

Deficiencia parcial de factor XII (Hageman) estudio familiar

Dr. Alberto Barrantes B*
Dr. Carlos Montero U.**
Dr. Roberto Cordero M.**

El Factor XII activado desarrolla diversas funciones dentro del sistema hemostático entre las que destacan el ser acelerador del sistema intrínseco de activación de la protrombina, favorecer la conversión de plasminógeno en plasmina, activar la formación de quininas con producción secundaria de vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar y dolor; y finalmente reacciones todavía no bien identificadas en relación con la etiopatogenia de la trombosis (2).

Está presente en suero y plasma, es termoestable, no se altera durante el almacenamiento, su vida media "in vivo" varía entre 50 y 70 horas, y su actividad se desencadena por contacto con superficies extrañas (7). Especialmente es activado "in vivo" por la acción de las fibras del tejido colágeno liberadas en el lugar de la herida, e "in vitro" por diversas sustancias, que presentan la característica química común de poseer grupos polares en sus moléculas (13).

La deficiencia de Factor XII o enfermedad de Hageman es una entidad rara, se han descrito cerca de 100 casos, pero la incidencia es probablemente mayor a esta cifra debido a que el hallazgo es más o menos casual, al encontrarse que los exámenes de coagulación pre-operatorios dan resultados alterados (12), caracterizándose clínicamente

por su escasa sintomatología hemorrágica -presumiblemente por existir un mecanismo alterno para iniciar la coagulación (3,9)-, y por ser transmitida con carácter autosómico recesivo (2,6,7).

Analíticamente se suele encontrar en estos pacientes un alargamiento del tiempo de coagulación, ineficacia de las superficies de vidrio para activar el sistema intrínseco de generación de tromboplastina y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial (2).

El objeto del presente trabajo es reportar el estudio familiar efectuado en una familia costarricense con deficiencia parcial de Factor XII.

MATERIALES Y METODOS

Se le efectuaron al propósitus los siguientes exámenes: Tiempo de protrombina (Hyland, California), Tiempo de Tromboplastina parcial con caolín (Hyland, California), Tiempo de Tromboplastina parcial corregido con producto de contacto (8), prueba de tamizaje para factores XI y XII (11) con plasmas deficientes en factor XI y XII de la casa Dade, Miami, y cuantificación de factor XII (10). Todas las pruebas se llevaron a cabo en duplicado.

Propósitus: W.M.E., masculino, de 6 años de edad.

Referido a nuestro Servicio de Hematología por presentar un tiempo de tromboplastina parcial prolongado al efectuársele exámenes de coagulación preoperatorios. No

* Laboratorio de Investigación Clínica - Hospital México.

** Servicio de Hematología - Hospital México.

tiene historia de sangrado. No hay historia de sangrado en ninguno de los familiares, algunos de los cuales fueron estudiados.

RESULTADOS

En la tabla 1 se ven los resultados del propósisus, entre los cuales destaca un tiempo de tromboplastina parcial con caolín de 75 segundos, que corrigió a 46 segundos cuando se sustituyó el caolín con producto de contacto.

Ante estos resultados se procedió a hacer una prueba de tamizaje para factores XI y XII, cuyos resultados se ven en la Tabla 2.

Ante los resultados obtenidos, se pudo determinar que la deficiencia era de factor XII y se procedió a una cuantificación del mismo, clasificándose como deficiente parcial por tener un porcentaje de actividad de Factor XII de 30%, Tabla 3.

Al hacer el estudio familiar se pudo constatar que el padre y una hermana del propósisus tenían de tromboplastina parcial prolongado; al cuantificarse se obtuvo un porcentaje de actividad de factor XII de 35 y 36 respectivamente, catalogándose ambos como deficientes parciales.

Ninguno de los otros familiares estudiados dio tiempo de tromboplastina parcial prolongado. Figura 1.

DISCUSION

El hallazgo de las deficiencias parciales o totales de factor Hageman la mayoría de las veces son casuales, pues estos pacientes no cursan con problemas hemorrágicos. Generalmente, el hallazgo de un tiempo de tromboplastina parcial alargado al momento de exámenes preoperatorios, es lo que lleva a su estudio y a la subsiguiente clasificación como deficientes en factor XII.

