

## DEFICIENCIA CONGENITA DE FACTOR XI

### REPORTE DEL PRIMER CASO EN COSTA RICA

*Fernando Atmetlla\*, Mauricio Frajman\*\*, Alfredo Atmetlla\*\*\**

#### RESUMEN:

*Se comenta el primer caso reportado en Costa Rica de deficiencia congénita de factor XI en un paciente masculino de 39 años de edad, costarricense de origen judío ashkenazita, sin antecedente de sangrado, cuya manifestación clínica inicial fue un hematoma abdominal superficial en 1988 después de un traumatismo leve. Se establece la metodología del diagnóstico y se revisa la literatura disponible (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10 (1): - ).*

#### INTRODUCCION:

La deficiencia congénita de factor XI (Antecedente trombotástico del plasma) es una enfermedad muy poco frecuente, con una incidencia general menor de 1 por cada 100.000 habitantes (2), y transmitida en forma autosómica recesiva (9). Afecta predominantemente personas de origen judío ashkenazita, con una prevalencia estimada en ellos de 1:12.000 (6).

La oportunidad de estudiar un caso en Costa Rica motivó esta publicación, que permite a su vez revisar la escasa literatura disponible al respecto y señalar los

procedimientos que se utilizaron para el diagnóstico

#### CASO CLINICO:

Se trata de un paciente masculino de 39 años de edad, costarricense de origen judío ashkenazita, sin antecedentes de sangrado post extracción dental o cirugía menor (biopsia de piel y extracción de quiste sebáceo).

Presentó por primera vez un hematoma abdominal superficial en 1988, posterior a un trauma leve, el cual motivó el estudio hemostático. No hay antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos.

Existe consanguinidad en el tanto que la bisabuela materna del propósito, era hermana de la abuela paterna (ver Figura 1). Los exámenes de coagulación se realizaron por las técnicas habituales (13): tiempo de sangrado, conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de trombotastina parcial, prueba de corrección para el tiempo de trombotastina parcial utilizando plasma adsorto y suero envejecido, determinación de productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina en suero (PDF), cuantificación de fibrinógeno y de factores XI, XII, VIII y IX e investigación de inhibidores de los factores de la coagulación. A los padres del paciente se les realizó tiempo de protrombina, tiempo de trombotastina parcial y cuantificación de factor XI.

Los resultados de las pruebas de coagulación realizadas al paciente se señalan en el Cuadro 1, destacándose un tiempo de

\* Cátedra de Hematología, Depto. Análisis Clínicos, Fac. de Microbiología. UCR y Servicio de Hematología HSJD, CCSS, San José, Costa Rica.

\*\* INCIENSA y Servicio Hematología HSJD, CCSS, San José, Costa Rica.

\*\*\* Facultad de Odontología, UCR, San José, Costa Rica.

tromboplastina parcial alargado, que corrige tanto con plasma adsorbido como con suero envejecido, y posteriormente una cuantificación de factor XI muy disminuida (7%) y una de factor XII normal. Posteriormente se cuantificó factor VIII y IX para corroborar el diagnóstico.

#### **DISCUSION:**

La deficiencia de factor XI fue descubierta en 1953 por Rosenthal y colaboradores (12), en dos hermanas y un tío materno que presentaban una enfermedad hemofílica moderadamente severa, diferente a las anteriormente conocidas que fue denominada hemofilia C o deficiencia del antecedente tromboplastínico del plasma (PTA) y que posteriormente recibió el nombre de factor XI en la clasificación internacional moderna. En 1955, el mismo autor (12), describió varias propiedades del nuevo factor, caracterizándolo como una globulina estable entre 20° y +28°C, cuya actividad se presenta tanto en suero normal como en el plasma previamente adsorbido con sulfato de bario.

Se sugirió inicialmente que la deficiencia genética se transmitía con carácter autosómico dominante de expresión incompleta (4, 5, 12). Posteriormente Rappaport y colaboradores (9), demostraron que la deficiencia se hereda mediante un gen autosómico recesivo de penetración variable, ocurriendo por igual en ambos sexos y manifestándose como un defecto mayor en individuos homo-cigotos con niveles de factor XI inferiores a 20 por ciento o como un defecto menor en los individuos heterocigotos con niveles entre 30-65 por ciento de factor XI, los cuales son asintomáticos (2, 8, 9, 11).

La deficiencia genética resulta por la ausencia de la molécula de factor XI y no por la presencia de una molécula funcionalmente anormal (11).

