



## Trombosis cerebral en presencia de un inhibidor específico contra el factor XII de la coagulación

*Octavio Martínez Betancur, Profesor Asistente, Inés López de Goenaga, Profesora Asistente. Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.*

### RESUMEN

El presente informe determina la especificidad de un inhibidor de la coagulación dirigido contra el factor XII, activador intrínseco de la fibrinólisis plasmática, en un paciente con un evento oclusivo vascular cerebral agudo de tipo trombótico, sobre un transfondo de múltiples infartos cerebrales antiguos. Se excluyó la presencia de anticoagulante lúpico mediante la prueba de neutralización de plaquetas. Como resultado de la inhibición del factor XII, se demostró la ausencia de actividad fibrinolítica del plasma en presencia de trombosis aguda, al no detectar productos de degradación de la fibrina (dímero-D y gelación del etanol negativos) y por la prolongación anormal del tiempo de lisis de euglobulina.

### SUMMARY

We report the presence of an specific inhibitor directed against Hageman factor (factor XII) in a male patient who suffered occlusive stroke and showed tomographic evidence of multiple previous brain infarcts. The presence of a lupus anticoagulant was excluded by means of the platelet neutralisation test. The reduction of the fibrinolytic activity in response to thrombosis as a result of factor XII inhibition was demonstrated by the abnormal prolongation of the euglobin lysis time as well as the absence of fibrin degradation products (negative D-dimer assay and ethanol gelation test).

### INTRODUCCIÓN

La prolongación de una o más pruebas de tamizaje de la coagulación, tales

como el tiempo de tromboplastina parcialmente activada, tiempo de protrombina o el tiempo de coagulación de trombina, puede ser debida a una deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor adquirido de la coagulación (1).

Los inhibidores adquiridos de la coagulación sanguínea son inmunoglobulinas con actividad de anticuerpo que inactivan factores de coagulación únicos o interfieren con la interacción de múltiples factores de coagulación durante la formación de fibrina (1-4). La mayoría son autoanticuerpos que pueden aparecer en asociación con enfermedades del colágeno, después de la administración de drogas o de novo, en individuos normales (1).

Para determinar si la prueba de tamizaje de coagulación prolongada es debida a una simple deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor, se mezclan volúmenes iguales de plasma del paciente y de plasma normal, y se practica nuevamente la prueba. Esta prueba se denomina prueba cruzada inmediata. El plasma del paciente que es deficitario en un factor de coagulación corregirá el déficit con la adición de plasma normal, y la prueba de tamizaje se normalizará. En presencia de un inhibidor, por el

contrario, la prueba de tamizaje permanecerá prolongada, dado que el inhibidor del plasma anormal neutralizará el factor de coagulación presente en el plasma normal mezclado (1).

Una prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa), en ausencia de heparina, que no corrija con una mezcla con plasma normal a volúmenes iguales, sugiere la existencia de un inhibidor para uno o más de los siguientes factores de la coagulación: XII, Kininógeno de Alto Peso Molecular, Precalicroína, XI, IX y VIII. Igualmente puede tratarse de un anticoagulante lúpico (1).

Así pues, la detección de un inhibidor mediante la prueba de tamizaje no indica cuál es el factor que es inactivado por el inhibidor. Deben hacerse determinaciones de los factores de coagulación para identificar el factor específico que ha sido neutralizado por el inhibidor, lo cual se verá reflejado en un bajo nivel del factor plasmático (1, 5).

El presente informe presenta el hallazgo «paradójico» de una prolongación del TTPa asociada a trombosis cerebral, como resultado de la inactivación específica del factor XII de la coagulación causada por un inhibidor.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente hombre de 38 años de edad, de ocupación jornalero en agricultura, quien tres días antes de la consulta presenta pérdida súbita del conocimiento con recuperación progresiva, quedando con jergoafasia y hemiparesia derecha. Al ingreso, frecuencia cardíaca 90 latidos/minuto, tensión arterial 140/90 mmHg; pulso radial regular, rítmico con la frecuencia cardíaca, sin evidencia de soplos carotídeos. Déficit neurológico consistente con lesión supratentorial izquierda cuyo estudio de tomografía axial computadorizada informa área hipodensa frontoparietal izquierda alrededor del valle silviano, con importante efecto de masa que desvía la línea media de izquierda a derecha y colapsa el ventrículo lateral izquierdo, además de infartos antiguos en territorio de las arterias cerebrales media derecha y posterior.

