

Estudio familiar de deficiencia parcial de factor VII

Dr. Alberto Barrantes Boulanger*

Dr. Carlos Montero Umaña**

Dr. Roberto Cordero Murillo**

El factor VII (Proconvertina) es el factor necesario para la activación del Factor X con extractos tisulares (1). Aún hoy en día la deficiencia de Factor VII se considera un raro desorden de la coagulación (5), y se ha sugerido un rasgo autosómico recesivo con manifestaciones detectables en el heterocigota (9), diferenciándose estos fácilmente de la población normal con base en la cuantificación de Factor VII (4,5). El rasgo anormal es transmitido de un sexo a otro, y el estado homocigota puede ocurrir en cualquier sexo (10).

En las deficiencias de Factor VII no se ha encontrado relación entre gravedad de la deficiencia y sus manifestaciones hemorrágicas (9). Se ha postulado que las concentraciones de Proconvertina han de ser menores de 10% de lo normal para que aparezcan hemorragias (7, 9, 10), a tal punto que algunos pacientes con deficiencia completa han sido sometidos a cirugía mayor sin manifestaciones de sangrado (6).

El objeto del presente trabajo es reportar el estudio efectuado en una familia costarricense con deficiencia parcial de Factor VII.

MATERIALES Y METODOS

Se efectuaron a la propósitusy, posteriormente, al resto de los familiares, los siguientes exámenes: Tiempo de Tromboplas-

tina Parcial (Cephaloplastina de Dade Laboratories, Miami). Tiempo de Protrombina (Hyland, California), Tiempo de Protrombina 50/50 con suero normal y con plasma absorbido con BaSO₄, cuantificación de Factor VII por el método preconizado por Dade Laboratories, usando plasma deficiente en Factor VII adquirido en los mismos Laboratorios. Todas las pruebas se llevaron a cabo en duplicado.

Propósito: I.R.M. Femenina, 35 años.

No tiene historia de sangrado importante, aparte de una hemorragia leve por una exodoncia, y presencia de equimosis post-traumáticas de poca importancia. Referida a nuestro Servicio de Hematología, por presentar un Tiempo de Protrombina prolongado antes de efectuarse una biopsia renal, por padecer una glomerulonefritis difusa aguda.

Ninguno de los familiares estudiados como tampoco los que no pudieron estudiarse han presentado problemas de sangrado.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la propósitus son los siguientes: Tiempo de Tromboplastina Parcial 30.4 segundos, Tiempo de Protrombina 16 segundos (65% de actividad), Tiempo de Protombina 50/50 con suero normal 12.8 segundos y Tiempo de Protrombina 50/50 con plasma absorbido 15.8 segundos. La cuantificación de Factor VII fue de 32% de lo normal (Tabla 1).

* Laboratorio de Investigación Clínica,
Hospital México.

** Servicio de Hematología, Hospital México.

Los resultados del resto del núcleo familiar se observan en la Tabla 2. Del total de 16 familiares estudiados, 9 son deficientes parciales de Factor VII, clasificándose 8 como deficientes intermedios y 1 como bajo, de acuerdo con Marder y Shulman (8). El pedigree familiar se observa en la Figura 1.

Los familiares y la propósitus con deficiencias intermedias presentaban una prolongación del Tiempo de Protrombina de 2 a 3 segundos en relación con lo normal, y la hija de la propósitus, que es deficiente baja, 6 segundos de prolongación.

En todos los individuos estudiados en los cuales se encontró un Tiempo de Protrombina alargado Protrombina 50/50 con suero normal, este corregía a valores normales, mientras que el tiempo de Protrombina 50/50 con plasma absorbido no lo hacía y la cuantificación posterior de Factor VII en plasma nativo dio valores bajos en todos los casos.

DISCUSION

En la hipoproconvertinemia el defecto básico consiste en una activación anormalmente baja del Factor X por el complejo tromboplastina tisular-Factor VII.

Los principales criterios para el diagnóstico de la deficiencia de Proconvertina son un Tiempo de Protrombina alargado que corrige con la adición de suero normal, pero no con plasma absorbido, Tiempo de Tromboplastina Parcial normal y, por supuesto, la cuantificación de Factor VII. Todos los 10 casos de nuestro estudio cumplen con estos criterios.

Siendo el patrón hereditario autosómico recesivo es probable que el abuelo paterno de la propósitus -que no pudo estudiarse-, fuera un heterocigota. No siendo esto lo correcto, podría asumirse una mutación a nivel del padre, puesto que los hermanos de este, tienen un Tiempo de Protrombina y niveles de Factor VII normales.

Los individuos heterocigotas estudiados presentaron un Tiempo de Protrombina prolongado 2 a 3 segundos de lo normal y un

caso lo fue de 6 segundos, lo que no concuerda con otros estudios (4,5), en los cuales el tiempo de prolongación fue menor.

