

# Deficiencia congénita de factor VII

## (Congenital factor VII deficiency)


Elieth Patiño-Pereira<sup>1</sup>, Kathia Valverde-Muñoz<sup>2</sup>, Paola Granados-Alfaro<sup>3</sup>,  
Carlos Santamaría-Quesada<sup>4</sup>

### Afiliación de los autores:

<sup>1</sup>Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina. San José, Costa Rica.

 0000-0002-7256-9605

<sup>2</sup>Caja Costarricense Seguro Social, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Hematología Pediátrica. San José, Costa Rica.

 0000-0003-2210-9384.

<sup>3</sup>Caja Costarricense Seguro Social, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Hematología Pediátrica. San José, Costa Rica.

 0000-0003-1172-1519.

<sup>4</sup>Caja Costarricense Seguro Social, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Laboratorio de Diagnóstico Molecular. San José, Costa Rica.

 0000-0002-7009-7659

### Abreviaturas:

PFC, plasma fresco congelado.

FVII, factor VII.

rFVIIa, factor VII recombinante activado.

TP, tiempo de protrombin.

TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

**Fuentes de apoyo:** La realización de este caso clínico fue realizado con recursos propios de cada autor.

**Conflictos de interés:** Las personas autoras en este caso clínico no tienen conflictos de interés.

✉ kathyvalverdem@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

## Resumen

La deficiencia congénita de factor VII es uno de los desórdenes congénitos de la coagulación más comunes, con una prevalencia a nivel mundial de 1:300,000-1:500,000. Se presenta el caso de un paciente masculino de 37 semanas y 5 días, nacido por cesárea intraparto y con el antecedente heredo-familiar de muerte de hermano a los 4 días de nacido por hemorragia intracraneal, quien a los 14 días de nacido es llevado a emergencias por sangrado umbilical que persistía después del desprendimiento del cordón. Su abordaje inicial incluyó la toma de tiempos de coagulación, lo que mostró alteración del tiempo de protrombina con tiempo de tromboplastina parcial y fibrinógeno normales. El sangrado, así como el tiempo de protrombina prolongado, persistió a pesar de que se administrara vitamina K en tres ocasiones y de transfundir plasma fresco congelado. Se sospechó defecto congénito de factor VII, que se confirmó con la cuantificación del factor. A los 2 meses y 10 días de edad, se le realizaron estudios moleculares basados en secuenciación masiva de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés). El análisis determinó dos variantes heterocigotas: F7, intrón 5, c.430+1G>A y F7, intrón 8, c.805+1G>A. Actualmente, el paciente se maneja con profilaxis 5 días de la semana con factor VII recombinante 200 µg/día intravenoso (280 µg/kg) sin recurrencia de sangrados.

**Descriptor:** (DeCS) deficiencia del factor VII, hemorragia intracraneal, tiempo de protrombina, herencia genética.

## Abstract

Factor VII congenital deficiency is one of the most common congenital deficiencies of the blood system, with a worldwide prevalence of 1:300,000-1:500,000. Here we describe a male patient, born by C section, with the family history of death at 4 days old of a sibling caused by intracranial hemorrhage, who presented bleeding at the umbilical cord site at 14 days old, even after falling of the cord. The initial assessment included laboratory tests with coagulation times revealing prolonged prothrombin time, with normal partial thromboplastin time as well as fibrinogen. The bleeding and the prolonged prothrombin time persisted despite the administration of vitamin K in three doses as well as fresh frozen plasma. Congenital defect of factor VII was suspected and later confirmed

by measuring the factor. At the age of 2 months and 10 days, molecular studies based on next-generation massive sequencing (NGS) were performed. The analysis exhibited two heterozygous variants: F7, intron 5, c.430+1G>A y F7, intron 8, c.805+1G>A. Currently the patient is receiving prophylaxis 5 days per week with recombinant factor VII 200 µg/ day intravenous (280 µg/kg) with no recurrent bleeding.

