

Máme venovať pozornosť defektu koagulačného faktora XII?

Anna Remková¹, Milan Remko²

¹ I. interná klinika Dionýza Dieška LF Slovenskej zdravotníckej univerzity Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., DrSVS.

² Farmaceutická fakulta UK Bratislava, Slovenská republika, dekan prof. PharmDr. Pavel Mučaji, PhD.

Súhrn

Závažný defekt koagulačného faktora XII (FXII) je veľmi zriedkavou, záhadnou a málo známou vrodenou poruchou. Na rozdiel od defektu ostatných koagulačných faktorov je úplne asymptomatický. Prekvapivo nevedie k abnormálnemu krvácaniu, dokonca ani pri rozsiahlejších chirurgických výkonoch. Vysvetlenie pre chýbanie krvácajúcich prejavov nie je známe. Predpokladá sa, ale nie je to dokázané, že pacienti nie sú dostatočne chránení pred trombózou. Defekt FXII sa obyčajne odhalí náhodou rutinným hemokoagulačným vyšetrením uskutočneným pred operáciou. Keďže FXII zohráva dôležitú úlohu pri tvorbe koagula in vitro, jeho defekt spôsobuje pri laboratórnom vyšetrení výrazné predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času. Hlavným problémom spojeným s defektom FXII sú potom ďalšie zbytočné vyšetrenia, strata času pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti a obavy z chirurgických výkonov, ktoré môžu vyplývať z abnormálneho laboratórneho výsledku.

Kľúčové slová: aktivovaný parciálny tromboplastínový čas – faktor XII – hemokoagulácia – krvácanie

Are we to pay attention to factor XII deficiency?

Summary

Severe coagulation factor XII (FXII) deficiency is a very rare, mysterious and not well known inherited condition. Unlike other coagulation factor deficiencies, it is totally asymptomatic. Surprisingly, it does not lead to abnormal bleeding, even with major surgical procedures. The explanation for the lack of bleeding manifestations is unknown. It is suggested, but unproven, that patients are not sufficiently protected from thrombosis. FXII deficiency is usually discovered by accident through a routine coagulation testing done prior to surgery. Since FXII plays an important role in clot formation during in vitro measurements, its deficiency causes a marked prolongation of the activated partial thromboplastin time in the laboratory examination. The main concern related to FXII deficiency is the unnecessary testing, delay in health care and worry of surgical interventions that may be prompted by the abnormal laboratory result.

Key Words: activated partial thromboplastin time – bleeding – blood coagulation – factor XII

Úvod

Koagulačný faktor XII (FXII, Hagemanov faktor) je proteín, ktorý sa tvorí v pečeni. V plazme sa nachádza vo forme zymogénu a kontaktom s negatívne nabitými povrchmi sa proteolytickým štiepením premení na aktivovaný FXII (FXIIa) [1]. Hoci FXII je súčasťou koagulačného systému, jeho defekt nebýva spojený so závažnými klinickými prejavmi. To je dôvodom, prečo sa mu vo všeobecnosti venuje len málo pozornosti. Nepoznaný defekt FXII a nedostatok informácií o tejto poruche však môže negatívne ovplyvniť manažment pacienta, vyvolať pochybnosti o bezpečnosti invazívnych výkonov a viesť k zbytočnému odkladu pre obavu z krvácania. Cieľom tohto príspevku je podať súhrn informácií o defekte FXII, analyzovať výsledky vo vlastnom

súbore a na príklade pacientky s ťažkým defektom FXII poukázať na význam diagnostiky tejto poruchy.

Štruktúra a funkcia FXII

Ľudský FXII pozostáva z 596 aminokyselín a tvoria ho 2 domény s ťažkým reťazcom (353 zvyškov) a ľahkým reťazcom (243 zvyškov), ktoré sú spojené disulfidickou väzbou. Jeho ťažký reťazec obsahuje 2 domény typu fibronektínu (Fn, typ I a II) a 2 domény typu epidermálneho rastového faktora (EGF), „kringle“ doménu a oblasť bohatú na prolín, a ľahký reťazec obsahuje proteázovú doménu. Štruktúra FXII je na obr. 1 [2]. Nedávno sa podarilo pomocou RTG kryštalografie vyriešiť štruktúru podobnú tandemovej Fnl-EGF domény FXII [3,4].