Esta prolongación del Tiempo de Protrombina fue lo que nos llevó a estudiar a esta familia, pues la propósitus tenía 16 segundos de Tiempo de Protrombina con un porcentaje correspondiente de actividad de 65% y sin historia de sangrado. Este hecho coincide con la evidencia de que los individuos con este tipo de deficiencia -aun los homocigotas-, no presentan manifestaciones de sangrado evidentes (4,5,6,7,8,9,11), y los heterocigotas son completamente asintomáticos (5,11). Esta particularidad es evidente en los 10 individuos estudiados, puesto que ninguno tiene historia de sangrado aun después de cirugía, parto o traumas, con valores de Factor VII entre 20 y 60% de lo normal, los cuales parecen ser hemostáticamente suficientes.

El sangrado en los deficientes de Factor VII es extraño y enigmático, ya que se han presentado sangrados evidentes con ocasión de cirugía menor, en otras deficiencias de factores del complejo protrombínico (3).

SUMMARY

We present the familiar study of a partial deficiency of Factor VII (Proconvertin). We studied 16 members of one family, because in one of them we found a prolonged Prothrombin time. In 10 of them, we found a partial deficiency of Proconvertin, and not of them has been showed bleeding problems in spite of traumas, child-birth or surgery.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brozovic, M., Stirling, Y., Harricks, C., North, W.R.S. and Meade, T.W.:
Factor VII in a industrial population. *Brit. J. Haemat.* 28 381- 1974.
- 2.- Gaston, L.W., Mach, B.F. and Beck, W.S.:
Hemophilia A and concurrent factor VII deficiency: Studies of a patient with complicating cardiac tamponade. *New Eng. J. Med.* 264: 1078- 1961.
- 3.- Girolami, A.:
The hereditary transmission of "true" congenital hypoprothrombinemia. *Brit. J. Haemat.* 21: 695- 1971.
- 4.- Girolami, A., Cattarozzi, G., Mengarda, G. and Lazzarin, M.:
Congenital Factor VII deficiency. A case report. *Blut.* 27: 236- 1973.
- 5.- Girolami, A., Scorza, P., Brunetti, A., Morgagni, C. and Santini, G.:
Congenital hypoproconvertinemia (Factor VII deficiency). A report of two cases belonging to two different kindreds. *Acta Haemat (Basel).* 50: 228- 1973.
- 6.- Godal, H.C., Madsen, K. and Nissen-Mayer, R.:
Thromboembolism in patients with total proconvertin (Factor VII) deficiency; a report of two cases. *Acta Med. Scand.* 171: 235, 1962.
- 7.- Hall, C.A., Rapaport, S.I., Amer, S. B., de Groot, Y.A., Allen, E.S. and Ralston, M.A.:
A clinical and family study of hereditary proconvertin (Factor VII) deficiency. *Amer. J. Med.* 37: 172, 1964.
- 8.- Marder, V.Y. and Shulman, N.R.:
Clinical aspects of congenital Factor VII deficiency. *Amer. J. Med.* 37: 183- 1964.
- 9.- Organización Mundial de la Salud.:
Trastornos Hereditarios de la coagulación. *Ser. Inf. Tecn.*, No. 504, 1972.
- 10.- Owen, C.A., Amudsen, M.A., Thompson, J.M., Spittel, J.A., Bowie, E.J.W., Stilwell, G.C., Hewlett, J.S., Mills, S.O., Sauer, W.G. and Gage, R.P.:
Congenital deficiency of factor VII (hypoconvertinemia); critical review of literature and report of three cases, with extensive pedigree study and effect of transfusions. *Amer. J. Med.* 37:71, 1964.
- 11.- Stormorken, H. and Owren, P.A.:
Fisiopatología dell'emostasi. *Agg. Ematologia.* 8 (1): 3-40, 10971.

TABLA 1
ESTUDIOS DE COAGULACION DE LA PROPOSITUS

	PROPOSITUS	NORMAL
Tiempo de Tromboplastina Parcial	30.4 seg.	menos de 35 seg.
Tiempo de Protrombina, segundos	16 seg.	13 segundos
Tiempo de Protrombina % actividad	65 %	80 - 100%
Tiempo de Protrombina 50/50 con suero normal	12,8 seg.	13 segundos
Tiempo de Protrombina 50/50 con plasma absorbido	15.8 seg.	13.2 segundos
Cuantificación de Factor VII	32 %	75 - 200%

Clasificada como deficiente intermedia de acuerdo a Marder y Shulman (8).