Las pruebas de laboratorio son útiles para el diagnóstico, pero no hay ninguna correlación entre sus resultados y la gravedad de la hemorragia.

Se han sugerido vías alternativas para la conversión del factor XI en un agente procoagulante, para explicar la rara tendencia al sangrado en deficientes parciales y totales de factor XII, sugiriéndose que el factor Hageman no es una parte necesaria de la molécula activa de factor XI (9).

Al contrario de lo esperado varios pacientes portadores de este raro carácter han tenido infarto del miocardio, y como ejemplo, el paciente Hageman murió por un episodio tromboembólico (12).

Por tanto, junto a su escaso interés clínico, el factor Hageman, y en general el paciente deficiente del mismo ofrecen un gran interés fisiopatológico, especialmente por las todavía poco claras y a la vez sugerentes relaciones que existen entre factor de contacto y trombosis, y más concretamente entre factor Hageman y accidentes tromboembólicos (2).

Se ha visto que el eluido de factor de contacto en determinadas condiciones experimentales actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo que al estar dicho factor disminuido o ausente en los pacientes Hageman se favorece la agregación plaquetaria e indirectamente la tendencia a la trombosis (1).

Del estudio del pedigree familiar, Figura 1, vemos que de los progenitores del propósisus únicamente el padre tiene una deficiencia parcial de factor XII y los hermanos de éste no presentan un tiempo de tromboplastina parcial alargado; pero es bien sabido que solo una minoría de portadores tiene un tiempo de tromboplastina parcial alargado o niveles de factor XII anormales (4).

La concentración de factor XII en el plasma parece depender de un par de una serie de cuatro genes alélicos que posee una persona. Se ha postulado que diferentes combinaciones producen niveles de actividad dentro del rango normal, excepto cuando el alelo deficiente se presenta en estado homocigota. Este concepto de alelos múltiples en el locus Hageman es consistente con el amplio rango de valores normales reportado en la literatura (4). Alguno de los progenitores

del padre puede tratarse de una "penetración incompleta": en la que en realidad es portador del gene anómalo, pero por razones desconocidas no tiene manifestaciones fenotípicas (7). Puede también que el padre del propósitus sea un mutante nuevo, resultante de la mutación de un gameto paterno o materno, y ese caso será el primero que presente la anomalía en todo el árbol genealógico, y sus ascendientes, sus hermanos y sus primos hermanos estarán indemnes (7).

De la observación de este caso se puede trazar una consideración en lo que concierne a pruebas preoperatorios de la hemostasia. En caso de anormalidad de las pruebas de tamizaje sensibles, como tiempo de tromboplastina parcial activado, es necesario valorar la posibilidad de una deficiencia de factor XII, que probablemente es más frecuente de lo que se cree y que naturalmente no contra-indica la intervención (5).

El uso de producto de contacto en sustitución del caolín, es de gran ayuda para la diferenciación de un tiempo de tromboplastina parcial prolongado, puesto que en un caso de deficiencia de factor XI o XII el tiempo de tromboplastina parcial con caolín es anormal, porque no es posible la activación de los factores; pero si se sustituye el caolín por producto de contacto, el resultado se normaliza debido a que los factores de contacto se añaden activados. En este punto la historia clínica puede ayudar a diferenciar la deficiencia de factor XI o XII, puesto que la deficiencia de este último no está asociada a hemorragia, mientras la carencia de factor XI determina un síndrome hemorrágico de cierta gravedad, conocido como Hemofilia C.