FXIIa je enzým patriaci medzi serínové proteázy a tvorí ho β -globulín s jednoduchým reťazcom (molekulová hmotnosť 80 000–84 000 daltonov).

Ľudský faktor XII je kódovaný génom F12, ktorý sa nachádza na konci dlhého ramienka 5. chromozómu (5q33-qter) [5,6]. Kontaktom s negatívne nabitými povrchmi (in vitro napr. sklo, kaolín, in vivo bakteriálne endotoxíny, uráty, kolagén) sa aktivuje na FXIIa. Aj krvné doštičky môžu na svojom povrchu aktivovať FXII – kontaktom s anorganickými polymérmi (polyfosfátmi), ktoré sa vylučujú pri ich aktivácii [7]. FXIIa vedie in vitro k aktivácii faktora XI a prekalkikreínu.

FXII je potrebný na spustenie koagulačnej kaskády cez vnútorný systém len in vitro (v laboratórnych podmienkach) a podľa súčasných názorov sa in vivo tento spôsob aktivácie v rozhodujúcej miere neuplatňuje. Predpokladá sa, že má len malý (alebo žiaden) význam pre koaguláciu, tvorbu trombínu a zastavenie krvácania in vivo [8]. Dôležitejšiu úlohu pravdepodobne zohráva pri aktivácii fibrinolýzy, a to konverziou plazminogénu na jeho aktívnu formu plazmín. Zdá sa, že má úlohu aj v procese aterotrombózy. Aktiváciou koagulácie prostredníctvom FXIIa sa zaisťuje v ďalších fázach stabilita trombu [9]. Údaje o tom, či majú jedinci s parciálnym znížením hladiny FXII zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení, sú však protichodné [8,10].

Vrodený a získaný defekt FXII

Závažný vrodený defekt FXII (Hagemanova choroba) v homozygotnej forme je vzácna genetická porucha.

Aktuálna prevalencia nie je pre asymptomatický priebeh ochorenia známa. Výskyt závažného defektu FXII sa odhaduje na 1 prípad z milióna. Ľahké defekty v heterozygotnej forme však niektorí autori udávajú v populácii až v 10 % [11,12].

Defekt FXII bol prvýkrát opísaný v roku 1955 u 37-ročného Johna Hagemana, kedy sa u neho pri rutinnom predoperačnom vyšetrení zistilo predĺženie koagulačných časov vo vzorke krvi bez toho, aby mal pacient krvácavé prejavy [13]. Paradoxne k Hagemanovej smrti prispela pľúcna embólia po pracovnom úraze. Odvtedy viaceré prípady a klinické štúdie poukázali na súvislosť medzi trombózou a defektom FXII, hoci jej patofyziológia je nejasná.

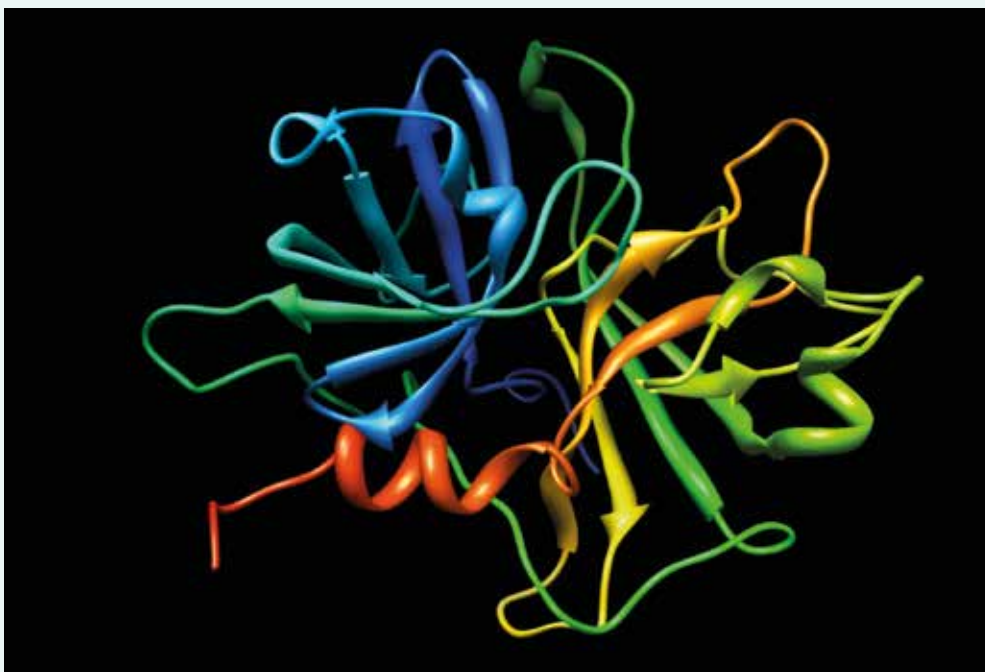
Vrodený defekt FXII sa dedí obyčajne autozomálne recesívnym spôsobom a postihuje rovnako mužov i ženy [13]. V niekoľkých rodinách bol však popísaný aj dominantný spôsob dedičnosti.

