

Deficiencia congénita del factor V

Congenital deficiency of factor V

HERNÁN DARÍO AGUIRRE-H¹, ANDRÉS FELIPE POSADA-L¹, JORGE ENRIQUE APONTE¹
Forma de citar: Aguirre-H HD, Posada-L AF, Aponte JE. Deficiencia congénita del factor V.
Rev CES Med 2014; 28(2): 247-252

RESUMEN

El factor V de la coagulación es encontrado en el plasma y en las plaquetas y tiene un profundo impacto sobre la generación de la trombina. La deficiencia de este factor puede ser congénita o adquirida y se caracteriza por un amplio espectro de signos, que van desde sangrado mucocutáneo hasta compromiso del sistema nervioso central. A continuación se presenta el caso de una paciente de 33 años de edad con hemorragia uterina anormal de varios años de evolución, sin evidenciar mejoría en el manejo instaurado en consultas previas, realizándose paraclínicos que concluyen deficiencia congénita del factor V.

PALABRAS CLAVES

Hemorragia

Razón Normalizada Internacional

Deficiencia Factor V

¹ Médico Residente de Medicina Interna Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

Recibido en: agosto 17 de 2013. **Revisado en:** diciembre 2 de 2013. **Aceptado en:** enero 23 de 2014.



ABSTRACT

Blood coagulation factor V (FV) plays a pivotal role in blood coagulation. It is found in both plasma and in platelets and has a profound impact on thrombin generation. Deficiency of this clotting factor due to inherited or acquired conditions results in a broad spectrum of bleeding symptoms, ranging from mucocutaneous bleeding to central nervous system bleeding. We present a case of a 33-year-old woman with abnormal uterine bleeding for several years, not improved with the management in previous consultations, concluding after several tests a congenital Leiden V factor deficiency.

KEY WORDS

Haemorrhagia

International normalized ratio

Deficiency factor V

INTRODUCCIÓN

La deficiencia congénita de factor V es una alteración autosómica recesiva, también llamada parahemofilia. Se encuentran diferentes presentaciones clínicas, dentro de las cuales están el sangrado mucocutáneo, hematomas y hemorragia uterina anormal. La deficiencia también se presenta de forma adquirida, siendo esta última presentación más común y se origina debido a la producción de anticuerpos que se unen al factor V, los cuales promueven su degradación o bloquean su actividad (1).

La incidencia de esta entidad es de un caso por cada millón de habitantes (2), haciendo que sea una enfermedad poco frecuente. En ocasiones puede ser fatal o con altos requerimientos de soporte transfusional, por lo cual es necesario

sospechar y hacer un adecuado abordaje diagnóstico (3,4). Se presenta el caso de una paciente con este trastorno hemorrágico en quien luego de múltiples estudios se confirma la deficiencia de factor V 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.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 33 años, colombiana, procedente de Bogotá, quien consultó al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel, por un cuadro de 20 días de evolución que consistía en episodios de sangrado, menorragia y gingivorragia, asociados, además, a astenia, adinamia y mareo. La paciente manifestaba que previamente había presentado hemorragia uterina anormal a repetición, para lo cual recibía tratamiento con ácido fólico, sulfato ferroso, ácido tranexámico y medroxiprogesterona, sin mejoría del sangrado.

Entre sus antecedentes ginecobstétricos tenía: cuatro gestaciones, un aborto, tres cesáreas, tres nacidos vivos, en los cuales requirió soporte transfusional en sus postpartos. Relataba, además, que algunos de sus familiares presentaban episodios de sangrado mucocutáneo sin una causa clara.

Sus signos vitales iniciales fueron una presión arterial de 120/80 mm Hg, frecuencia cardíaca de 93 pulsaciones por minuto, afebril y frecuencia respiratoria de 20/min. En el examen físico llamaba la atención la presencia de palidez conjuntival, pero no se encontraron signos de sangrado en piel. 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 (cuadro 1).