Estudios Doppler carotídeo y supraorbitario, normales. Ecocardiografía sin evidencia de lesiones intracavitarias cardíacas que sugieran posibilidad de evento isquémico cerebral de tipo embólico.

Dentro del estudio de un estado de hipercoagulabilidad se determinaron niveles de actividad de antitrombina III, proteínas C y S de la coagulación, y detección cuantitativa de anticuerpos Ig G e Ig M anti cardiolipina, todos normales (Tabla 1).

Con un tiempo de protrombina normal (13 s con control normal de 12 s) y ante la presencia de una prolongación de nueve segundos en el TTPa, en ausencia de heparina, que no corregía con la adición de plasma normal en proporción 1:1 (prueba cruzada inmediata), se sospecha la presencia de un inhibidor circulante de la coagulación dirigido contra uno o más componentes de la vía intrínseca. Fue

**Tabla 1.** Tamizaje de hipercoagulabilidad.

PRUEBA DE TAMIZAJE	VALORES DEL PACIENTE	VALORES NORMALES
Actividad de antitrombina III (%)	90	89 - 125
Actividad de proteína C (%)	120	70 - 130
Actividad de proteína S libre (%)	112	60 - 150
Ig G Anti-Cardiolipina (Unidades GPL)	1.5	0 - 4
Ig M Anti-Cardiolipina (Unidades MPL)	1.5	0 - 4

descartada su naturaleza de inhibidor inespecífico contra fosfolípidos *in vitro* ("anticoagulante lúpico"- "AL") mediante la prueba de neutralización por plaquetas (Tabla 2).

La cuantificación de factores de la coagulación mediante técnica de un solo paso, mostró sólo deficiencia de actividad de factor XII (porcentaje de actividad, 24%), con cuantificación de actividad normal de factores VIII, IX y XI. La deficiente actividad fibrinolítica del plasma se evidenció por el tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas mayor de tres horas, previa cuantificación normal de la concentración de fibrinógeno (3.65 g/L), y mediante la negatividad de la determinación del dímero-D y de una prueba negativa de gelación del etanol.

## DISCUSIÓN

El 24 de marzo de 1968, el señor John Hageman, el paciente índice con rasgo Hageman (menos del 1% de actividad del factor XII de la coagulación), murió inesperadamente 12 días después de haber sufrido fracturas de isquión e ilión izquierdos. La muerte del señor Hageman fue debida a un tromboembolismo pulmonar masivo, planteándose la paradoja de morir de un evento trombótico a pesar de tener un defecto claro en la vía intrínseca de la coagulación (6).

El factor XII de la coagulación (factor Hageman) participa en la iniciación de

la vía intrínseca de la coagulación y en la fibrinólisis plasmática intrínseca al convertir plasminógeno en plasmina vía activación de la uroquinasa, generando, por su deficiencia, una reducida actividad fibrinolítica con riesgo de trombosis (7, 8).

El grupo de trombofilia de Leiden, estableció el límite inferior de normalidad de la distribución del factor XII en 57% de actividad del factor, a partir del estudio de 350 sujetos controles normales (7). La prevalencia de deficiencia leve a severa de factor XII entre la población normal se estima en 1.5 a 3% (9) y la incidencia de enfermedad tromboembólica en pacientes con rasgo Hageman se estima es 10.9% (10). Inversamente, la prevalencia de niveles disminuidos de factor XII en pacientes no seleccionados con un primer episodio objetivamente diagnosticado de trombosis venosa es de 5 a 6% (7).

**Tabla 2.** Detección de inhibidor de la vía intrínseca de la coagulación no dirigido contra fosfolípidos. Si una mezcla a partes iguales de plasma a probar con plasma normal no corrige el TTPa a valores normales, se trata de un inhibidor de la coagulación; si además, cuando se realiza la PNP tampoco se normaliza el TTPa, se trata de un anticuerpo no dirigido contra fosfolípidos, descartándose el AL.

PRUEBA CRUZADA INMEDIATA	TIEMPO (S)
TTPa plasma normal (P.N.)	20
TTPa dilución P.N./P.P al 50%	37
TTPa plasma paciente (P.P.)	29
TTPa en neutralización por plaquetas	49

El hallazgo de un TTPa prolongado y un tiempo de protrombina normal localiza el defecto de coagulación en la vía de contacto - vía intrínseca de la coagulación- (11). Una falla en corregir el TTPa con plasma normal es fuerte evidencia en favor de la presencia de un inhibidor de la coagulación. En un paciente con trombosis arterial o venosa en el sistema nervioso central concomitantemente con un TTPa prolongado, es importante distinguir entre un inhibidor tipo «AL» o anticuerpo anticardiolipina y los inhibidores dirigidos contra proteínas específicas del sistema de contacto de la coagulación (12-17).