SUMMARY

We present the familiar study of a partial deficiency of Factor XII. We found that a sister and the father, likewise the propósitus was partial deficient. The other members of the family do not have a partial thromboplastin time altered. None of the partial deficient has bleeding problems.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aznar, J., Alberola, V., Aznar, A. and Fernández-Pavón, A.: Action of the contact factor on the aggregation of the platelets. *Rev. Esp. Fisiol.* 28: 33- 1972.
- 2.- Aznar, J., Mayans, J., Aznar, J.A., Fernández-Pavón, A. y Calabuig, R.: Deficiencia de factor Hageman. A propósito de un caso. *Sangre* 18 : 356- 1973.
- 3.- Bennett, B. and Ratnoff, O.D.: The normal coagulation mechanism. *Med. Clin. N.A.* 56 : 95- 1972.
- 4.- Kasper, C.K., Whissel Buechy, D.Y.E. and Aggeler, P.M.: Hageman factor (factor XII) in an affected kindred and in normal adults. *Brit. J. Haemat.* 14: 543- 1968.
- 5.- Lobina, G.F., Mannucci, P.M., Cassina, I. and Ghaffari, K.: Carencia parziale di fattore XII (Hageman). Descrizione di un caso e studio familiares. *Boll. Soc. Ital. Emat.* 16: 154- 1968.
- 6.- Margolius, A. and Ratnoff, O.D.: Observations on the hereditary nature of Hageman trait. *Blood.* 11: 565- 1956.
- 7.- O.M.S.: Trastornos hereditarios de la coagulación. *Ser. Inf. Tecn.* No. 504, 1972.
- 8.- Pérez-Requejo, J.L. and Ingram, G.I.C.: Preparation of "contact product" as a reagent for coagulation test. *J. Clin. Path.* 28:596- 1975.
- 9.- Ratnoff, O.D.: Studies on the product of the reaction between activated Hageman factor (factor XII) and plasma thromboplastin antecedent (Factor XI). *J. Lab. Clin. Med.* 80: 704- 1972.

- 10.- Ruggeri, Z.M. e Capitanio, A.:
I tests di laboratorio per lo studio delle anomalie congenite e acquisite della coagulazione. en Mannucci, P.M. e Gorini, S. Alterazione congenite ed acquisite della coagulazione: metodi di studio. Piccin Editore, Padova, 1974.
- 11.- Rugger, Z.M.: Comunicación personal.
- 12.- Stormorken, H. and Owren, P.A.: Fisiopatología dell'emostasi. Agg. Ematologia. 8 (1): 3-40, 1971.

TABLA 1
ESTUDIOS DE COAGULACION DEL PROPOSITUS

	PACIENTE	NORMAL
Tiempo de tromboplastina parcial con caolin	75	40 – 50 seg.
Tiempo de tromboplastina parcial con producto de contacto	46	40 – 50 seg.
Tiempo de protrombina	100	80 – 100%
Tiempo de coagulación del plasma reclasificado	166	90 – 120 seg.
Plaquetas	340.000	150 – 300.000/mm ³

TABLA 2
PRUEBA DE TAMIZAJE PARA
DIFERENCIAR DEFICIENCIAS DE FACTOR XI O XII

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CON CAOLIN	
Pool de plasmas	48 seg.
0.1 ml pool + 0.4 ml PDF XI	60 seg.
0.1 ml pool + 0.4 ml PDF XII	65 seg.
Plasma del paciente	75 seg.
0.1 ml paciente + 0.4 ml PDF XI	60 seg.
0.1 ml paciente + 0.4 ml PDF XII	84 seg.
Plasma deficiente factor XI (PDF XI)	190 seg.
Plasma deficiente factor XII (PDF XII)	215 seg.

TABLA 3
ESTUDIOS DE COAGULACION DE LOS FAMILIARES
DE 1° GRADO DEL PROPOSITUS

	TTP CON CAOLIN	TTP CON PC	FACTOR XII	T. P.
Propósitus	75 seg.	46 seg.	30%	100%
Hermana	71 seg.	41 seg.	36%	100%
Hermano	48 seg.	41 seg.	100%	100%
Padre	61 seg.	42 seg.	35%	100%
Madre	42 seg.	46 seg.	110%	100%
NORMAL	40-50 seg.	40-50 seg.	70-165%	80-100%

