

HEMOFILIA TIPO B EN MUJERES. REPORTE DE DOS CASOS

TYPE B HAEMOPHILIA IN WOMEN. REPORTS OF TWO CASES

Arturo Guzmán Freja¹, Temenuska Ivanoff Siado²

RESUMEN

La deficiencia de factor IX de la coagulación se conoce como hemofilia tipo B, es una enfermedad huérfana, muy infrecuente en la población colombiana. Se encuentra ligada al cromosoma sexual X siendo las mujeres portadoras de la enfermedad y los hombres padecen los rigores de la severidad. Se describen dos casos de mujeres con deficiencia de factor IX (FIX), cuyos síntomas iniciales fueron metrorragia y epistaxis con niveles leves de déficit, en las cuales la aplicación periódica de FIX tuvo buen resultado en morbilidad y calidad de vida.

Palabras clave: Coagulación, Hemofilia B, Metrorragia, Mutación.

ABSTRACT

The deficiency of IX factor of the coagulation its known as hemophilia type B, is an orphaned disease, very infrequent in the Colombian population. Is linked to the sexual chromosome X being the carrying women of the disease and the men suffer the rigors of severity. 2 cases of women with deficiency of IX factor (FIX), are described, whose initial symptoms were metrorrhagia and epistaxis with slight levels of deficit, in which the periodic application of FIX had good result in morbidity and quality of life.

Keywords: Coagulation, Hemophilia B, Metrorrhagia, Mutation.

Recibido: Mayo 20 de 2013

Aceptado: Septiembre 18 de 2013

-
1. Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. afgf1967@gmail.com
 2. Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. nushka79@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es poco común en las mujeres y no hay mucho conocimiento sobre su manifestación clínica. La metrorragia es frecuente en varios trastornos congénitos e infrecuentes de coagulación incluyendo de las plaquetas (1). La hemofilia B es una enfermedad de origen genético, está ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan a una deficiencia cuantitativa o funcional del factor IX en la hemofilia B (2).

De esta manera la hemofilia B es un trastorno de la coagulación causado por la deficiencia parcial o completa, o la disfunción del factor IX que resulta de una variedad de defectos en el gen FIX (3).

Dado que la mujer posee dos cromosomas X, es comprensible que en la mayoría de los hemofílicos la madre sea la portadora del genotipo anormal, no obstante en el 30 % de los casos, la enfermedad proviene de mutaciones *de novo*. En estas generalmente el nivel del factor IX es de alrededor de 50 %, ya que uno de sus cromosomas X es normal, y aunque comúnmente son asintomáticas, algunas tienen tendencia hemorrágica (metrorragia y polimenorrea).

El estándar de oro diagnóstico para el estado de portadora es el estudio genético dirigido a buscar la mutación del gen respectivo (4). Existen formas severas, moderadas y leves en distintas familias. Las características clínicas y genéticas son similares a las de la hemofilia A, pero la frecuencia es solo una cuarta parte. Los pacientes con hemofilia B presentan Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TPTA) prolongados, pero tienen tiempos de pro-

trombina normales. El factor IX (FIX), participa en la activación del factor X para formar un coágulo de fibrina. Su función se mide mediante la prueba de actividad del factor X que culmina con la formación de bandas de fibrina. La molécula también puede detectarse en una prueba inmunológica como Ag: FIX. Los niveles de Ag: FIX rebasan los niveles de actividad de FIX en un tercio de los pacientes, incluyendo algunos con hemofilia B severa, que producen moléculas disfuncionales de FIX. El lugar de síntesis del FIX, que depende de la vitamina K, es el hígado (2).

Las mujeres con menstruación abundante pueden no considerar la revisión médica por falta de conocimiento y por ello la evaluación objetiva no es posible, razón por la cual el evaluador recurre a métodos subjetivos para poder calcular las pérdidas menstruales. En general, el 40 % de las mujeres con sangrado de más de 80 ml puede considerar su período como moderado o escaso, por el contrario, el 60 % de las mujeres con pérdidas apenas mayores a 20 ml puede estimar su período como "abundante". Clínicamente, las hemorragias menstruales mayores de 80 ml se consideran abundantes (5). Estrictamente se requieren estudios clínicos para evaluar la metrorragia como un problema común en las mujeres con trastorno hereditario de la coagulación, que se puede entender como presentación sintomática. La hemofilia B afecta a una de cada 1.000.000 de nacimientos de varones en los Estados Unidos y uno en 30.000 varones nacidos en Reino Unido (3). En Latinoamérica la prevalencia es de uno en 500.000 varones nacidos vivos, mientras que la prevalencia y la morbilidad en mujeres con metrorragia y trastornos hereditarios de la coagulación, han sido poco investigados por no considerar su probable origen hematológico. Actualmente el 40 % a 60 % de las mujeres con menstruación, se