**Keywords:** factor VII deficiency, intracranial hemorrhage, prothrombin time, genetic inheritance.

**Fecha de recibido:** 22 de febrero 2023

**Fecha de aceptado:** 13 de junio 2023

La deficiencia congénita de factor VII es uno de los desórdenes congénitos de la coagulación **más comunes**. Se caracteriza por su herencia autosómica recesiva, con penetrancia variable<sup>1,2</sup> y tiene una prevalencia a nivel mundial de 1:300,000-1:500,000.<sup>3</sup> El gen en el cual ocurren las mutaciones es el F7, localizado en el cromosoma 13 (13q34).<sup>4,5</sup>

Un tercio de los pacientes con deficiencia de factor VII tiende a mantenerse asintomático toda su vida, por lo que la prevalencia puede ser mayor a la reportada.<sup>4</sup> La edad promedio de diagnóstico de este defecto hereditario es alrededor de los 8 años y los síntomas varían dependiendo del caso.<sup>5</sup> Existen manifestaciones menos graves de este trastorno, las cuales incluyen: epistaxis, gingivorragia, hematomas, metrorragia y hematuria; mientras que las manifestaciones graves del padecimiento incluyen: hematomas extensos, hemartrosis, sangrados gastrointestinales y hemorragias del sistema nervioso central.<sup>8</sup> El sangrado grave usualmente ocurre posterior al nacimiento y se presenta a nivel del sistema nervioso central con una frecuencia de 2,5%. Rara vez se reportan los casos de pacientes con sangrados cerebrales neonatales que logran sobrevivir.<sup>4,6</sup>

A continuación, se presenta un caso pediátrico con el que se busca estimular en la comunidad médica la sospecha clínica de deficiencia de factores de coagulación ante cuadros clínicos de sangrados inusuales en edad pediátrica, en particular los cerebrales, así como la conciencia de la importancia de esta sospecha clínica en el abordaje inicial de estos casos poco comunes.

### Presentación de caso

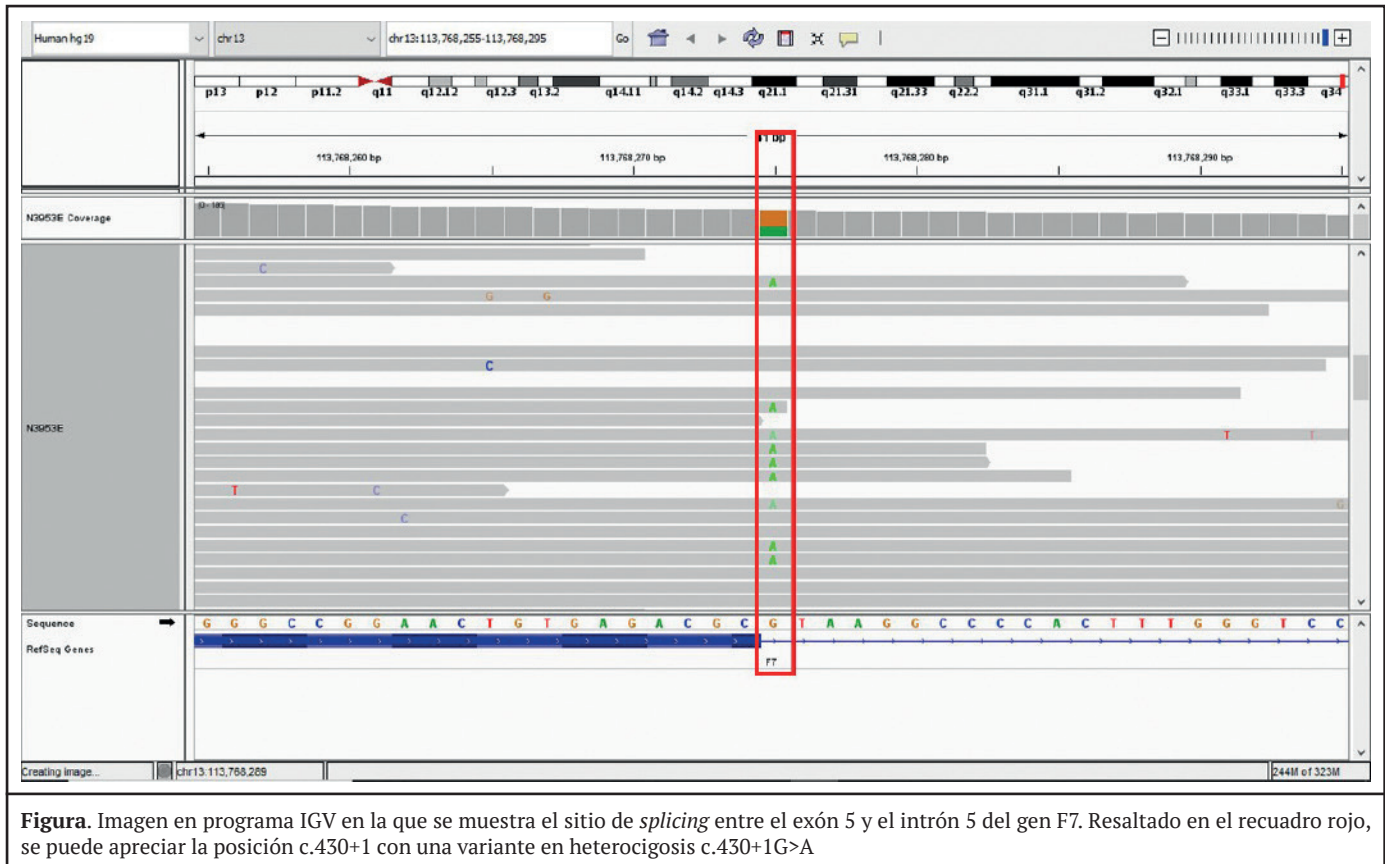
Paciente masculino, nacido por cesárea intra-parto, con una edad gestacional de 37 semanas y 5 días, un peso al nacer de 3500 kg, talla de 51 cen-

