujer:** tiempo de protrombina (TP):22”(C: 13”) actividad de protrombina: 42%. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA): 60,6” (C:38”). Fibrinógeno: 303 mg/dl. Plaquetas: 223.000/μl. Dosificación de factores: factor V: 12%; factor VIII: 6%; factores II, VII, IX, X, XI y XII normales. Anticoagulante lupico negativo.

**Varón:** TP:23,3”(C: 13”) actividad de protrombina: 38%; TTPA: 66,6” (C:38”); fibrinógeno: 328 mg/dl; plaquetas: 230000/μl; dosificación de factores: F V: 11%; F VIII: 11%; factores II, VII, IX, X, XI y XII normales; anticoagulante lupico negativo.

De los 2 casos referidos, el varón no ha presentado clínica hemorrágica importante subsidiaria de tratamiento sustitutivo. Por otra parte, la niña aunque presenta unos niveles de factores muy similares ha requerido tratamiento sustitutivo en 4 ocasiones: en una de ellas como preparación previa a cirugía de hernia abdominal y en otras 3 por problemas hemorrágicos (extracción dentaria, rotura de quiste ovárico y metrorragia). El tratamiento se ha realizado con factor VIII de alta pureza o re-

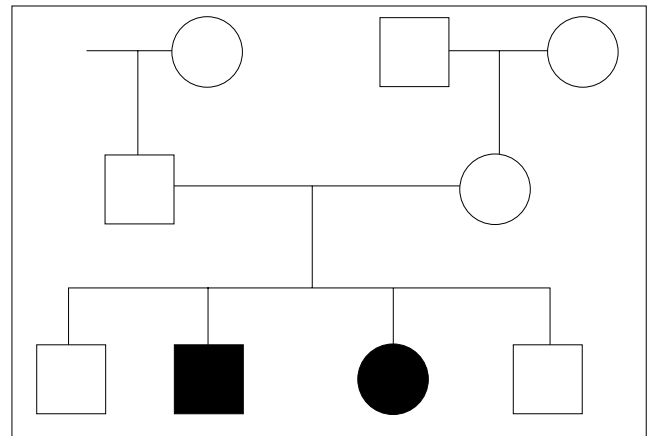


Figura 1. Estudio familiar. Se observa un patrón de herencia autosómico recesivo, en color negro los dos hermanos afectos. Los estudios de coagulación de toda la familia están descritos en la tabla III.

combinante a dosis de 20 U/kg cada 12 horas y PFC a dosis de 10 ml/kg y día durante 7 días; asociados a antifibrinolíticos (ácido épsilon amino caproico) a dosis plenas. La respuesta al tratamiento sustitutivo ha sido buena en todos los episodios sin que se evidenciara en controles posteriores la aparición de anticoagulante circulante ni seroconversión. Actualmente se encuentra asintomática con un desarrollo normal para su edad, sin ningún tipo de secuela y sin que requiera tratamiento específico.

### Discusión

El déficit combinado de factores V y VIII es una coagulopatía poco frecuente. El diagnóstico de sospecha se basa en unas pruebas de coagulación alteradas (TP y TTPA superior a la normalidad, con dosificación de fibrinógeno normal). Es fundamental para confirmarlo realizar un estudio de coagulación, con dosificación completa de factores (II, V, VII, VIII, IX, X, XI y

Tabla III Estudio familiar (pruebas de coagulación y dosificación de factores)

|                | <i>T. P.</i> | <i>ACT. P</i> | <i>TTPA</i>  | <i>F. V</i> | <i>F. VIII</i> |
|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------|
| Abuela paterna | 13,3"(C:13") | 94%           | 35" (C:38")  | 92%         | 100%           |
| Abuelo materno | 12,2"(C:13") | 100%          | 37" (C:38")  | 100%        | 82%            |
| Abuela materna | 12,7"(C:13") | 100%          | 38" (C:38")  | 100%        | 82%            |
| Padre          | 13,3"(C:13") | 96%           | 37" (C:38")  | 100%        | 86%            |
| Madre          | 13" (C:13")  | 100%          | 37,8"(C:38") | 100%        | 85%            |
| Hijo 1         | 13,6"(C:13") | 92%           | 37,8"(C:38") | 100%        | 85%            |
| Hijo 2         | 23,3"(C:13") | 38%           | 66,6"(C:38") | 11%         | 11%            |
| Hija 3         | 22" (C:13")  | 42%           | 60,6"(C:38") | 12%         | 6%             |
| Hijo 4         | 14,2"(C:13") | 84%           | 35,2"(C:38") | 100%        | 85%            |

*T.P.: tiempo de protrombina. ACT.P.: actividad de protrombina. TTPA.: tiempo de tromboplastina parcial activada. F VC: factor V coagulante. F VIII C: factor VIII coagulante. C.: control.*

XII); así como un estudio familiar tan amplio como sea posible para detectar el patrón autosómico recesivo. El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la existencia de anticoagulantes circulantes (p. ej: anticoagulante lúpico), cuya existencia puede simular una deficiencia factorial múltiple. En este caso es importante la inexistencia de clínica hemorrágica o de historia familiar, y el haber descartado la presencia de enfermedades autoinmunes, tumores o exposición a drogas. El diagnóstico se realizaraá por la existencia de déficit factoriales concretos (en este caso de factores V y VIII) sin que se detecte la presencia de un inhibidor circulante.