Cuadro 1. Exámenes paraclínicos de ingreso

Prueba	Resultado
Hemograma	Leucocitos 7 060/mm ³ ; Hb: 10,7 gr/dl; Hto: 35,5 %; VCM: 79,7 fl; HCM: 24,1 pg; ancho de distribución eritrocitaria: 16,1 %; recuento plaquetario: 260 000 /mm ³
Tiempos de coagulación	TP: 74,2 seg; Control 12,2 seg; INR: 5,76; TPT: 108.3 seg; Control: 26,1 seg
Fibrinógeno	262 mg/dL
Productos de degradación del fibrinógeno	<5 ug/ml
Aminotransferasas	TGO: 13,6 U/L; TGP: 11,8 U/L
Bilirrubina	Bilirrubina total: 0,2 mg/dl; bilirrubina directa: 0,1 mg/dl, bilirrubina indirecta: 0.1 mg/dl
Proteínas	Proteínas totales: 6,5 gr/dl; albumina sérica 3,8 gr/dl; globulinas: 2,7 mg/dl.

Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, TP: tiempo de protrombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina, INR: razón normalizada internacional, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica.

Las pruebas iniciales mostraron una anemia hipocrómica heterogénea con recuento plaquetario normal; los tiempos de coagulación estaban prolongados, mientras que los productos de degradación de fibrina y pruebas de función hepática estaban normales. Por medio de estudios ecográficos de abdomen y transvaginal se descartaron alteraciones y lesiones anatómicas causales de hemorragia uterina.

Desde el abordaje inicial en el servicio de urgencias, se sospechó deficiencia de factores de la coagulación, teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y la prolongación de los tiempos de coagulación, tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Por este motivo se solicitaron estudios de actividad de factores V, X, II y factor de Von Willebrand (FvW).

Durante su estancia hospitalaria la paciente permanece 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: 90 % (normal), factor X: 88 % (normal), factor V: 3 % (valor de referencia

50 – 150 %), no se observó presencia de inhibidores, ni alteraciones de factor de Von Willebrand. Con los resultados de estos estudios se confirmó el diagnóstico de deficiencia de factor V. Posteriormente, dada la resolución del sangrado, la estabilidad hemodinámica y la resolución de la anemia, se decidió dar de alta de la hospitalización y se programó para revisión por el servicio de hematología.

DISCUSIÓN

La deficiencia del factor V fue descrita por primera vez en 1943 y denominada inicialmente parahemofilia de Owren. Se desconoce exactamente cuál es la epidemiología precisa de esta entidad que hace parte de las deficiencias recesivas de factores de coagulación (1,5). Afecta por igual a hombres y a mujeres de todas las edades y se han descrito en la literatura cerca de 150 casos desde 1943 (1).

El factor V es una glicoproteína de cadena simple de 330 kDa (1), con 2 196 aminoácidos y estructuralmente muy similar a su homólogo, el factor

VIII. Contiene tres dominios A (1-3), un dominio B y dos dominios C (1 y 2), el cual una vez activado, sufre un cambio conformacional con remoción del dominio B, de modo que su estructura (A3-C1-C2, 71–74 kDa) que se encuentra unida de forma no covalente con el calcio, favorece la homeostasis de la coagulación (2).

En cuanto a su clasificación se divide en deficiencias *congénitas* y *adquiridas*. Dentro de las de tipo *congénito* está la deficiencia del factor V, causada por una mutación en el gen F5 en el cromosoma 1q23 (4). Sin embargo, han sido descritas más de 100 mutaciones etiológicas de esta entidad (5). La deficiencia combinada del factor V y VIII se caracteriza por una disminución de los niveles de ambos factores, entre un 5 y 30 %, y se debe a mutaciones de los genes LMAN1 y MCFD2.

En cuanto a las deficiencias *adquiridas*, aunque la falla hepática y la coagulación intravascular diseminada pueden producir disminución de los niveles de factor V, la causa más frecuente es la producción de inhibidores, anticuerpos, que se unen al factor V, promueven su degradación y bloquean su actividad (2,6,7).

