



# Déficit de Prekalicreína Prekalicreína Córdoba

Bioq. Esp. Sebastián Gustavo Marún

**1er Congreso Bioquímico - Córdoba 2011**  
**8ª Jornadas de Actualización en Especialidades Bioquímicas**

**28 de Octubre de 2011**



# El Caso



- **Hombre de 40 años**
- **Dx de TVP MMIID de 72 hs de evolución**
- **Derivado a nuestra institución por presentar un TTPK basal muy prolongado, de causa desconocida, que imposibilitaba la instauración y control de su tratamiento con heparina.**
- **Antes de la derivación, la infusión de HNF fue suspendida y recibió una dosis de Acenocumarol**
- **El paciente no tenía historia de sangrado.**



## EN LA ADMISIÓN:

- Se confirma mediante eco doppler color la presencia de TVP en vena poplítea derecha

- En el laboratorio se objetivo una gran prolongación del TTPK que corregía en mezcla de paciente y normal:

**LABORATORIO – 20 hs.**

**TP: 13.3**

**TTPK: 200 (P+N) 32**

**TT: 18.9 (N:19)**



## EN LA ADMISIÓN:

- Ante esto y frente al hecho de que el paciente en sus 40 años no presenta, ni presenta, ningún problema de sangrado o hematomas se supone déficit en la fase de contacto

- Se decide iniciar tratamiento con:

**HBPM (Clexane 100 cada 12 hs)**

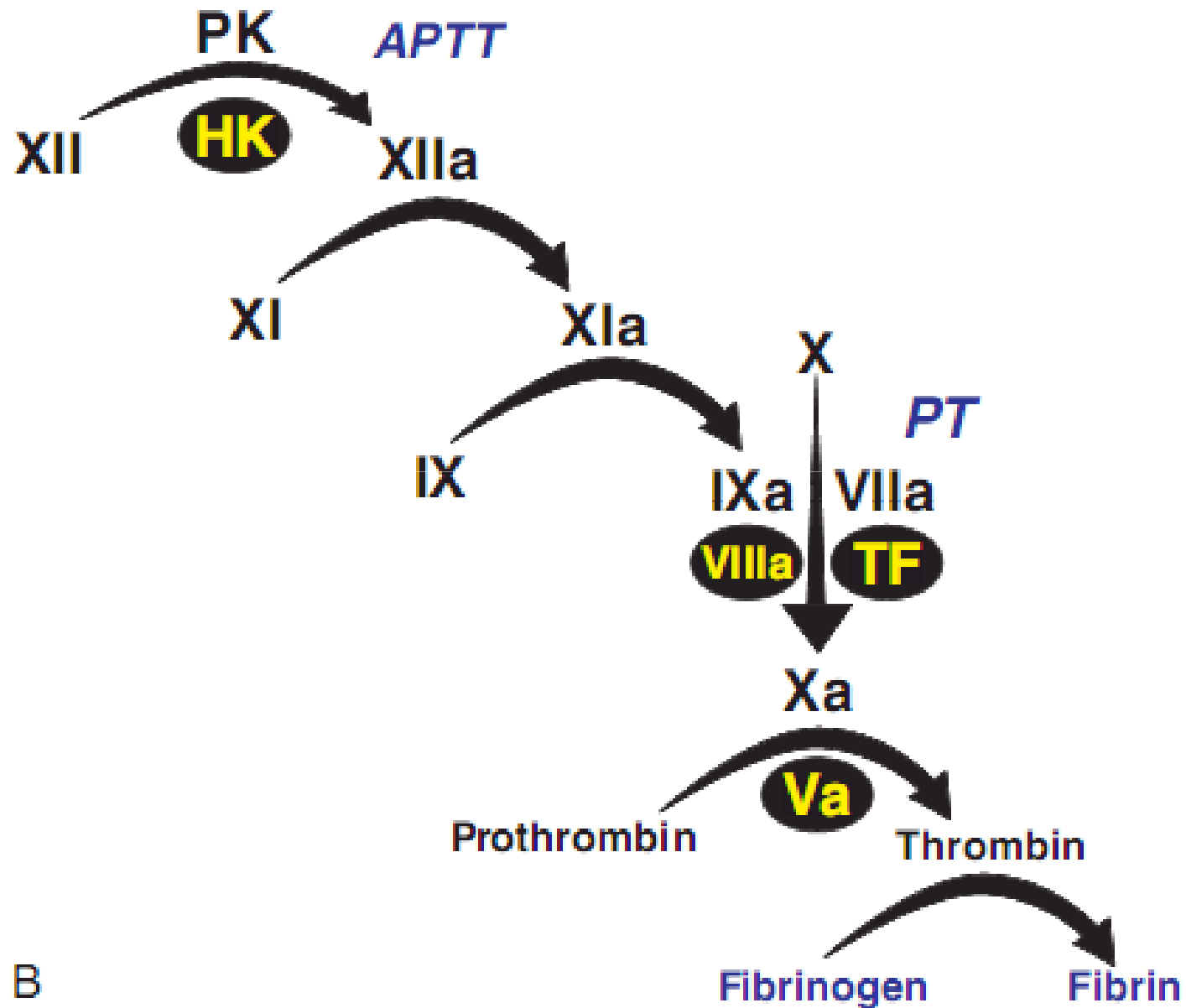
**Acenocumarol 4 mg/día**





# **TTPK**

## **Prolongado**





# 12 hs despues :

- **Se confirmó la prolongación aislada del TTPK y su corrección en la mezcla con plasma normal.**
- **Los dosajes de factores VIII, IX, XI, XII se encontraron dentro de los límites normales.**
- **El estudio de Inhibidor Lúpico fue negativo.**
- **Se comprobó el acortamiento marcado del TTPK basal luego de incubar 15 min. a 37°C.**





**Los defectos en PK, FXII, FXI y HMWK afectan la fase de contacto de la cascada de la coagulación y prolongan considerablemente el TTPK manteniendo valores normales en el resto de los test globales de coagulación**



**La deficiencia de Precalicroína se caracteriza por una corrección muy importante del TTPK luego de incubación prolongada a 37° C.**

**Dicho comportamiento no se observa en los déficit de los otros factores de contacto.**

<sup>1</sup> Lombardi AM, et al. Severe prekalikrein (Fletcher factor) deficiency due to a compound heterozygosis (383 Trp stop codon and Cys 529 Tyr). Thromb Haemost 2003; 90: 1040-5.