El cuadro hemorrágico suele ser muy moderado y mucho menos severo que el encontrado en la hemofilia clásica, siendo frecuentemente el primer síntoma un

sangrado anormal después de algún procedimiento quirúrgico (7, 8, 10).

La manifestación clínica más importante de esta enfermedad es el sangrado anormal después de las intervenciones quirúrgicas (2, 3, 5, 8, 14).

No existe una relación usual entre el nivel de factor XI y el cuadro hemorrágico, no conociéndose con certeza los niveles mínimos requeridos para una buena hemostasia, e incluso se ha reportado el caso de un paciente asintomático con menos de 1 por ciento de actividad de factor XI (4, 7).

El paciente reportado aquí no ha sido sometido a una cirugía mayor, ni ha presentado antecedentes de sangrado post extracción dental o cirugía menor. En 1988 presentó por primera vez un hematoma superficial importante después de un trauma leve. Esto motivó que se le hiciera un perfil de pruebas de coagulación, en donde se obtuvo un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) alargado más del doble del valor normal, con un tiempo de protrombina normal (ver Cuadro 1). Esto ubica el trastorno en la fase intrínseca del mecanismo de coagulación (factores XII, XI, IX u VIII). Mediante la prueba de corrección para el TTP utilizando plasma normal adsorbido con sulfato de bario y suero envejecido, se logró determinar cuál era el factor deficiente, basados en el hecho de que los factores de la vía intrínseca presentes en el plasma adsorbido son el VIII, XI y XII, y los presentes en el suero envejecido el IX, XI y XII. Por consiguiente, si al plasma alargado del paciente se le agrega plasma adsorbido y corrige el TTP, sería deficiencia de factor VIII, si no corrige con plasma adsorbido pero sí con suero envejecido, sería deficiencia de factor IX, que está presente en ese suero. Si corrige tanto con plasma adsorbido como con suero envejecido, sería deficiencia de factor XI o XII, ya que ambos factores están presentes tanto en el plasma adsorbido como en el suero.

Esto fue lo que sucedió en el presente trabajo, por lo que el paso siguiente fue cuantificar factor XI y XII. Se encontró una

deficiencia severa (7%) de factor XI. Al hacer el estudio en sus ancestros, se determinó una deficiencia heterocigota en ambos, por lo que se confirmó la deficiencia homocigota del paciente convirtiéndose así en el primer caso encontrado en nuestro medio.

Los hallazgos clínicos son claramente compatibles con el diagnóstico establecido. Los pacientes se tratan, con buen resultado, con cantidades moderadas de plasma fresco (1, 4, 8). A pesar de que en estos pacientes descritos la tendencia hemorrágica asociada con procedimientos quirúrgicos es muy variable, es más prudente prevenir una complicación de este tipo que detenerla una vez que ha ocurrido, por lo que se recomienda administrar al menos 500 ml de plasma fresco (congelado) antes de la operación, para elevarlos niveles de factor XI a un nivel hemostático aceptable. Posteriormente, son necesarias las infusiones de 100 ó 200 ml de plasma cada día por 4 a 5 días, para prevenir un sangrado secundario que en algunas ocasiones se presentan en estos

pacientes (4, 8). En especial, se ha observado una incidencia aumentada de sangrado después de cirugía prostática en estos pacientes, quienes son predominantemente de origen judío (1).

7% Factor XI

#### ABSTRACT

*A congenital deficiency of Factor XI in discussed in a male patient, 39 years old, Costa Rican of Jewish Aschkenazite origin, without bleeding antecedents and whose inicial clinic manifestation was a superficial abdominal hematoma in 1988 after a slight traumatism. The methodology of the diagnosis is established and the available literature is reviewed.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bashevkin, M. L.; Nawabi, F. U. The activated partial thromboplastin time. (letter). *Ann. Int. Med* 1986; 105(3):470.

#### CUADRO 1

##### RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN REALIZADAS AL PACIENTE

| Determinación                           | Paciente        | Normales           |
|---|-----------------|--------------------|
| - Tiempo de Sangrado                    | 3               | Hasta 6 min.       |
| - Conteo de plaquetas (10 x y1)         | 340             | 200-500            |
| - Tiempo de Protrombina (TP)            | 12 <sub>s</sub> | 12 <sub>s</sub>    |
| - Tiempo Tromboplastina Parcial (TTP)   | 66 <sub>s</sub> | 20-30 <sub>s</sub> |
| - Pba. Corrección para el TTP:          |                 |                    |
| Plasma Paciente + Plasma Adsorbido*:    | 27 <sub>s</sub> |                    |
| Plasma Paciente + Suero Envejecido:     | 31 <sub>s</sub> |                    |
| - PDF en suero                          | Negativo        | Hasta 10 uyg/ml    |
| - Fibrinógeno (mg/dl)                   | 250             | 200-400            |
| - Factor XI                             | 7%              | 80-120%            |
| - Factor XII                            | 100%            | 80-120%            |
| - Factor VIII                           | 100%            | 80-120%            |
| - Factor IX                             | 100%            | 80-120%            |
| - Inhibiciones Factores de Coagulación: | Negativa        | Negativa           |

\* Plasma de conejo libre de protrombina.