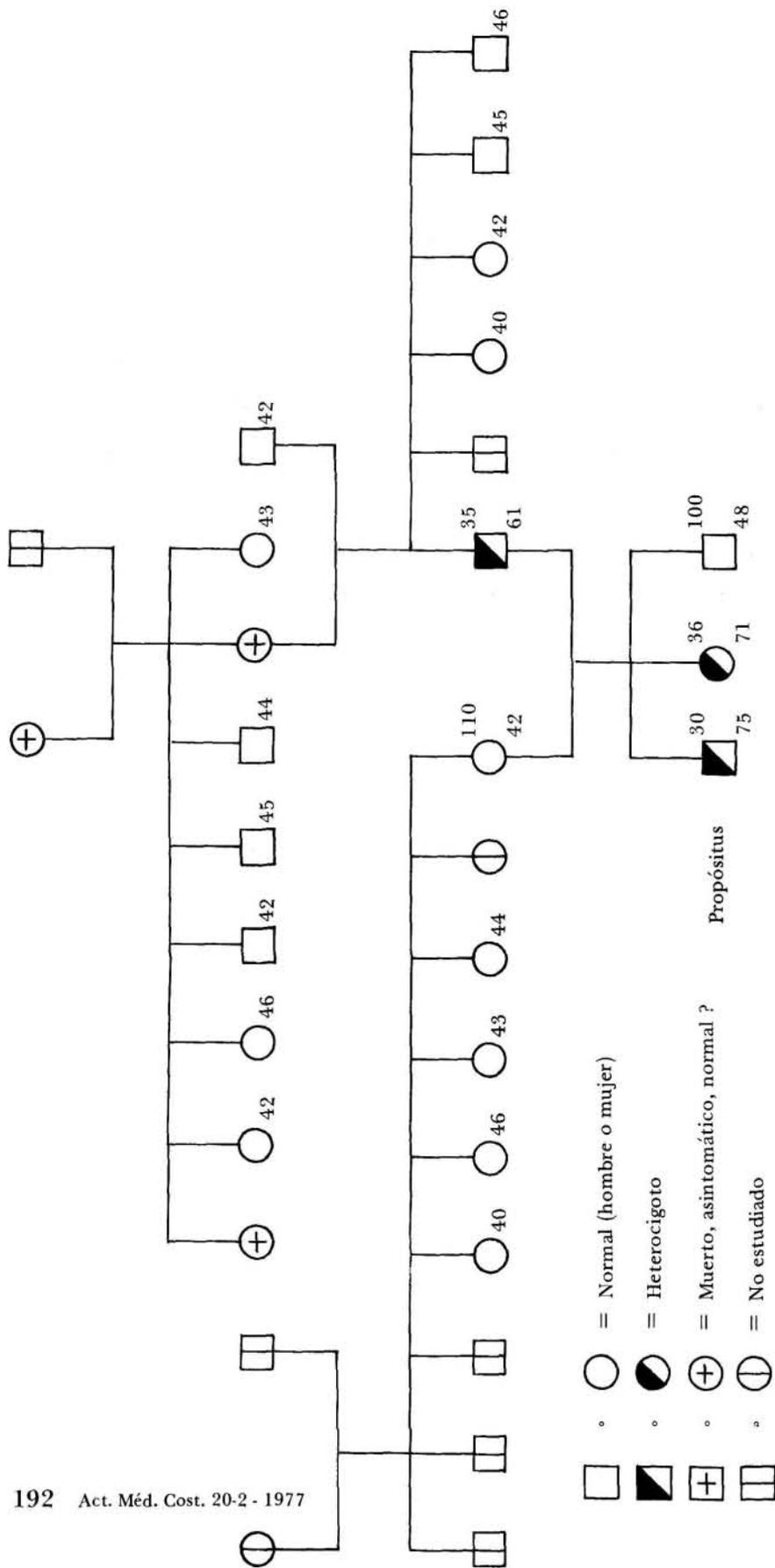


FIGURA 1: Pedigree familiar. Los números sobre cada círculo o cuadro se refieren al porcentaje de Factor XII y los números inferiores se refieren al tiempo de tromboplastina parcial en segundos.