En 1983, el *Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis*, propuso los primeros criterios de laboratorio para el diagnóstico de «AL» (18). Surgieron críticas a estos criterios hasta que el *Scientific and Standardization Committee Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants* publicó sus criterios para la detección por laboratorio de anticoagulantes lúpicos. Estos fueron: i) prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como tiempo de coagulación con kaolín, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, prueba de inhibición de tromboplastina tisular o tiempo de tromboplastina parcialmente activada, sensible; ii) tiempo de coagulación de una mezcla de plasma normal y plasma a probar, significativamente más prolongado que mezclas de plasma normal con varios plasmas sin «AL»; iii) debe haber una corrección relativa del defecto por la adición de plaquetas lavadas, lisadas o preferiblemente liposomas de fosfolípidos conteniendo fosfatidilserina o fosfolípidos en fase hexagonal; y iv) debe ser inespecífico para algún factor individual de la coagulación y perder rápidamente

actividad aparente con la dilución del plasma con solución salina (19).

Dada la baja sensibilidad de las diferentes pruebas de coagulación empleadas en el tamizaje de «AL», se obliga el empleo de pruebas que confirmen que el inhibidor es dependiente de fosfolípidos. Así, cuando la anomalía es neutralizada por la adición de fosfolípidos a la prueba, como es el caso de la prueba de neutralización por plaquetas (PNP), se ve fuertemente sugerida la presencia de «AL» (19). La PNP, propuesta por Triplett y col (20) como prueba confirmatoria de la presencia de «AL», está basada en la capacidad de las plaquetas para corregir significativamente las anomalías de coagulación *in vitro* causadas por el efecto inhibidor del «AL». Kornberg y col (21) concluyen que la PNP es la más sensible de las pruebas confirmatorias de «AL», al tiempo que Lesperance y col (22) también encuentran en su estudio que la PNP es la prueba confirmatoria más sensible de «AL».

El tiempo de veneno de víbora de Russell puede usarse como prueba inicial sensible para el tamizaje de «AL» o como prueba confirmatoria (23), pero no es la única prueba confirmatoria de «AL». En su ausencia, la PNP tiene un buen rendimiento como prueba confirmatoria.

Es inusual demostrar inhibidores de la coagulación sin que exista una deficiencia heredada de factores de la coagulación, usualmente déficit severo de factor VIII procoagulante (FVIII:C). Por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra el factor deficitario se detecta entre 10% y 20% de quienes son repetidamente transfundidos con derivados plasmáticos que contienen FVIII:C (24, 25). Algunos informes describen inhibidores contra el factor XII (1), pero sin una completa caracterización de la especificidad de

tales inhibidores. Gandolfo y col. describieron un paciente con lupus eritematoso sistémico y un inhibidor en el cual únicamente la cuantificación del factor XII estaba baja, pero no excluyeron la presencia de «AL» (26).

El presente informe sí determina la especificidad de un inhibidor de la coagulación dirigido contra el factor XII, al comprobar su disminuida actividad plasmática en un paciente con un evento oclusivo vascular cerebral agudo sobre un transcurso de múltiples infartos cerebrales antiguos, habiéndose descartado previamente la presencia de un «AL». Demuestra además la reducida actividad fibrinolítica del plasma como resultado de la inhibición del activador intrínseco de la fibrinólisis, el factor XII, al mostrar ausencia de productos de degradación de la fibrina (dímero-D y gelación del etanol negativos) y tiempo de lisis de euglobulina prolongado en presencia de trombosis aguda (27).

No podemos sugerir relaciones entre la presencia del inhibidor específico estudiado en el paciente y alguna de las enfermedades que, por analogía con otros inhibidores adquiridos de la coagulación, son consideradas origen de inhibidores. La categoría más común de enfermedad asociada con inhibidores adquiridos contra el factor VIII:C en el estudio de Green y Lechner (28) fue la de enfermedades autoinmunes, la cual se documentó en 18% de los pacientes. Estas enfermedades incluyeron artritis reumatoidea (8%) y lupus eritematoso sistémico (6%). De los pacientes en dicho estudio con actividad inhibidora adquirida pero sin enfermedad autoinmune, 7% tuvieron malignidad, 5% habían sido tratados con múltiples drogas y 5% tenían alteraciones dermatológicas. El 12% tenían asma, diabetes, hepatitis o transfusiones múltiples. Sin embargo, de este grupo, el 46% de los pacientes no tuvieron enfermedad asociada identi-

ficable. Informes de inhibidores adquiridos contra otros factores de coagulación diferentes al VIII y XII, incluidos anticoagulantes con propiedades similares a la heparina, señalan las mismas entidades nosológicas asociadas, así como casos sin enfermedad demostrable (2, 29- 43).