**CUADRO 2**  
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN REALIZADAS**  
**A LOS PADRES DEL PACIENTE**

| Determinación                       | Padre | Madre | Normales |
|-------------------------------------|-------|-------|----------|
| Tiempo de Protrombina (TP)          | 12,   | 12,   | 12,      |
| Tiempo Tromboplastina Parcial (TTP) | 34,   | 31,   | 20-30,   |
| Factor XI                           | 35%   | 40%   | 80-120%  |

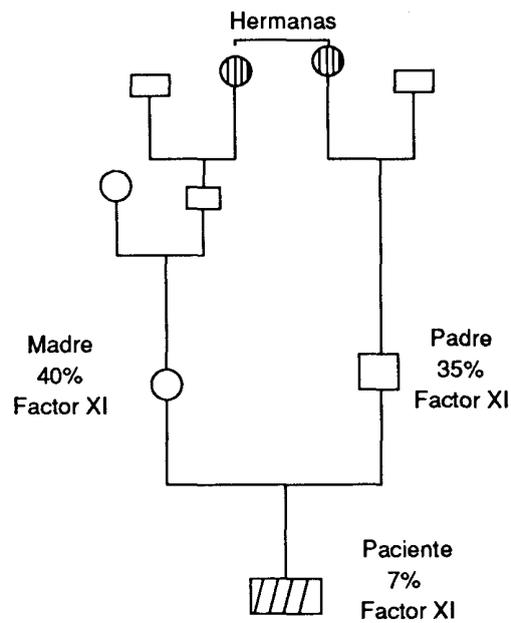


Figura 1. Consanguinidad y Niveles de Factor XI encontrados.

2. Echavarría, A. *Principios básicos de coagulación y hemostasis*. Colombia. Boehringer Ingelheim, 1979:76-78.
3. Figueroa, W. G. *Hematology*. A Wiley Medical Publication, John Wiley and Sons Inc. New York, 1981: 304-307.
4. Leavell-Thorup. *Hematología Clínica*. Editorial Interamericana, 3era. Edic. México DF. 1973: 393-396.
5. Miale, J. B. *Laboratory Medicine Hematology*. The C. V. Mosby Company, 6ta. Edición, St. Louis, 1982:831-833.
6. Muir, W. A. Ratnoff, O. D. The prevalence of plasma thromboplastin antecedent (PTA, factor XI) deficiency. *Blood* 1974; 44:569-70.
7. Pérez Requejo, J. L. *Hematología Básica*. Hemostasia y Trombosis. Tomo III. Editorial Disinlimed C. A. 2da. Edición. Caracas. 1987:496.
8. Phillips, L. L; Hyman, G. A.; Rosenthal, R. L. Prolonged postoperative bleeding in a patient with factor XI (PTA) deficiency. *Ann of Surgery* 1965; 162(1):37-42.
9. Rappaport, S. I.; Proctor, R. R.; Patch, M. J. and Yettra, M. The mode of inheritance of PTA deficiency: Evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 1961; 18:149-165.
10. Restrepo, A.; Campuzano, G.; Falabella, F.; Layrisse, M.; Sarasti, H. Fundamentos de Medicina. *Hematología*. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas, Tercera Edición, Medellín, Colombia. 1987: 386.
11. Rimon, A.; Schiffman, S.; Feinstein, D. I. and Rappaport, S. I. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 1976; 48(2):165-174.
12. Rosenthal, R. L. Properties of plasma thromboplastin antecedent (PTA) in relation to blood coagulation. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45(1):123-129.
13. Sáenz, G. F.; Atmetlla, F.; Jiménez R.; Barrantes, A. *Hemostasia y coagulación Sanguínea. Teoría, Técnicas e Interpretaciones*. Publicaciones de la Universidad de Costa Rica, 5ta. Edición, 1978: 83-87; 98-104.
14. William, W. J.; Beutler, E.; Erslev, A. J.; Lichtman, M. A. *Hematology*. McGraw- Hill Book Company, 3era. Edición, New York, 1984: 1209-1210; 1392.