quejan de metrorragia con un impacto significativo en su calidad de vida, que se estima sea por enfermedad de Von Willebrand de tipo 1 o 2 (6). En los casos donde no hay antecedentes familiares, el trastorno es el resultado de una mutación genética espontánea. La deficiencia de FIX es de 4-6 veces menos frecuente que la deficiencia de factor VIII (FVIII) (7). Generalmente los síntomas de presentación de los pacientes que sufren de hemofilia B son: hematomas, sangrados espontáneos, hemartrosis y limitación articular secundaria, hemorragia en el tracto gastrointestinal y sangrado del tracto urinario. Otras manifestaciones son: sangrado prolongado luego de extracción dental y cirugía. No se ha encontrado ninguna causa que soporte el origen adquirido de la hemofilia. El examen y la prueba diagnóstica se basa en un tiempo parcial de tromboplastina prolongado; su hallazgo y el factor de corrección con diferentes concentraciones de plasma/suero y FIX deficiente, bastarán para realizar el diagnóstico (8). El Tiempo normal de Protrombina (TP) y el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TTPA) anormal descartan otro trastorno dependiente de la vitamina K y el defecto en una ruta común.

El objetivo principal de la presente publicación es presentar dos pacientes femeninas con hemofilia tipo B y realizar una revisión de la patología, que si bien la detectamos, en ocasiones, tiende a ser subdiagnosticada.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Una mujer de 30 años de edad, colombiana, casada, madre de un hijo, de raza mestiza, residente y procedente de Santa Lucía, Atlántico, que comentó síntomas molestos de metrorragia desde los 11 años. Ella consultó varias veces durante su adolescencia al médico familiar, quien no indagó sobre molestias

manifiestas y por lo tanto no prescribió tratamiento. En su parto por vía vaginal hace seis años refiere sangrado profuso y transfusión sanguínea en cantidad que no recuerda. Paciente visitó a ginecólogo para obtener su punto de vista respecto a las molestias que estaba enfrentando en los últimos 10 años de su vida. La ultrasonografía (USG) y las indagaciones endocrinas pertinentes no revelaron quistes, endometriosis u ovarios hemorrágicos, que son causas comunes de metrorragia. Ella no tiene historia familiar de sangrado ni existen antecedentes de sangrado en otro sitio. Es referenciada y solicitada valoración hematológica, en la cual se ordenó perfil de coagulación. Las pruebas dieron como resultado: Tiempo de Protrombina (TP) de 13 seg con control de 13 seg (normal), los recuentos de plaquetas y la función fueron normales; Tiempo de Trombina (TT), normal (10 seg), pero con prolongación del Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TTPA) (54 seg con control de 19 seg). Esto indicó defecto de la vía intrínseca de la coagulación y se descartó la deficiencia de la vitamina K y factor V. Otras pruebas de laboratorio demostraron la deficiencia del factor IX y el ensayo factorial reveló deficiencia leve del nivel de actividad FIX (32 %), y factor VIII en niveles normales (Tabla 1). Los autoanticuerpos para FIX fueron medidos como inhibidores para factor IX encontrando 0 unidades Bethesda, descartando así la forma adquirida de la hemofilia tipo B.

Tabla 1. Severidad en la hemofilia tipo B según prueba factorial

Nivel	Porcentaje de actividad normal de factor en la sangre	Número de Unidades Internacionales (UI) por mililitro (ml) de sangre entera
Rango normal	50 %-150 %	0,50-1,5 UI
Hemofilia leve	5 %-40 %	0,05-0,40 UI
Hemofilia moderada	1 %-5 %	0,01-0,05 UI
Hemofilia severa	< 1 %	< 0,01 UI