So **získaným defektom FXII** sa možno stretnúť pri jeho zníženej syntéze (ochorenia pečene), zvýšených stratách (nefrotický syndróm) a nadmernej spotrebe (pri sepe indukovanvej endotoxínom alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácii). Býva spojený aj s inými koagulačnými abnormalitami. Jeho patofyziologický význam nie je známy. Veľmi vzácne sa môže vyskytnúť špecifický inhibitor FXII [14].

Laboratórny obraz a diagnostika

Keďže FXII zohráva dôležitú úlohu pri tvorbe koagula in vitro, jeho defekt sa zistí pri rutinnom hemo-

Obr. 1. Priestorová štruktúra faktora XII, pdb.4XDE [2]



N-koncový β -skladaný list je znázornený modro/zeleno a C-koncový β -skladaný list je žltó/oranžový. Disulfidové väzby sú znázornené žltou farbou.

koagulačnom vyšetrení, obvyčajne náhodne pred operáciou alebo na základe rodinnej anamnézy poruchy v koagulácii.

Pri deficte FXII je predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT), ale protrombínový čas (PT) zostáva normálny. APTT môže byť výrazne predĺžený u pacientov s defektom FXII v homozygotnej forme – dokonca viac ako to býva pri hemofílii A, hemofílii B alebo deficte FXI [15]. Dôsledkom získania abnormálneho výsledku je často ďalšie zbytočné testovanie, strata času a obavy súvisiace so zdravotnou starostlivosťou.

Normálny až mierne predĺžený APTT býva pri heterozygotnej forme. Predĺženie APTT sa pri deficte FXII dá korigovať na normálne hodnoty v zmesi 1 : 1 s normálnou plazmou. Definitívna diagnóza defektu FXII vyžaduje špecifické stanovenie hladiny FXII s použitím plazmy s nedostatkom FXII [15,16].

Klinický obraz a liečba

Defekt FXII sa považuje za záhadný, pretože v porovnaní s inými koagulačnými poruchami býva asymptomatický a nespôsobuje nadmerné krvácanie [8]. Liečba a prevencia krvácania pri vrodennom deficte FXII preto vo všeobecnosti nie je potrebná. Dokonca aj pri väčších chirurgických výkonoch a úrazoch sú abnormálne krvácavé prejavy mimoriadne zriedkavé [17]. Len výnimočne sa popisali prípady s miernou tendenciou ku krvácaniu. Vysvetlenie pre tento jav nie je celkom jasné. Jednou z možností je tá skutočnosť, že FVIIa je priamo schopný aktivovať FIX. Na druhej strane však pre neadekvátnu aktiváciu plazminogénu môže zvýšiť riziko trombózy. Pri deficte FXII sa popisal zvýšený výskyt venóznej trombózy, mozgových príhod a infarktov myokardu [18–22]. Dáva sa do súvislosti aj s vyšším výskytom potratov [23–26]. Výskyt závažných tromboembolických príhod sa v rôznych štúdiách udáva v 1–8 %. O tom, či je výskyt trombóz pri deficte FXII skutočne zvýšený, sa stále diskutuje [16]. V súčasnej dobe sa nezaraďuje medzi jednoznačne dokázané rizikové faktory vzniku trombózy. V reálnom živote by sa teda mohol považovať klinický význam defektu FXII za otázný. Ako je tomu v skutočnosti, pokúsime sa ukázať na našom príklade z praxe.

