



Déficit de factor XI. A propósito de un caso

Marina Ortiz Palacios^a, Carlos Iglesias Gómez^b, Begoña Pelegrín López^b, M.^a Ángeles Castellar Reche^c

Publicado en Internet:
10-octubre-2019

Carlos Iglesias Gómez:
doctoriglesias84@gmail.com

^aServicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España • ^bPediatra. CS de Alcantarilla-Sangonera. Murcia. España • ^cPediatra. CS de Alcantarilla-Casco. Murcia. España.

Palabras clave:

- Deficiencia del factor XI
- Hemofilia
- Sangrado vaginal

Resumen

La deficiencia de factor XI es un trastorno hereditario de la coagulación en el que existe una reducción cuantitativa o cualitativa del factor XI debido a mutaciones en el gen *F11*. Es una entidad común entre los asquenazíes, que puede ser subestimada en los caucásicos. Puede debutar a cualquier edad con clínica variable e impredecible, existiendo escasa relación entre los niveles de actividad del factor XI y los síntomas hemorrágicos. Su diagnóstico se basa en la realización de un estudio de coagulación básico (alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado [TTPA]) y la medición de los niveles del factor XI. Presentamos un caso con el objetivo de difundir esta entidad entre la comunidad pediátrica.

Acquired factor XI deficiency. A case report

Key words:

- Factor XI deficiency
- Haemophilia
- Vaginal bleeding

Abstract

Factor XI deficiency is a hereditary coagulation disorder with a quantitative and/or qualitative reduction of factor XI due to *F11* gene mutations. This is a common entity in Ashkenazi community, which can be underestimated in Caucasians. It can debut at any age with variable and unpredictable symptoms, showing poor relation between factor XI activity levels and bleeding symptoms. It can be diagnosed after a basic coagulation exam (lengthening activated partial thromboplastin time [APTT]) and factor XI levels measure. We present a factor XI deficiency clinical case for spreading this entity to the pediatric community.

INTRODUCCIÓN

El déficit congénito del factor XI (FXI) es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por una reducción del nivel o actividad de dicho factor causado por mutaciones en el gen *F11* (4q35). Antes llamado hemofilia C, se hereda de forma autosómica con una penetrancia variable¹.

Fue descrito por primera vez en asquenazíes, donde continúa siendo una de las enfermedades genéticas más prevalentes (8% en heterocigotos y 0,2% en homocigotos). En caucásicos, sin embargo, la frecuencia es desconocida (desde 1/10 000 para formas leves a 1/1 000 000 en formas graves), aunque recientes estudios sugieren que dicha entidad está subestimada²⁻⁵.

Cómo citar este artículo: Ortiz Palacios M, Iglesias Gómez C, Pelegrín López B, Castellar Reche MA. Déficit de factor XI. A propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2019;21:e205-e207.

Puede aparecer a cualquier edad y afecta por igual a hombres y mujeres. Su presentación clínica es muy variable, las hemorragias espontáneas son inusuales y son más frecuentes los sangrados tras traumatismo o cirugía, sobre todo a nivel otorrinolaringológico y genitourinario^{1,2,4}.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de cuatro años que acude a su pediatra tras el hallazgo en la ropa interior de un exudado verdoso no maloliente con restos hemáticos. No se acompañaba de prurito, síndrome miccional ni fiebre. Precisaba cambio de ropa interior varias veces al día y los padres negaban la posibilidad de cuerpo extraño.

Previamente la paciente había presentado una telarquia del lactante de dos meses de duración, sin otros antecedentes personales de interés. En la familia no existían antecedentes de interés de origen endocrinológico. La exploración física resultó normal, salvo por el hallazgo de hiperemia en el introito vaginal.

En primera instancia se solicitó estudio de orina y cultivo del exudado vaginal, iniciándose tratamiento empírico con metronidazol. El resultado de ambas pruebas fue negativo.

Ante la persistencia de la clínica, la paciente fue derivada a urgencias pediátricas, donde fue examinada por Ginecología, destacando una vulva eritematosa con exudado blanquecino adherido a labios menores; se realizó una ecografía pélvica donde se observó un folículo ovárico derecho de 4 mm de diámetro.

La paciente fue dada de alta con el diagnóstico de metrorragia por probable actividad ovárica derecha, solicitándose histeroscopia para completar el estudio. El manchado vaginal se autolimitó de forma espontánea a los seis días.

La paciente fue posteriormente evaluada por Endocrinología Infantil a los 20 días de iniciarse el cuadro, presentando una edad ósea acorde a la cronológica y un estudio hormonal completo dentro de la normalidad.

Antes de la realización de la histeroscopia, la paciente acudió a consulta de preanestesia, en la cual se realizó una analítica con coagulación en la que se observó una actividad anómala del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), por lo que fue derivada a Hematología para completar un estudio de hemostasia.