Caso clínico 2

Mujer de 18 años de edad, de raza mestiza, soltera, sin hijos, procedente de Fusagasugá, Cundinamarca, Colombia, comenta historia prolongada de sangrado por encías, epistaxis desde su niñez (cuatro años), junto a metrorragia desde la menarquia. Paciente valorada por ginecólogo, quien descarta trastorno ginecológico primario que explique la metrorragia. Examen nasal por otorrinolaringólogo y sangrado por encías examinado por odontólogo no reveló ninguna causa primaria de sangrado. Ella nació de matrimonio consanguíneo, pero no se encontraron antecedentes familiares de sangrado al interrogatorio. La paciente se acercó al Centro de Atención de Hemofilia, consulta por Hematología para un perfil completo de la coagulación. Las pruebas de detección revelaron solo TTPA anormal (51 seg y control de 18 seg) con TP de 14 seg y control de 12 seg y TT normal de 11 seg indicativo de defecto vía intrínseca de la coagulación. Los laboratorios para la detección de niveles de Factores de esa vía de la coagulación más comunes arrojaron deficiencia del factor IX, revelando 37 % en nivel de actividad compatible con una deficiencia leve, es decir hemofilia tipo B (Tabla 1). Los inhibidores para factor IX revelaron 0 unidades Bethesda, descartando así la presencia de autoanticuerpos para factor IX. Se procedió a infundir concentrados de factor IX plasmático a demanda, durante los tres primeros días de su menstruación y la paciente responde mejorando el sangrado menstrual, gingivorragia y la epistaxis, así como también mejoraron los niveles de hemoglobina.

DISCUSIÓN

Las dos pacientes tenían función hepática normal previamente realizada, lo que indica que no tienen ninguna condición adquirida (hemofilia adquirida),

causando deficiencia del factor IX, situación confirmada por la ausencia de inhibidores para FIX en unidades Bethesda. Además, un valor de prueba de protrombina normal descarta la deficiencia de vitamina K y de algún factor dependiente de ella. Ninguna de las dos pacientes recibió tratamiento, pues sin un diagnóstico previo no era pertinente.

Después del diagnóstico de hemofilia tipo B leve y adjudicarle la causa de la metrorragia al déficit de este factor de la coagulación, se decide entonces, infundir concentrados plasmáticos de factor IX para llevar a niveles normales el defectuoso; consiguiendo de esta manera la normalización de la hemorragia no controlada y mejoría de la hemoglobina en los dos casos; disminuyeron también los episodios de gingivorragia y epistaxis del segundo caso.

Los estudios informaron una alta prevalencia de la metrorragia en mujeres con la enfermedad de Von Willebrand (9). El gen que codifica la síntesis del factor IX se halla al igual que el gen del factor VIII, en el extremo del brazo largo del cromosoma X, en la posición q27 (10). El factor IX, es una glicoproteína de 415 aminoácidos y de un peso molecular aproximado de 55 Kd, de cadena única dependiente de vitamina K, sintetizada por el hepatocito como una proteína precursora (la proteína en ausencia de vitamina K), a continuación, se somete a una amplia modificación postraduccional para convertirse en los zimógenos maduros completamente gamma-carboxilados y secretados finalmente en la sangre (2). El γ -carboxilación de casi la totalidad de los 12 residuos glutámico-amino-terminal es más importante, ya que se requiere esta modificación para la unión de iones de calcio y la actividad enzimática completa (11). Una variación de tres veces en la actividad del factor IX en el plasma es normal. Dado que el factor IX es más pequeño que la al-

búmina, y se distribuye tanto en el compartimento extra-vascular como intra-vasculares (2). La caracterización de una mujer joven con hemofilia B leve es una nueva mutación (codón 351, GCT (Ala) → CCT (Pro) del gen FIX (12). Si tenemos en cuenta que la hemofilia tipo B o deficiencia de factor IX es una enfermedad huérfana con una prevalencia poblacional muy baja, se hace muy improbable que se asocie a un trastorno menstrual que sí es lo suficientemente frecuente en la población como para pasar por alto; más aún cuando la hemofilia es un padecimiento esperado en el género masculino. En 1951 Merskey describió el estado de portadora sintomática de la hemofilia, a una mujer con clínica de sangrado anormal que fue leve en comparación con la del varón hemofílico.