tímetros, circunferencia cefálica de 33,5 centímetros y Apgar 9/9, sin datos de sufrimiento fetal y con esquema de vacunación completo. Posee el antecedente heredofamiliar de muerte de hermano a los 4 días de nacido por hemorragia intracranial sin etiología identificada y con padres no consanguíneos. A los 14 días de nacido, se le llevó al servicio de emergencias por sangrado umbilical, el cual persistía después del desprendimiento del cordón. La madre consultó en tres ocasiones y se le dieron recomendaciones con manejo ambulatorio; sin embargo, el sangrado en el sitio del cordón umbilical persistió, por lo cual la madre consultó de nuevo a los 21 días de nacido el niño. Se decidió ingresar al paciente y realizar estudios. El abordaje inicial incluyó la toma de tiempos de coagulación, lo que mostró alteración a expensas del tiempo de protrombina (TP), con tiempo de tromboplastina parcial (TTP) normal y fibrinógeno normal (Cuadro). Se decidió administrar vitamina K en 3 ocasiones, pero al permanecer prolongado el TP, se resolvió transfundir plasma fresco congelado (PFC). No obstante, el paciente persistió con sangrado y alteración del TP, lo cual hizo que se sospechara de un defecto hereditario de la coagulación. Se interconsultó a Hematología Pediátrica y se realizaron cuantificaciones de factores de coagulación, con lo que se confirmó la deficiencia congénita severa de factor VII. Se colocó una dosis de rFVIIa, con lo cual aumentó el nivel de factor VII (Cuadro).

Para este momento, el paciente ya no presentaba sangrado, por lo cual se decidió proseguir sin profilaxis hasta que llegara a una edad donde, por su movilidad, existiera riesgo de trauma. A los 33 días de nacido, el paciente presentó una infección por SARS-CoV-2 que ameritó internamiento, pero que se resolvió sin presentar secuelas. A los 2 meses de nacido, el paciente presentó historia de 24 horas de evolución de irritabilidad y rechazo al alimento.

Se le solicitó una tomografía axial computarizada urgente que evidenció hemorragia en sistema nervioso central a nivel frontal derecho, motivo por el cual se le realizó una craneotomía con hemilobectomía frontal derecha. Debido a esta manifestación de sangrado grave, se tomó la decisión de iniciar profilaxis con rFVIIa diaria hasta la resolución del sangrado cerebral. A los 2 meses y 10 días, se le realizaron estudios moleculares basados en secuenciación masiva de nueva generación (NGS por

sus siglas en inglés). El análisis determinó dos variantes heterocigotas: F7, intrón 5, c.430+1G>A y F7, intrón 8, c.805+1G>A, definidas en conjunto como patogénicas según los criterios PVS1, PMS2 y PP5 del *American College of Medical Genetics*. (Figura)<sup>7</sup> Actualmente, el paciente continúa con profilaxis 5 días de la semana con rFVIIa 200 µg/ día IV (280 µg/kg) de lunes a viernes a través de catéter subclavio externo permanente. El paciente no ha vuelto a presentar ninguna manifestación de sangrado.