La escogencia del régimen terapéutico para este paciente, consistente en anticoagulación a largo plazo con Warfarina, se fundamentó en el eventual deterioro neurológico por infartos a repetición.

Las opciones terapéuticas para otros

inhibidores, la mayoría de los cuales cursa con manifestaciones hemorrágicas, dependerán del nivel del inhibidor, la enfermedad subyacente, y el grado de interacción del anticuerpo con el factor de coagulación de reemplazo terapéutico (24).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Godwin J, Roberts HR.** Immunology of Acquired Inhibitors to Clotting Proteins. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL. Manual of Clinical Laboratory Immunology. Third Edition. ASM. Washington 1986: 635 - 649.
2. **Margolius A, Dudley PJ, Ratnoff OD.** Circulating Anticoagulants: A Study of 40 Cases and a Review of the Literature. *Medicine* 1961; 40: 145 - 202.
3. **Kunkel LA.** Acquired Circulating Anticoagulants. *Hematol/Oncology Clin North Am* 1992; 6: 1341 - 1357.
4. **Mannucci PM, Giangrande PLF.** Acquired Disorders of Coagulation. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DO, Tuddenham EGD. Haemostasis and Thrombosis. Third Edition. Churchill Livingstone. Singapore 1994: 949 - 986.
5. **Feldman MD, McCrae KR.** Clinical Coagulation Laboratory Evaluation of Hemostasis in the Perioperative Period. In: Lake CL, Moore RA. Blood: Hemostasis, Transfusion, and Alternatives in the Perioperative Period. Raven Press, Ltda. New York 1995: 153 - 178.
6. **Ratnoff OD, Busse RF, Sheon RP.** The Demise of John Hageman. *N Engl J Med* 1968; 279: 760 - 761.
7. **Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al.** John Hageman's Factor and Deep-Vein Thrombosis: Leiden Thrombophilia Study. *Br J Haematol* 1994; 87: 422 - 424.
8. **Hathaway WE, Goodnight SH.** Contact Factor Deficiencies. In: Hathaway WE, Goodnight SH. Disorders of Hemostasis and Thrombosis. A Clinical Guide. McGraw-Hill, Inc 1993: 147 - 154.
9. **Halbmayer WN, Haushofer A, Schon R, et al.** The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) Deficiency Among the Normal Population: Evaluation of the Incidence of FXII Deficiency Among 300 Healthy Blood Donors. *Thromb Haemost* 1994; 71: 68 - 72.
10. **Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD.** Thrombosis or Myocardial Infarction in Congenital Clotting Factor Abnormalities and Chronic Thrombocytopenias: A Report of 21 Patients and a Review of 50 Previously Reported Cases. *Medicine* 1983; 62: 248 - 255.
11. **Suchman AL, Griner PF.** Diagnostic Uses of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time. *Ann Intern Med* 1986; 104: 810 - 816.
12. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1993; 328: 121 - 128.
13. **Brey RL, Gharavi AE, Loeshim MD.** Neurologic Complications of Antiphospholipid Antibodies. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1993; 19: 833 - 850.
14. **Coull BM, Levine SR, Brey RL.** The Role of Antiphospholipid Antibodies in Stroke. *Neurologic Clin* 1992; 10: 125 - 143.
15. **Kushner M, Simonian N.** Lupus Anticoagulants, Anticardiolipin Antibodies, and Cerebral Ischemia. *Stroke* 1989; 20: 225 - 229.
16. **Kelley RE, Gilman PB, Kovacs AG.** Cerebral Ischemia in the Presence of Lupus Anticoagulant. *Arch Neurol* 1984; 41: 521 - 523.
17. **Levin SR, Brey RL.** Neurological Aspects of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Lupus* 1996; 5: 347 - 353.
18. **Green D, Hougie C, Kazmier FJ, et al.** International Committee Communications. Report of the Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation: Studies of the «Lupus Anticoagulant». *Thromb Haemostas* 1983; 49: 144 - 146.
19. **Petri M.** Diagnosis of Antiphospholipid Antibodies. Comunicación personal. Manuscrito previo a publicación en Rheumatic Disease Clinics of North America.
20. **Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, et al.** Laboratory Diagnosis of Lupus Inhibitors: A Comparison of the Tissue Thromboplastin Inhibition Procedure with a New Platelet Neutralization Procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 678 - 682.
21. **Kornberg A, Silber L, Yona R, et al.** Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Patients with Lupus Anticoagulant. *Eur J Haematol* 1989; 42: 90 - 95.
22. **Lesperance B, David M, Rauch J, et al.** Relative Sensitivity of Different Tests in the Detection of Low Titer Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 1988; 60: 217 - 219.
23. **Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS.** The Use of Dilute Russell Viper Venom Time for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants. *Blood* 1986; 68: 869 - 874.
24. **Kessler CM.** An Introduction to Factor VIII Inhibitors: The Detection and Quantitation. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 5A): 1S - 5S.
25. **Hultin MB.** Acquired Inhibitors in Malignant and Nonmalignant Disease States. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 5A): 9S - 13S.
26. **Gandolfo GM, Afeltra A, Amoroso A, et al.** Circulating Anticoagulant Against Factor XII and Platelet Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Haematol* 1977; 57: 135 - 142.
27. **McPherson RA.** Thromboembolism in Hageman Trait. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 420 - 423.
28. **Green D, Lechner K.** A Survey of 215 Non-Hemophilic Patients With Inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200 - 203.
29. **Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, et al.** Studies of the Pathophysiology of Acquired von Willebrand's Disease in Seven Patients With Lymphoproliferative Disorders or Benign Monoclonal Gammopathies. *Blood* 1984; 64: 614 - 621.
30. **Handin RI, Martin V, Moloney WC.** Antibody-induced von Willebrand's Disease: A Newly Defined Inhibitor