TABLA 2

Relación familiar con la propositus	T.T.P. segundos	T.P. segundos	T.P. porcentaje	TP 50/50 con suero normal	TP 50/50 con plasma absorbido	Factor VII porcentaje	Tipo de deficiencia.
HIJA	31.6	19	33	13.2	16.7	20	Bajo
PADRE	32.4	16	65	12.8	16	40	Intermedio
MADRE	30.5	13.2	100	—	—	100	Normal
ABUELA (Paterna)	31.6	13	100	—	—	95	Normal
HERMANO	31.5	16	65	12.7	16	46	Intermedio
HERMANA	32.9	15	75	13.1	14.8	46	Intermedio
HERMANA	33.1	16	65	12.8	15.7	38	Intermedio
HERMANO	31.5	15	75	13.2	15	60	Intermedio
HERMANA	34	15	75	13.0	15	56	Intermedio
HERMANA	32.1	16	65	12.8	15.8	42	Intermedio
HERMANA	30.5	15.5	75	13.0	15.6	60	Intermedio
HERMANA	32.2	13.3	100	—	—	95	Normal
TIO	31.4	13.3	100	—	—	100	Normal
TIO	34.2	13.2	100	—	—	95	Normal
TIO	34.2	13.2	100	—	—	110	Normal
TIA	31.3	12.5	100	—	—	95	Normal
CONTROL NORMAL	—35	13	100	—	—	75-200	

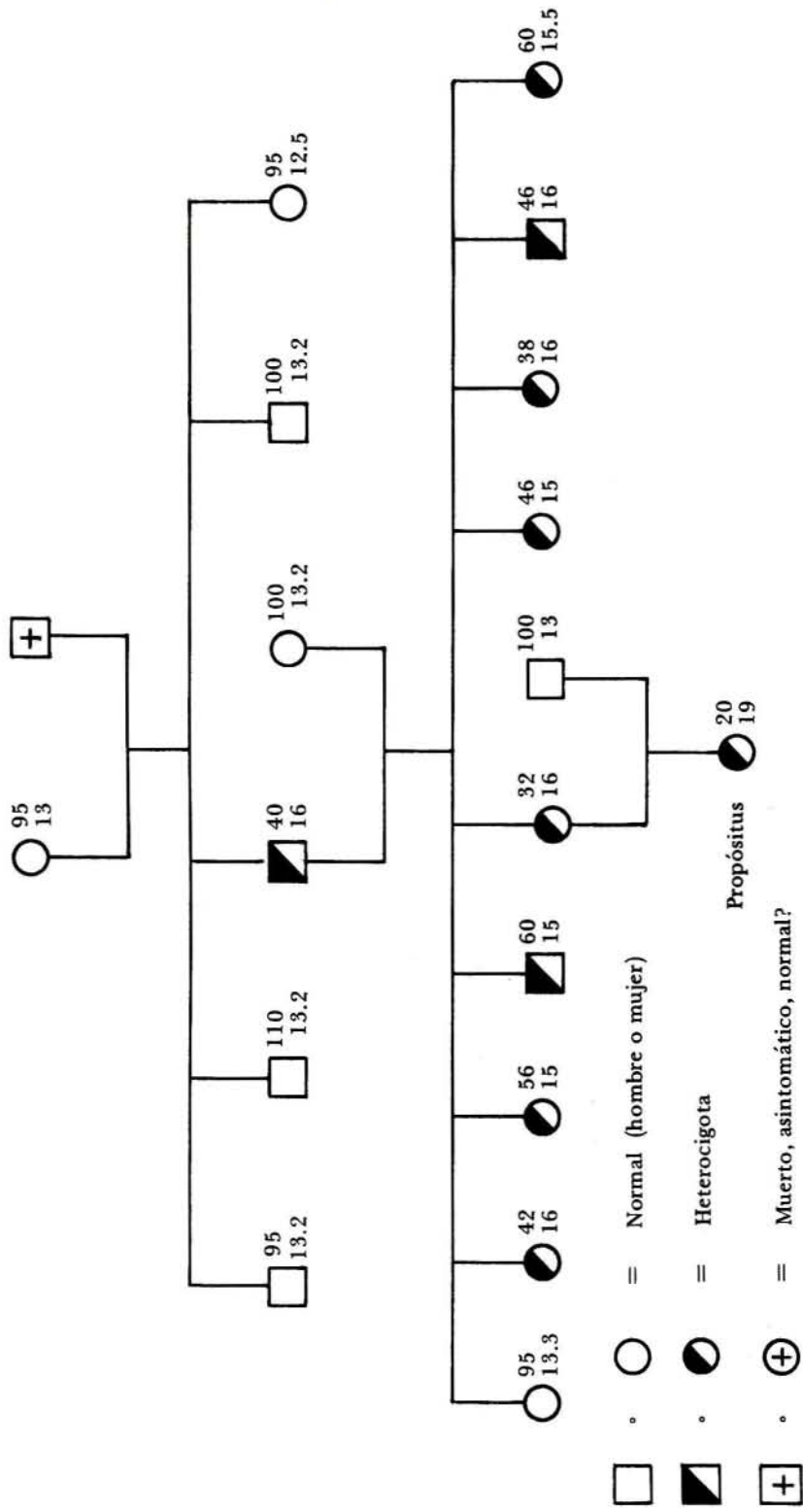


FIGURA 1: Pedigree familiar. Los números sobre cada círculo o cuadro se refieren al porcentaje de Factor VII, los números inferiores se refieren al tiempo de Protrombina en segundos.