Vlastný súbor a kazuistika

Analyzovali sme súbor 1 508 pacientov, ktorí mali vyšetrenú hladinu FXII. Dôvodom vyšetrenia boli predchádzajúce krvácavé alebo tromboembolické prejavy, recidivujúce potraty a patologické laboratórne výsledky (predĺženie APTT).

Všetci pacienti mali súčasne vyšetrený PT, APTT, hladinu FXII a podľa potreby aj ďalšie koagulačné faktory. Krv sa odoberala do skúmaviek na koagulačné vyšetrenia systémom Vacuette® 5 ml 9NC s 3,2% citrátom sodným. Na koagulačné vyšetrenie sa použila plazma chudobná na krvné doštičky (po centrifugácii $\geq 1\,500\text{ g}/15\text{ min}$). Všetky vyšetrenia sa uskutočnili na automatizovanom koagulačnom analyzátore (BCS® XP System, Siemens Healthcare Diag-

nostics, Marburg, Germany), s použitím testovacích súprav Thromborel® S Reagent na stanovenie PT, Pathromtin SL Reagent na stanovenie APTT a plazmy s nedostatkom koagulačného FXII na stanovenie aktivity FXII (Siemens Diagnostics, Marburg, Germany).

U pacientov s defektom FXII sme doplnili DNA analýzu na posúdenie polymorfizmu génu FXII C46T.

V našom súbore sme zachytili 132 pacientov s defektom FXII, ktorí mali hladinu FXII < 70 %. U 30 pacientov, u ktorých sa zistila hladina FXII < 50 %, sa vždy zistilo aj predĺženie APTT. V 83 % išlo o izolovaný defekt FXII, s nálezom polymorfizmu génu FXII C46T v heterozygotnej alebo homozygotnej forme. U týchto pacientov bol relatívne vyšší výskyt nezávažných krvácajúcich prejavov, venózneho tromboembolizmu a potratov, ktoré však boli u väčšiny z nich aj dôvodom samotného vyšetrenia.

Kazuistika

U 46-ročnej asymptomatickej pacientky sa v rámci predoperačného vyšetrenia zistili na 3 rôznych pracoviskách nemerateľné hodnoty APTT. Stanovením hladín koagulačných faktorov sme zistili ťažký izolovaný defekt FXII (hladina < 5 %), korigovateľný normálnou plazmou. DNA analýzou sa potvrdila mutácia FXII C46T v homozygotnej forme. Krvácavé ani tromboembolické prejavy sa u rodinných príslušníkov nevyskytli. Vyšetrením 2 detí pacientky (syna a dcéry) sa zistila normálna hladina FXII (u oboch > 80 %) pri normálnom APTT. DNA analýzou sa u oboch potvrdila mutácia FXII C46T v heterozygotnej forme. Z rodičov pacientky sa podarilo jedine u matky v dostupnom zdravotníckom zariadení vyšetriť APTT, s nálezom jeho ľahkého predĺženia (APTT u matky 37", norma 24–36,3"), ale hladinu FXII ani DNA analýzu sme nemali možnosť u nej doplniť. Rodičia pacientky boli v príbuzenskom vzťahu (ich matky boli sesternice).

Napriek informácii, že pacientka so závažným defektom FXII nie je ohrozená krvácaním a pred operačným výkonom nevyžaduje zvláštnu prípravu, chirurg z obavy pred krvácaním zvolil radšej konzervatívny postup.

Záver

Aby naša pacientka zdedila závažný defekt FXII, obaja rodičia museli byť aspoň prenášači (heterozygoti). Ak mala táto pacientka deti so zdravým jedincom, ani jedno z nich porucha nepostihla, ale stali sa prenášačmi. Jej deti by mohli mať ťažký defekt FXII vtedy, ak by ich otec bol prenášač.