En este estudio destacó un alargamiento del TTPA de 67,6 s (valores normales 25,1-36,5 s) y una actividad del factor XI de 3,5 IU/dl (valores normales 70-140 IU/dl), resultados que se correspondían con un déficit del factor XI o hemofilia C grave, por lo que se recomienda el estudio de los niveles de FXI en los padres.

Ante la ausencia de otros antecedentes hemorrágicos distintos del sangrado vaginal autolimitado, se consideró una pauta profiláctica antifibrinolítica para realizar la exploración vaginal programada. En dicha prueba se apreció una mucosa vaginal atrófica, friable, con áreas en cara anterior y posterior con sangrado, pequeños coágulos y ausencia de cuerpo extraño vaginal.

Tras la confirmación diagnóstica, debería plantearse la administración profiláctica de tratamiento previo a procedimientos agresivos como cirugía o parto.

DISCUSIÓN

El déficit de FXI ha sido considerado una enfermedad rara, excepto en algunas poblaciones en las que su prevalencia puede llegar al 8% (asquenasías). Sin embargo, estudios recientes muestran que dicha entidad podría estar infradiagnosticada en caucásicos, sobre todo las formas leves y moderadas. Se debe a un gran espectro de mutaciones del gen *F11*, localizado en el cromosoma 4, y se transmite con un patrón de herencia autosómica con penetrancia variable. Deficiencias de FXI moderadas (FXI 20-70%) se presentan en heterocigosis, mientras que los déficits graves (FXI <20%) están causados por mutaciones en homocigosis o heterocigosis².

A diferencia de la hemofilia A o B, los síntomas hemorrágicos son variables y normalmente de escasa gravedad; tienen lugar principalmente tras un traumatismo o cirugía. Afecta por igual a ambos sexos, aunque las mujeres con déficit del factor XI tienen mayor tendencia al sangrado genitourinario, por ser un tejido altamente fibrinolítico^{1,2}. No existe clara relación entre los valores de factor XI y la gravedad clínica, de forma que sujetos con un déficit leve pueden presentar episodios hemorrágicos graves. La enfermedad puede manifestarse de forma variable dentro de una misma familia, dificultando el diagnóstico. Los síntomas más comunes son epistaxis, hemorragias tras traumatismos o cirugía, sobre todo si esta afecta a superficies mucosas como la cavidad oral, nasal o del tracto genitourinario¹.

El diagnóstico se basa en el alargamiento del TTPA, y en la reducción del nivel de FXI (valores inferiores 20 IU/dl en el déficit grave y entre 20 y 70 IU/dl en el moderado/leve). Su confirmación, en ocasiones, resulta complicada por dos motivos fundamentales: la pobre relación entre los niveles del factor y la tendencia hemorrágica, y la menor sensibilidad del TTPA en los casos leves (mutaciones en heterocigosis), que hace que un valor normal de dicho tiempo no excluya una deficiencia del factor XI. Por todo ello, publicaciones recientes muestran que dicha entidad podría estar subestimada^{2,4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2008;14:1183-9.
2. Bravo-Pérez C, Ródenas T, Esteban J, de la Morena-Barrio ME, Salloum-Asfar S, de la Morena-Barrio B, et al. Gynaecological and obstetrical bleeding in Caucasian women with congenital factor XI deficiency: results from a twenty-year, retrospective, observational study. *Med Clin (Barc)*. 2019;3:1-7.
3. Kawankar N, Rathi J, Ghosh K, Shetty S. Clinical and molecular epidemiology of factor XI deficiency in India. *Thromb Res*. 2016;147:85-7.

Dada la heterogeneidad clínica, el tratamiento es complejo y debe ser individualizado, considerando todos los aspectos clínicos del paciente. Algunas terapias utilizadas incluyen observación, ácido tranexámico, plasma fresco congelado o concentrado de factor XI, y pueden necesitar, en caso de extracción dentaria o cirugía, tratamiento profiláctico⁶.

En conclusión, es importante conocer esta entidad, principalmente su variabilidad clínica, la escasa correspondencia entre los niveles del factor y las manifestaciones hemorrágicas, y las limitaciones diagnósticas que ocasionalmente se pueden presentar, para poder así llegar a un diagnóstico precoz y poder predecir o tener en cuenta la tendencia hemorrágica, especialmente tras cirugía y traumatismos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

FXI: factor XI • **TTPA:** tiempo parcial de tromboplastina activado.

4. Esteban J, de la Morena-Barrio ME, Salloum-Asfar S, Padilla J, Miñano A, Roldán V, et al. High incidence of FXI deficiency in a Spanish town caused by 11 different mutations and the first duplication of F11: results from the Yecla study. *Haemophilia*. 2017;23:488-96.
5. Puetz J, Hugge C, Moser K. Normal aPTT in children with mild factor XI deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26910.
6. García Fernández JR, Sánchez Forte M, de Diego Fernández P, López Berenguel F, Moreno Madrid F. Estudio familiar de déficit de factor XI. Tratamiento profiláctico quirúrgico con desmopresina y antifibrinolíticos. *An Pediatr (Barc)*. 2002;57:373-7.