Esta discusión se torna importante cuando entendemos que ante las metrorragias de las pacientes que consultan de forma repetida no se les considere dentro de la pesquisa inicial a las pruebas de coagulación y por ello mucho menos en la determinación de los factores de la coagulación. Las pacientes con estos trastornos pueden con alta probabilidad pasar toda la vida reproductiva con morbilidad establecida y sin diagnóstico evidente que las ayude a recibir tratamiento adecuado, condenándose a padecer las consecuencias a que son sometidas por cualquier eventualidad hemorrágica. Cabe anotar que estas pacientes con hemofilia B presentan además de la metrorragia, equimosis frecuentes, epistaxis y sangrados anormales durante el parto o cirugías, estos son los datos clínicos que caracterizan a las portadoras (13). Aunque la presencia de metrorragia no sea un factor definitivo a la hora de establecer el diagnóstico de portadora sintomática de hemofilia, sí tiene una alta incidencia en este colectivo (cerca al 67 % frente al 30 % de la población general) (14). Por este

motivo se cree necesario definir ciertos conceptos para su mejor manejo y evaluación. En primer lugar no se debe olvidar nunca que la metrorragia puede ser la consecuencia de anomalías no solo de la hemostasia, sino que puede deberse a causas locales (reparación tisular, contracción del miometrio o alteración en la producción local de prostaglandinas u otras hormonas), que deberán investigarse. En segundo lugar, decir que la cuantificación es complicada se puede definir la metrorragia como una pérdida mayor a 80 ml/ciclo; dicha definición es objetiva pero difícil de concretar. La metrorragia, por lo tanto, es un trastorno que pone en peligro la vida y puede ser debida inusualmente a trastornos hemorrágicos hereditarios graves e inesperados, con una tasa de mortalidad muy alta si las necesidades de diagnóstico y manejo para este trastorno de la coagulación no son abordadas. Estos reportes de casos indica que el método de análisis de sangrado uterino abundante debe apuntar a la detección de los trastornos de la coagulación.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta el número de mujeres que se queja de molestias menstruales después de la menarquia, independientemente de su edad, es de suma importancia considerar la indagación clínica de trastornos de la coagulación hereditarios antes de planificar cualquier terapia o someterse a procedimientos invasivos como histeroscopia y la histerectomía que pueden conducir a una alta tasa de sangrado postoperatorio y de morbi-mortalidad. Suministrar FIX de forma periódica o a demanda en mujeres con hemofilia tipo B (leve o moderada), en quienes su periodo menstrual ocasiona pérdidas hemáticas exageradas y por períodos extensos a los habituales, resulta de gran beneficio para evitar morbilidad y mejorar calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saxena R, Gupta M, Gupta PK, Kashyap R, Choudhry VP, Bhargava M. Los trastornos hereditarios de las mujeres indias con menorragia sangrado. *Hemofilia*. 2003; 9:193-6.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003; 361:1801-9.
3. Kasper C. Trastornos hereditarios de los factores de la coagulación, diagnóstico y tratamiento; Federación Mundial de Hemofilia; 2004.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austne DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a blind study *Br J Haematol*. 1975; 30:447-56.
5. Mishra KL. Hereditary bleeding disorder, factor IX deficiency in females: a case series. *Cases Journal*. 2009; 2:8940.
6. Rodeghiero F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin *Hemophilia*. 2008; 14 (Supplement 1):21-30.
7. Armentano D, Arthur RT, Darlington G, Savio LCW. Expression of human factor IX in rabbit hepatocytes by retrovirus-mediated gene transfer: Potential for gene therapy of hemophilia B. *Proc Natl Acad Sci*. 1990; 87:6141-5.
8. Pitney WR, Brozovic M. From Quantitative assay of coagulation factors. In *Practical Hematology*. 6th edition. Edited by Dacie JV, Lewis SM. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984:230-2.
9. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, Belling L, Holmberg P, Maclaughlin W, Howard F. Gynecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease, results of a patient survey. *Hemophilia*. 2000; 6:643-8.
10. Chen SH, Scott CR, Edson JR and Kurachi K. An insertion within the factor IX gene: hemophilia BEI Salvador. *Am J Hum Genet*. Apr 1988; 42(4):581-4.
11. Borowski M, Furie BC, Goldsmith GH, Furie B. Metal and phospholipid binding properties of partially carboxylated human prothrombin variants. *J Biol Chem*. 1985; 260:9.258-64.
12. Vivian C, Wan YCV, Ben Y, Chim CS, Chan TK. Hemophilia B in a Female Carrier Due to Skewed Inactivation of the Normal X-Chromosome. *American Journal of Hematology*. 1998; 58:72-6.
13. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, Van Amstel HK, Van DerR Bom JG, Van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006; 108:52-6.
14. Wahlber T. Carriers and non carriers of haemophilia. Evaluation of bleeding symptoms registered by self-administered questionnaire with binary questions. *Thrombosis Research Journal*. 1982; 25:415-22.