Blízki členovia rodiny pacienta, u ktorého sa zistí defekt FXII v homozygotnej forme, sú teda potenciálnymi heterozygotmi a mali by absolvovať skríningové vyšetrenie. Do budúcnosti sa tak môže zabrániť opakovaným vyšetreniam pre mierne predĺženie APTT. Napriek tomu, že pacienti so závažným defektom FXII bývajú asymptomatickí, mali by pri sebe nosiť preukaz o tejto koagulačnej poruche a informáciu o jej význame. Je dôležité, aby zdravotníckych profesionálov vždy včas upozornili na svoj problém a zabránili tak odkladu alebo dokonca zrušeniu chirurgického výkonu.

Literatúra

- Gordon EM, Gallagher CA, Johnson TR et al. Hepatocytes express blood coagulation factor XII (Hageman factor). *J Lab Clin Med* 1990; 115(4): 463–469.
- Pathak M, Wilmann P, Awford J et al. Coagulation factor XII protease domain crystal structure. *J Thromb Haemost* 2015; 13(4): 580–591.
- Stavrou E, Schmaier AH. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis and thrombosis. *Thromb Res* 2010; 125(3): 210–215.
- Beringer DX, Kroon-Batenburg LM. The structure of the Fnl-EGF-like tandem domain of coagulation factor XII solved using SIRAS. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2013; 69(Pt 2): 94–102.
- Cool DE, MacGillivray RT. Characterization of the human blood coagulation factor XII gene. Intron/exon gene organization and analysis of the 5'-flanking region. *J Biol Chem* 1987; 262(28): 13662–13673.
- Royle NJ, Nigli M, Cool D et al. Structural gene encoding human factor XII is located at 5q33-qter. *Somat Cell Mol Genet* 1988; 14(2): 217–221.
- Müller F, Mutch, NJ, Schenk WA et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell* 2009; 139(6): 1143–1156.
- Renné T, Schmaier AH, Nickel KF et al. In vivo roles of factor XII. *Blood* 2012; 120(22): 4296–4303.
- Kuijpers MJE, van der Meijden PEJ, Feijge MAH et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(8): 1674–1680.
- Woodruff RS, Sullenger B, Becker RC. The many faces of the contact pathway and their role in thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32(1): 9–20.
- Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J et al. Prevalence of factor XII (Hageman factor) deficiency among 426 patients with coronary heart disease awaiting cardiac surgery. *Coron Artery Dis* 1994; 5(5): 451–454.
- Halbmayer WM, 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(1): 68–72.
- Ratnoff OD, Margolius A. Hageman trait: an asymptomatic disorder of blood coagulation. *Trans Assoc Am Physicians* 1955; 68: 149–154.
- Jones DW, Gallimore MJ, Winter M- Pseudo factor XII deficiency and phospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 75(4): 696–697.
- Wagenman BL, Townsend KT, Mathew P et al. The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clinics Lab Med* 2009; 29(2): 229–252.
- Winter M, Gallimore M, Jones DW. Should factor XII assays be included in thrombophilia screening? *Lancet* 1995; 346(8966): 52.
- Dragoumanis C, Vretzakis G, Vogiatzaki T. Perioperative management of a patient with severe factor XII deficiency. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21(10): 829–830.
- Koster T, Rosendaal FR, Briet E et al. John Hageman's factor and deep-vein thrombosis: Leiden thrombophilia Study. *Br J Haematol* 1994; 87(2): 422–424.
- Zeelerleider S, Schloesser M, Redondo M et al. Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency – a study on 73 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1999; 82(4): 1240–1246.
- Girolami A, Simioni P, Scarano L et al. Symptomatic combined homozygous factor XII deficiency and heterozygous factor V Leiden. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9(3): 271–275.
- Girolami A, Randi ML, Gavasso S et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17(2): 139–143.
- Renné T, Gailani D. Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(4): 733–741.
- Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T et al. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(2): 115–120.
- Pauer HU, Burfeind P, Kosterling H et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 590–594.
- Schved JF, Gris JC, Neveu S et al. Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1989; 52(2): 335–336.
- Yamada H, Kato EH, Ebina Y et al. Factor XII deficiency in women with recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(2): 80–83.

prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.

✉ remkova@gmail.com

I. interná klinika SZU a UN, Bratislava, Slovenská republika
www.szu.sk

Doručeno do redakcie 18. 6. 2015

Přijato po recenzii 30. 9. 2015