La patogenia de esta alteración no se conoce actualmente. Se pensó en su día que la reducción simultánea de los niveles de estos dos factores pudiera deberse a una disregulación del sistema de la proteína C<sup>(7)</sup>. Los resultados de algunos estudios sugieren que el inhibidor de la proteína C activada es deficiente en el plasma de los enfermos con déficit combinado de factores V y VIII<sup>(9)</sup>. Sin embargo, en otros estudios, los niveles de este inhibidor fueron normales<sup>(10,11)</sup>, admitiéndose hoy que en realidad este déficit no es, por lo menos, una causa frecuente de esta diátesis hemorrágica. La metabolización normal del factor VIII y la disminución simultánea del factor V plaquetario en estos enfermos lleva a creer que el déficit no se debe a una degradación plasmática anormal de dichos factores. Por otro lado, la semejanza entre los dos factores permite pensar que este déficit combinado se debe a alteraciones postranscripcionales, como puede además suceder con otras deficiencias combinadas de factores de la coagulación en que esta anomalía fue demostrada<sup>(7)</sup>.

Los casos descritos en la literatura científica se caracterizan por presentar una clínica hemorrágica moderada a severa, sobre todo de sangrado cutaneomucoso, sin que se requiera de forma rutinaria un tratamiento sustitutivo con carácter profiláctico. En referencia a nuestros casos: uno de ellos ha presentado únicamente clínica hemorrágica leve, con aislados episodios de epistaxis y hematomas que no han requerido tratamiento específico en ningún caso. En el otro, a pesar de presentar un estudio de coagulación en niveles muy similares, la clínica hemorrágica ha

sido moderada-severa y ha requerido tratamiento sustitutivo en varias ocasiones; dicho tratamiento con concentrados de factor VIII y PFC es eficaz, sin que hayamos evidenciado la aparición de anticoagulante circulante ni transmisión de enfermedades infecciosas con los derivados plasmáticos.

El seguimiento y control de esta patología se basa en:

- Realizar una serología (hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana) al diagnóstico, y administrar la vacuna de la hepatitis B, si es negativa; así como controles postransfusionales para detectar una seroconversión.
- Controles de sangre periférica y ferritina seriados, para evidenciar precozmente la existencia de ferropenia secundarias a microhemorragias e instaurar el tratamiento adecuado.
- Pruebas de coagulación y clasificación de factores postransfusionales, con el fin de detectar de forma precoz la aparición, si lo hubiere, de un anticoagulante circulante.

Se debe iniciar tratamiento con suplementos orales de hierro y ácido fólico después de los episodios hemorrágicos. Los fármacos antifibrinolíticos son una buena opción (si no existe hematuria), en el control de los episodios hemorrágicos menores, así como en el control de la hipermenorrea. La evolución a largo plazo de esta patología parece ser buena con un seguimiento adecuado y un control precoz de los episodios hemorrágicos.

## Bibliografía

- 1 Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia and related conditions- inherited deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams hematology. 5ª edición. New York: McGraw-Hill inc, 1995: 1413-1439.
- 2 Soff GA, Levin J. Multiple coagulation deficiency state I. Review of the literature: Differentiation of single hereditary disorders associated with multiple deficiencies from coincidental concurrence of single factor deficiency states. *Semin Thromb Hemost* 1981; 7:112-148.
- 3 Brenner B, Tavori S, Zivelin A et al. Hereditary deficiency of all vitamin-K dependent procoagulants and anticoagulants. *Br J Haematol* 1990; 75:537-542.
- 4 Mammen EF, Murano G, Bick RL. Combined congenital clotting fac-

- tor abnormalities. *Semin Thromb Hemost* 1983; **9**:55-59.
- 5 Mc Millan CW, Roberts HR. Congenital combined deficiency of coagulation factors II, VII, IX y X. *N Engl J Med* 1966; **274**:1313-1315.
  - 6 Mazzone D, Fichera A, Practico G, Sciacca F. Combined congenital deficiency of factor V and factor VIII. *Acta Haematol* 1982; **68**:337-341.
  - 7 Carvalho de sousa J, Parreira F. Bioquímica y patología del factor V. Deficit combinado de los factores V y VIII. Genética, clínica y tratamiento. En: López Borrascas A, ed. Enciclopedia iberoamericana de hematología. Salamanca: Ediciones universidad de Salamanca, 1992; **III**:427-433.
  - 8 Fisher RR, Giddings JC, Roisenberg I. Hereditary combined deficiency of clotting factors V and VIII with involvement of von Willebrand factor. *Clin Lab Haematol* 1988; **10**:53-62.
  - 9 Brown JM, Selik NR, Voelpel MJ, Mammen EF. Combined factor V/VIII deficiency: A case report including levels of factor V and factor VIII coagulant and antigen as well as protein C inhibitor. *Am J Hematol* 1985; **20**:401-404.
  - 10 Canfield WM, Kisiel W. Evidence of normal functional levels of activated protein C inhibitor in combined factor V/VIII disease. *J Clin Invest* 1982; **70**:1260-1266.
  - 11 Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S, Kamiya T, Saito H. Normal titer of functional and immunoreactive protein-C inhibitor in plasma of patients with congenital combined deficiency of factor V and factor VIII.