Estos anticuerpos pueden ser producidos por varias causas. Por ejemplo, la exposición tópica a trombina bovina, con contenido de factor V, que resulta en una reacción cruzada causante de la respuesta inmune contra el factor V humano. Otras causas son: cirugías, transfusión de hemoderivados, neoplasias, enfermedades autoinmunes, y tratamiento con betalactámicos o aminoglucósidos (8).

La síntesis del factor V está distribuida en dos partes: de un lado cerca de un 80 % circula en plasma con una concentración de 20–25 nmol/l, y es sintetizado a nivel hepático. Otra cantidad, cerca del 20 %, se encuentra a nivel plaquetario en los gránulos alfa y es producido en los megacariocitos. De este modo el factor V activado actúa como un cofactor esencial en la activación del factor X y en la activación de la protrombina para la generación de trombina (9).

Es importante resaltar dos tipos de entidades asociadas: el desorden plaquetario de Quebec, el cual es una deficiencia autosómica dominante, debido a un aumento de la actividad de la enzima encargada de la proteólisis de los gránulos alfa, uroquinasa activadora de plasminógeno (u-PA). La entidad es producida por una mutación en el gen (PLAU) en el cromosoma X.

Por otro lado, la deficiencia de factor V New York es un trastorno caracterizado por leve disminución del factor V plaquetario con niveles séricos normales, en la cual, a diferencia del desorden plaquetario de Quebec, los gránulos plaquetarios alfa son normales; sin embargo, el defecto molecular de esta enfermedad es desconocido (10).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la deficiencia de factor V, es posible que el trastorno sea totalmente asintomático y pasar desapercibido durante toda la vida, lográndose el diagnóstico de forma incidental. 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.

En pacientes de Norteamérica se ha descrito que en el 44 % los episodios de sangrados se presentaban en piel y mucosas, en un 23 % a nivel articular o muscular, 19 % con sangrado a nivel genitourinario (como en el presente caso), 6 % gastrointestinal y hasta un 8 % con sangrado a nivel de sistema nervioso central (11).

Por otro lado, la trombosis también ha sido descrita en la deficiencia del factor V. Esto puede ocurrir en pacientes con un polimorfismo definido tipo Arg506Gln, en el cual hay un tipo de resistencia a la proteína C activada (12).

En los casos similares al descrito es importante sospechar esta enfermedad en pacientes que presentan episodios de sangrado de larga data, además con antecedentes familiares de alteraciones de la coagulación, y en quienes se documenta, tanto el TP como el TPT prolongados.

El diagnóstico fue logrado con la medición de los niveles de factor V y es importante excluir la deficiencia combinada de factores V y VIII. Es importante realizar una buena anamnesis para lograr diferenciar si se trata de deficiencia de factor V congénita o adquirida. Por ejemplo, la deficiencia de factor V adquirida (13), que se produce por anticuerpos o administración de trombina bovina, se manifiesta principalmente por sangrado postoperatorio. En estos casos, en los que la deficiencia de factor V es generada por inhibidores, se requiere la medición de títulos de anticuerpos (1), los cuales no se solicitaron en los estudios realizados a la paciente descrita.

El tratamiento de la deficiencia del déficit de factor V se basa en la administración de plasma fresco congelado y de unidades de plaquetas. Sin embargo, las plaquetas solo se utilizan en

casos de deficiencia clasificada como severa o en pacientes con inhibidores de factor V.

En el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, frecuente en mujeres con la enfermedad, se recomienda la utilización de ácido aminocaprónico (50-60 mg/kg cada 4 a 6 horas), ácido tranexámico (15 mg/kg cada 6 a 8 horas), o terapia hormonal tipo anticonceptivos orales o levonorgestrel mediante dispositivos intrauterinos (14). En pacientes con hemorragia aguda, principalmente aquellos con niveles de factor V menor de 1 % (15) o quienes van a ser llevados a un procedimiento quirúrgico se debe garantizar una actividad de factor V aproximadamente del 20 %. La vida media de dicho factor es de 12 a 36 horas y esta meta se logra con administración diaria de plasma fresco congelado 15-20 ml/kg (16). A continuación se muestra la meta de nivel de factor V en caso de requerir tratamiento con plasma fresco congelado (cuadro 2).

