

## Deficiencia de factores de la coagulación IX, XI, XII y lupus eritematoso sistémico

### Deficiency of coagulation factors IX, XI, XII and systemic lupus erythematosus.

Luis Del Carpio-Orantes

#### Resumen

Se comunica el caso de una paciente con deficiencia múltiple de los factores de la coagulación IX, XI y XII (hemofilias B y C), quien padeció manifestaciones sistémicas y bioquímicas compatibles con un cuadro clínico de lupus eritematoso sistémico, que se corroboró con el análisis de los anticuerpos específicos y con el cumplimiento de los criterios del Grupo de Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Eritematoso Sistémico; al analizar la bibliografía, éste es el primer caso reportado de esta asociación.

**PALABRAS CLAVE:** Hemofilia B; lupus eritematoso sistémico.

#### Abstract

This paper reports the case of a patient with multiple deficiency of coagulation factors IX, XI and XII (hemophilia B and C) who developed systemic and biochemical manifestations compatible with systemic lupus erythematosus, which was corroborated with the analysis of specific antibodies and compliance with the criteria of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics; analyzing the literature, this is the first reported case of this association.

**KEYWORDS:** Hemophilia B; Systemic lupus erythematosus.

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital General de Zona número 71,  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Veracruz, México.

**Recibido:** 6 de octubre 2018

**Aceptado:** 11 de octubre 2018

#### Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes  
neurona23@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L. Deficiencia de factores de la coagulación IX, XI, XII y lupus eritematoso sistémico. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):137-141. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3102>

## ANTECEDENTES

Los factores de la coagulación son proteínas específicas que intervienen en la hemostasia, se encuentran circulando libremente en forma inactiva y cuando ocurre algún evento hemorrágico éstas se activan en lo que se conoce como cascada de la coagulación, lo que favorece la formación del trombo y el alivio de la hemorragia. Existen estados mórbidos en los que hay deficiencia de uno o más factores de la coagulación que favorece síndromes hemorrágicos. Las deficiencias más comunes o frecuentes son las de los factores VIII y IX, conocidas como hemofilia A y B, respectivamente. Las deficiencias de los otros factores de la coagulación son menos frecuentes.

La deficiencia del factor IX o hemofilia B (enfermedad de Christmas) es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor IX, se debe a un defecto en los genes que se localizan en el brazo largo del cromosoma X; en términos clínicos se manifiesta por hemorragias, principalmente en los músculos y las articulaciones de intensidad variable, de acuerdo con la concentración circulante del factor deficiente. La incidencia es de 1/40,000 habitantes hombres. En la hemofilia B, la herencia se transmite ligada al cromosoma sexual X, los hombres son los principales afectados y las mujeres portan y transmiten la enfermedad; sin embargo, en casos raros la hemofilia puede afectar a mujeres, la mayoría con síntomas leves. Los síntomas dependen, en gran parte, del grado de deficiencia del factor de coagulación y se clasifican en: graves < 1%, moderado entre 1 y 5% y leves con factor VIII > 5%. El paciente con hemofilia padece hemorragias en diversos sitios del organismo, primordialmente en las articulaciones y los músculos. El comportamiento clínico depende de la gravedad de la deficiencia del factor.

El déficit congénito del factor XI (hemofilia C o síndrome de Rosenthal) es un trastorno hereditario de la coagulación, caracterizado por la reducción de la concentración o de la actividad del factor XI (FXI) [o ambos] y que resulta en síntomas hemorrágicos moderados, normalmente después de un traumatismo o cirugía. La prevalencia de las formas homocigotas se estima en 1/1,000,000. La enfermedad es más frecuente en la población judía. La frecuencia del déficit parcial entre los judíos ashkenazi es de 8%. La enfermedad afecta a hombres y mujeres por igual y se manifiesta a cualquier edad. El déficit congénito del FXI está causado por mutaciones en el gen F11 (4q35), que controla la producción del FXI plasmático. La transmisión es principalmente autosómica recesiva, pero también se han observado pacientes heterocigotos con síntomas hemorrágicos, lo que sugiere que también es posible una transmisión autosómica dominante. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de déficits de factores de coagulación, la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas está poco correlacionada con la concentración del FXI. El diagnóstico se basa en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y en la reducción de la concentración del FXI, que es inferior a 20 UI/dL en caso de déficit grave y varía entre 20 y 60 UI/dL en caso de déficit parcial.