## Discusión

La deficiencia congénita de factor VII fue descrita por primera vez en 1951; el factor VII fue secuenciado por completo hasta 1987.<sup>8,11,12</sup> La asociación entre las mutaciones en el gen relacionado con el factor VII y las manifestaciones clínicas aún se encuentra en estudio y se cree que existen factores ambientales y hereditarios que modulan la expresividad de la deficiencia y generan discordancia entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad.<sup>6,12,13</sup>

Los sangrados anormales, en especial en el periodo neonatal, deben obligar al médico

a sospechar de deficiencias de factores de la coagulación, en especial en un caso como el estudiado, en que el paciente presenta sangrado umbilical anormal desde el nacimiento que obliga a la madre a consultar en varias ocasiones y, **aún más importante**, con el antecedente de un hermano que fallece en periodo neonatal por un sangrado cerebral. Para realizar el diagnóstico, se debe efectuar un análisis de rutina (TP, TTP y recuento de plaquetas), seguido de la medición de la actividad coagulante del FVII. Es necesario repetir la prueba del FVII al menos una vez para confirmar la deficiencia; adicionalmente, aunque no es indispensable, resulta útil llevar a cabo estudios de otros factores de coagulación dependientes de

vitamina K para descartar deficiencias combinadas, de ser este el caso, el TTP se encontraría prolongado también.<sup>9,12,14</sup> Como se puede ver en el Cuadro, este paciente presentó alteración en el TP aislada con

TTP normal y fibrinógeno normal, lo cual establece la sospecha diagnóstica de deficiencia congénita de factor VII, confirmado por la cuantificación del mismo factor.

<b>Cuadro. Tiempos de coagulación y factor VII del paciente al ingreso y posterior a profilaxis</b>				
<b>Estudios de laboratorio</b>	<b>Al Ingreso</b>	<b>Posterior a dosis de factor VII a las 12 h</b>	<b>En profilaxis con rFVIIa</b>	<b>Referencia</b>
TP s	158.4	24	Menos de 10	13.5-16.4
Porcentaje de actividad TP%	5	42%	100	70-100
TTP s	33.1	30	29	31.2-44
Factor VII%	menos de 1	14	91	67-107

s=segundos

Este padecimiento presenta manifestaciones clínicas no severas y leves. Los pacientes sintomáticos se pueden dividir en aquellos con tendencia a sangrados de leves a moderados, los cuales usualmente son mucocutáneos, al igual que ocurre en los trastornos plaquetarios, y aquellos que presentan riesgo de desarrollar hemorragias que potencialmente arriesguen su vida o sus extremidades<sup>10,15</sup>. El sangrado del cordón umbilical está asociado a un alto riesgo de desarrollar hemorragias más graves, a nivel de sistema nervioso central y gastrointestinal, estos sangrados usualmente ocurren poco después del nacimiento. El paciente de este caso clínico presentó sangrado de cordón umbilical que efectivamente lo predispuso a hemorragias más graves como la del SNC, la cual presentó a los 2 meses de nacido; ambos cuadros clínicos son altamente sugestivos de deficiencia de factor VII. Otros sangrados que pueden generar sospecha de una deficiencia de FVII incluyen sangrado después de la circuncisión o de la punción de talón durante el periodo neonatal y las extracciones dentales en la infancia.<sup>12,15</sup>