Cuadro 2. Dosis de plasma fresco congelado para tratamiento

Proteína	Hemoderivado	Nivel de factor V para homeostasis	Nivel pre quirúrgico	Dosis en cirugía o sangrado	Frecuencia de administración	Nivel para procedimiento en embarazo o parto
Factor V	Plasma fresco congelado	10 %	20 %	10-20 ml/ Kg.	Cada 12- 24 horas	15-25 %

CONCLUSIÓN

La deficiencia del factor V es una entidad poco común pero potencialmente mortal, por lo cual es importante sospechar esta entidad en pacientes que presentan episodios de sangrado. Otro factor a tener en cuenta, aunque no siempre está presente, es el antecedente familiar de síndrome hemorrágico. Los pacientes con deficiencia del factor V presentan como hallazgo cardinal la prolongación de los tiempos de coagulación TP y TPT. De acuerdo a lo anterior, es necesario tener un elevado índice de sospe-

cha para acercarse al diagnóstico y una vez más, la historia clínica y una evaluación sistemática y ordenada se convierten en las herramientas cruciales para lograr aproximarse a este tipo de diagnósticos.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario de la Samaritana y al laboratorio clínico de la misma institución por los datos aportador para la realización de este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thorelli E. Mechanisms that regulate the anticoagulant function of coagulation factor V. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999; 229: 19-26.
2. Wagenman BL, Townsend KT, Mathew P, Crookston KP. The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clin Lab Med.* 2009 Jun; 29(2):229-52.
3. Duckers C, Simioni P, Rosing J, Castoldi E. Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency. *Br J Haematol.* 2009 Jun; 146(1):17-26.
4. Camire RM. A new look at blood coagulation factor V. *Curr Opin Hematol.* 2011 Sep; 18(5):338-42.
5. Rydz N, James PD. Why is my patient bleeding or bruising? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Apr; 26(2):321-44.
6. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Gavasso S, Rosing J, Castoldi E. Low plasma levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. *Blood.* 2008 Nov 1; 112(9):3615-23.
7. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004 Sep 1; 104(5):1243-52.
8. Schrijver I, Koerper MA, Jones CD, Zehnder JL. Homozygous factor V splice site mutation associated with severe factor V deficiency. *Blood.* 2002 Apr 15; 99(8):3063-5.
9. Thalji N, Camire RM. Parahemophilia: New insights into factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep; 39(6):607-12.
10. Kunimoto H, Miyakawa Y, Okamoto S. Acquired factor V deficiency and mini literature review. *Haemophilia.* 2012 May; 18(3):e86-7.
11. Chemaou A, Ayachi M, Benjelloun O, Zineddine A. Menorrhagia due to congenital factor V deficiency in an adolescent. *Arch Pediatr.* 2013 Jan; 20(1):33-6
12. Sanklecha MU, Sundaresan S, Charde V. Factor V deficiency: A subtle presentation. *Indian J Pediatr.* 2013 Jul; 24: e1- 2
13. Spiezia L, Radu C, Bulato C, Tognin G, Gavasso S, Barillari G, et al. Platelet factor V levels in moderate to severe congenital factor V deficiency. *Haemophilia.* 2012 Mar; 18(2):e53-5
14. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011 Apr; 22(3):160-6.
15. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Dabrilili P, Gavasso S, et al. Residual platelet factor V ensures thrombin generation in patients with severe congenital factor V deficiency and mild bleeding symptoms. *Blood.* 2010 Jan 28; 115(4):879-86.
16. Mann KG. How much factor V is enough? *Thromb Haemost.* 2000; 83(1):3-4