El déficit congénito del factor XII (deficiencia del factor Hageman) es un trastorno hereditario de la coagulación, se distingue por disminución del factor XII y de otras proteínas de contacto, como precalicreína o cininógeno de alto peso molecular. Se desconoce su prevalencia. Es una proteasa de serina implicada en el inicio de la cascada de la coagulación y en la fibrinólisis. Por lo general, son asintomáticas y no condicionan hemorragias, únicamente prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado. Hay estudios prospectivos que correlacionan su deficiencia con riesgo aumentado para aborto recurrente y algunos investigadores lo consideran factor de riesgo de tromboembolismo.<sup>1-4</sup>

Estos tres factores de coagulación (IX, XI y XII) están relacionados porque participan en la fase de amplificación de la cascada de la coagulación en la que el factor XIIIa activa al factor XI y éste, a su vez, al factor IXa que finalmente y junto con el factor VIIIa, constituyen el complejo tenasa, responsable de la activación proteolítica del factor Xa, necesario para la última fase de la cascada de la coagulación, la fase de propagación. Estas deficiencias de factores de coagulación se consideran enfermedades poco frecuentes y algunas pueden acompañar a otras afecciones.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria crónica de causa desconocida, con afectación multiorgánica. Causa alteraciones hematológicas diversas, las más frecuentes son: anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, anemia hemolítica con reticulocitosis y la existencia de anticuerpos antifosfolípidos. Para establecer el diagnóstico de precisión deben cumplirse los criterios del Grupo de Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC). Las alteraciones en la coagulación se han reconocido en pacientes con lupus eritematoso sistémico, éstos tienen mayor riesgo de trombosis. Se han reportado complicaciones trombóticas en casi la mitad de los pacientes lúpicos que tienen anticoagulante lúpico y en 10% de los que no lo tienen, uno de los factores de este incremento sería la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. También se ha reportado la existencia de inmunoglobulinas que reaccionarían con otros factores hemostáticos, como: II, VIII, IX, XI, XII y XIII; así como inhibidores de la trombina y polimerización de la fibrina; pero son raros comparados con los del anticoagulante lúpico. En este artículo se comunica un caso en el que se documenta la deficiencia de los factores de coagulación IX, XI y XII y la aparición posterior de lupus eritematoso sistémico.<sup>5-8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad, sin antecedentes de enfermedades crónicas o alérgicas, ni antecedente familiar de enfermedades crónicas o hereditarias. Tenía diagnóstico establecido desde 2017 de deficiencia de factores de coagulación IX, XI, XII, bajo tratamiento expectante por hematología, porque no ha padecido síndromes hemorrágicos mayores. Acudió a evaluación médica por referir artralgias leves, así como astenia y adinamia de tres meses de evolución, destacó durante su revisión la caída fácil del cabello, zonas de fotosensibilidad facial, úlceras orales; se corroboraron las artralgias con predominio en las manos, en las metacarpofalángicas distales y proximales tenía zonas de flogosis. En términos bioquímicos, destacó leucopenia, linfopenia y prolongación del TTP. Debido a lo anterior, además de la deficiencia de factores de coagulación, se sospechó probable lupus eritematoso sistémico, por lo que se solicitaron anticuerpos específicos, reportando elevación de anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo, así como concentraciones elevadas de anticuerpos anti ADNds, con lo que se corroboró la sospecha al cumplir los criterios SLICC. Se descartaron patógenos condicionantes de las alteraciones hematológicas (**Cuadro 1**). Se inició tratamiento con deflazacort y cloroquina y se envió al servicio de Reumatología para su valoración y tratamiento.

## DISCUSIÓN

Este caso constituye el primer reporte de deficiencia múltiple de factores de la coagulación IX, XI y XII, que posteriormente desarrolló un cuadro de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios SLICC, sin síndrome antifosfolípido agregado, que podría correlacionarse más con estados trombóticos. Por fortuna, sin tendencias hemorrágicas y con un lupus de baja actividad.