- Syndrome. *Blood* 1976; 48: 393 - 405.
31. **Joist JH, Cowan JF, Zimmerman TS.** Acquired von Willebrand's Disease. Evidence for a Quantitative and Qualitative Factor VIII Disorder. *N Engl J Med* 1978; 298: 988 - 991.
  32. **Rao KPP, Kizer J, Jones TJ, et al.** Acquired von Willebrand's Syndrome Associated With an Extranodal Pulmonary Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 47 - 50.
  33. **Pizzuto J, Ambriz R, Reyna MP, et al.** Acquired von Willebrand's Syndrome during Autoimmune Disorder. *Thrombos Haemost* 1979; 42: 1523 - 1528.
  34. **Nesheim ME, Nichols WL, Cole TL, et al.** Isolation and Study of an Acquired Inhibitor of Human Coagulation Factor. *J Clin Invest* 1986; 77: 405 - 415.
  35. **Feinstein DI, Rapaport SI, McGehee WG, et al.** Factor V Anticoagulants: Clinical, Biochemical, and Immunological Observations. *J Clin Invest* 1970; 49: 1578 - 1588.
  36. **Crowell EB.** Observations on a Factor-V Inhibitors. *Br J Haematol* 1975; 29: 397 - 404.
  37. **Chiu HC, Rao AK, Beckett C, et al.** Immune Complexes Containing Factor V in a Patient With an Acquired Neutralizing Antibody. *Blood* 1985; 65: 810 - 818.
  38. **Brandt JT, Britton A, Kraut E.** A Spontaneous Factor V Inhibitor With Unexpected Laboratory Features. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 224 - 227.
  39. **Castro O, Farber LR, Clyne LP.** Circulating Anticoagulants Against Factors IX and XI in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 543 - 548.
  40. **Largo R, Sigg O, von Felten A, et al.** Acquired Factor-IX Inhibitor in a Nonhaemophilic Patient with Autoimmune Disease. *Br J Haematol* 1974; 26: 129 - 140.
  41. **Martínez O, Cuéllar F, Alvarez L.** Inhibidor Heparinoide en un Paciente con Mieloma Múltiple. *Acta Med Col* 1989; 14: 333 - 335.
  42. **Palmer RN, Rick ME, Rick PD, et al.** Circulating Heparan Sulfate Anticoagulant in a Patient with a Fatal Bleeding Disorder. *N Engl J Med* 1984; 310: 1696 - 1699.
  43. **Tefferi A, Owen BA, Nichols WL, et al.** Isolation of a Heparin-Like Anticoagulant From the Plasma of a Patient With Metastatic Bladder Carcinoma. *Blood* 1989; 74: 252-254.