El objetivo de un diagnóstico temprano y específico de la deficiencia de algún factor de la coagulación es la administración de la terapia específica. Para el caso en particular de deficiencia congénita de factor VII, existen varias opciones terapéuticas: rFVIIa, factor VII derivado de plasma, PFC y concentrados de complejo de protrombina. El rFVIIa es la terapia de reemplazo más utilizada, su ventaja principal es la eficacia, además de no ser un derivado de plasma humano; sin embargo, el costo por dosis es muy elevado. La indicación más frecuente para la profilaxis a largo plazo son las hemorragias a nivel de sistema nervioso central, seguidas de

hemartrosis y sangrado gastrointestinal, esta debe haber iniciado poco después del primer sangrado significativo en las formas severas de deficiencia de FVII, como le ocurrió al paciente que aquí se describe. Los sangrados menos graves no requieren terapia de reemplazo recombinante y suelen resolverse con agentes hemostáticos locales y solo administra terapia de reemplazo en la preparación de eventos quirúrgicos.<sup>12</sup> En este caso, el paciente se encuentra recibiendo profilaxis 5 días de la semana con rFVIIa para el manejo de su desorden.

La deficiencia de factor VII es el desorden congénito más común y tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas que van desde sangrados leves hasta graves. El diagnóstico se sospecha por la alteración de las pruebas de tiempos de coagulación y se confirma con la medición del factor VII. Se debe sospechar en familias consanguíneas o con historial de sangrados graves. La confirmación molecular e identificación de la mutación de F7 ayuda a establecer un diagnóstico claro y definitivo para el inicio de una terapia temprana y consejo genético.

## Referencias

1. Napolitano M, Giansily-Blaisot M, Dolce A, Schved J, Auerswald G, Ingerslev J, *et al.* Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy, and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica*. 2013; 98:538-544. DOI:10.3324/haematol.2012.074039
2. Robinson S. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2019; 58:569-571. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006

3. Hrdlickova R, Blahutova1 S, Hajek R, Cermakova Z. Management of Surgical Procedures in Patients with Inherited F VII Deficiency: Six Years of Experience. *J Blood Disorders Transf.* 2014; 5:1000239. DOI: 10.4172/2155-9864.1000239
4. Lo Y-C, Peng C-T, Chen Y-T. Case report: Factor VII Deficiency presented with cephalohematoma after birth. *Front Pediatr.* 2021; 9:1-5. DOI:10.3389/fped.2021.755121
5. Livio T, Ramírez D. Deficiencia congénita de factor VII: reporte de caso y revisión de literatura. *Arh Med.* 2021; 7:1-4. DOI: 10.3823/1483
6. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Tyagi S, Seth T, Saxena R. Factor VII deficiency- an enigma; clinicohematological profile in 12 cases. *Hematology.* 2019; 23:97-102. DOI:10.1080/10245332.2018.1518799
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17:405-424. DOI:10.1038/gim.2015.30
8. Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII gene defects: review of functional studies and their clinical implications. *Iran Biomed J.* 2019; 23:165-174. DOI: 10.29252/23.3.165
9. Sevenet P-O, Kaczor D, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23:703-710. DOI:10.1177/1076029616670257
10. Altamirano M, Rivera A, Díaz C, Araujo J. Hemorragia digestiva en el contexto de una deficiencia aislada del factor VII: reporte de caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021; 37:1-9.
11. Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII deficiency: clinical phenotype, genotype, and therapy. *J Clin. Med.* 2017; 6: 1-8. DOI:10.3390/jcm6040038
12. Brandenburg T, Andrade R, De Oliviera A, Schossler F. Deficiencia congénita del factor VII de la coagulación: relato de casos de una institución de atención ambulatoria. *Rev Soc Perú Med Interna.* 2019; 32: 54-58. DOI:10.36393/spmi.v32i2.218
13. Tiscia G, Favuzzi G, Chinni E, Colaizzo D, Fischetti L, Intriери M, *et al.* Factor VII deficiency: a novel missense variant and genotype-phenotype correlation in patients from Southern Italy. *Hum Genome Var.* 2017; 4:17048. DOI:10.1038/hgv.2017.48
14. Bernardi F, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. *Haematologica* 2021; 106:351-362; DOI:10.3324/haematol.2020.248542
15. Salum HM, Lukumay J, Muze K, Swai P, Kindole C, Kipasika H, *et al.* Factor VII deficiency: a rare genetic bleeding disorder in a 7-year-old child: a case report. *J Med Case Rep.* 2023; 17:138. DOI:10.1186/s13256-023-03884-3