**Cuadro 1.** Estudios de laboratorio básicos y anticuerpos específicos realizados a la paciente

Parámetro	Resultado	Parámetro	Resultado (interpretación)
Hemoglobina	12.41 g/dL	Antinucleares (ANA)	Positivos 1:160
Hematócrito	39%	Patrón (ANA)	Homogéneo
Leucocitos	3.4 x 10 <sup>3</sup> /μL	Anti ADNds	18 UI/mL (positivo)
Plaquetas	182.0 x 10 <sup>3</sup> /μL	Anti SM	< 0.1 (negativo)
Linfocitos	1.0 x 10 <sup>3</sup> /μL		
Neutrófilos	1.8 x 10 <sup>3</sup> /μL	Anticoagulante lúpico	No detectado
Glucosa	90 mg/dL	B2 glicoproteína IgG	< 9 SGU (negativo)
Urea/creatinina	38 mg/dL/0.6 mg/dL	B2 glicoproteína IgM	< 9 SMU (negativo)
TP	13.3 seg	B2 glicoproteína IgA	< 9 SAU (negativo)
TTP	49.1 seg	Anticardiolipinas IgM	<12 MPL (negativo)
Fibrinógeno	319 mg/dL	Anticardiolipinas IgA	<11 APL (negativo)
TSH	1.7 UI/mL (0.49-4)	Anticardiolipinas IgG	<14 GPL (negativo)
T3 libre	2.97 pg/mL (2.4-4.2)		
T4 libre	0.96 ng/dL (0.71-1.92)		
VIH (ELISA)	Negativo	Factor IX	46%
Hepatitis B/C	Negativo	Factor XI	62.9%
TORCH	Negativo	Factor XII	35.2%

TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T3: triyodotironina; T4: levotiroxina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TORCH: toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes; ANA: anticuerpos antinucleares; ADNds: anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico de doble cadena; SM: anticuerpos anti-Smith.

Destacó, además, por ser una paciente femenina en estado de portador y con concentraciones de los factores mencionados no tan disminuidos como para padecer manifestaciones hemorrágicas, por lo que se consideró proporcionar un manejo expectante de esas deficiencias. Pese a lo anterior, existen tratamientos de este tipo de deficiencias de factores de coagulación; para tratar la deficiencia del factor IX existen productos de factor IX coagulante purificados y concentrados de complejo de FIX. Cada unidad de FIX por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará la concentración plasmática de FIX en 1% aproximadamente. La semivida es de alrededor de 18 a 24 horas. Para tratar la deficiencia del factor XI, existen diversos concentrados de FXI, se recomienda que las dosis no excedan 30 U/

kg y que la concentración posinfusión de FXI:C no exceda 100 U/dL. En menor medida pueden administrarse: plasma fresco congelado, goma de fibrina y fármacos antifibrinolíticos. La deficiencia del factor XII no tiene un tratamiento específico, porque se han demostrado nulas manifestaciones hemorrágicas.

Existen en la bibliografía reportes de pacientes con lupus que padecen hemofilia adquirida y son favorecidos por la existencia de anticuerpos que funcionan como inhibidores de los factores de coagulación o asociados con el anticoagulante lúpico; sin embargo, no fue el caso de la paciente porque la deficiencia de factores se diagnosticó tiempo antes de la aparición del lupus. Por último, se insiste en que es necesario estudiar todos

los casos de leucopenia-linfopenia en pacientes hematológicos porque podrían estar cursando con algún trastorno de índole reumatológico.<sup>9,10</sup>

## CONCLUSIÓN

Este caso demuestra la deficiencia múltiple de factores de coagulación IX, XI y XII situación de muy baja incidencia, que en forma agregada padeció un cuadro de lupus eritematoso sistémico, por fortuna, sin manifestaciones hemorrágicas y con una enfermedad reumatológica controlable con tratamiento médico.

## REFERENCIAS

1. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia en Adultos, México: Secretaría de Salud; 2010.
2. Federación Mundial de Hemofilia (2004). ¿Qué son las deficiencias poco comunes de factores de la coagulación?, 2-29. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1338.pdf>
3. Portadoras y mujeres con hemofilia, Federación Mundial de Hemofilia. 2012. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1532.pdf>
4. García J, Majluf A. Hemofilia. Gaceta Médica de México 2013;149:308-321.
5. García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. An Med Interna (Madrid) [Internet] 2002 Oct;19(10):53-57.
6. Keeling D, Isenber D. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. Blood Rev 1993;7:199-207.
7. Stella CL, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal perinatal outcome. Clin Obstet Gynecol 2006 Dec;49(4):850-60.
8. Sáenz R, Ponsg A. Trombofilias congénitas: Impacto reproductivo y perspectivas de tratamiento. Rev Med Clin Condes 2007;18(4):383-393.
9. Ishikawa T, Tsukamoto N, Suto M, Uchiumi H, Mitsuhashi H, Yokohama A, Maesawa A, Nojima Y, Naruse T. Acquired hemophilia A in a patient with systemic lupus erythematosus. Intern Med 2001;40:541-3.
10. Gupta D, Chatterjee T, Sharma A, Ganguli P, Das S, Sharma S. Rare case of acquired haemophilia and lupus anticoagulant. Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30:197-200.