## 12 hs despues :

<b>TP</b>	<b>16,1 (P+N) 13,9</b>	<b>11,8 – 15,3 seg</b>
<b>TTPK</b>	<b>196 (P+N) 32</b>	<b>26 – 41 seg</b>
<b>TT</b>	<b>23.0</b>	<b>18 – 24 seg</b>
<b>TTPK pos incubación 15 min a 37°C</b>	<b>61</b>	
<b>F VIII</b>	<b>N</b>	
<b>F IX</b>	<b>N</b>	
<b>F XI</b>	<b>N</b>	
<b>F XII</b>	<b>N</b>	
<b>Inhibidor Lúpico</b>	<b>Negativo</b>	

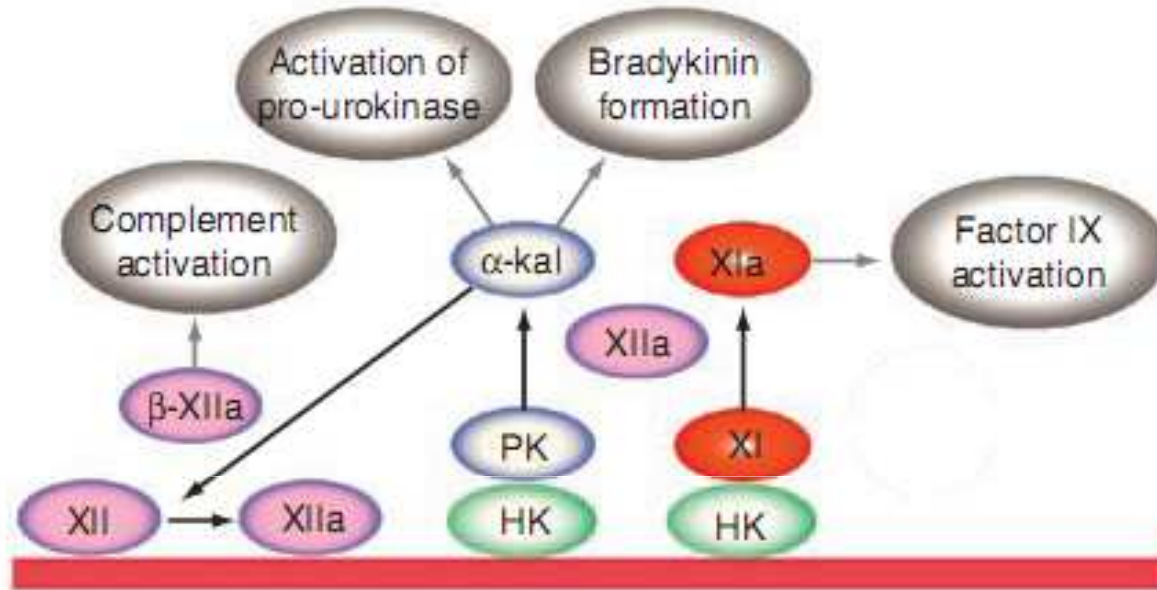


**El diagnóstico presuntivo de déficit de precalicreína fue confirmado mediante el dosaje específico (menor a 10%) a los 15 días.**

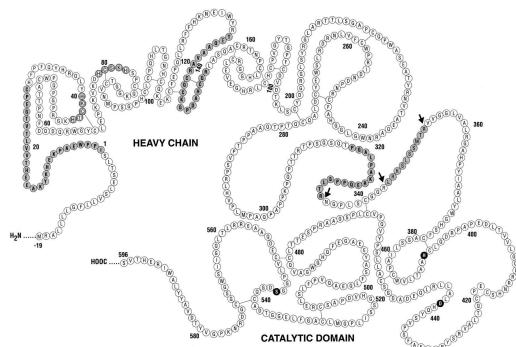


# **El sistema de contacto**

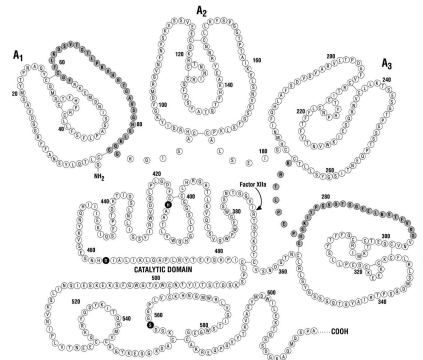
# Sistema Kinina-Kalicreina (SKK)



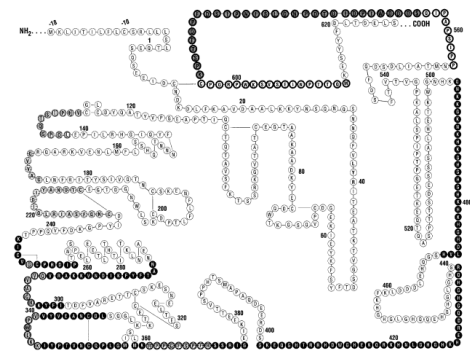
**Factor XII**



**Precalicroína**



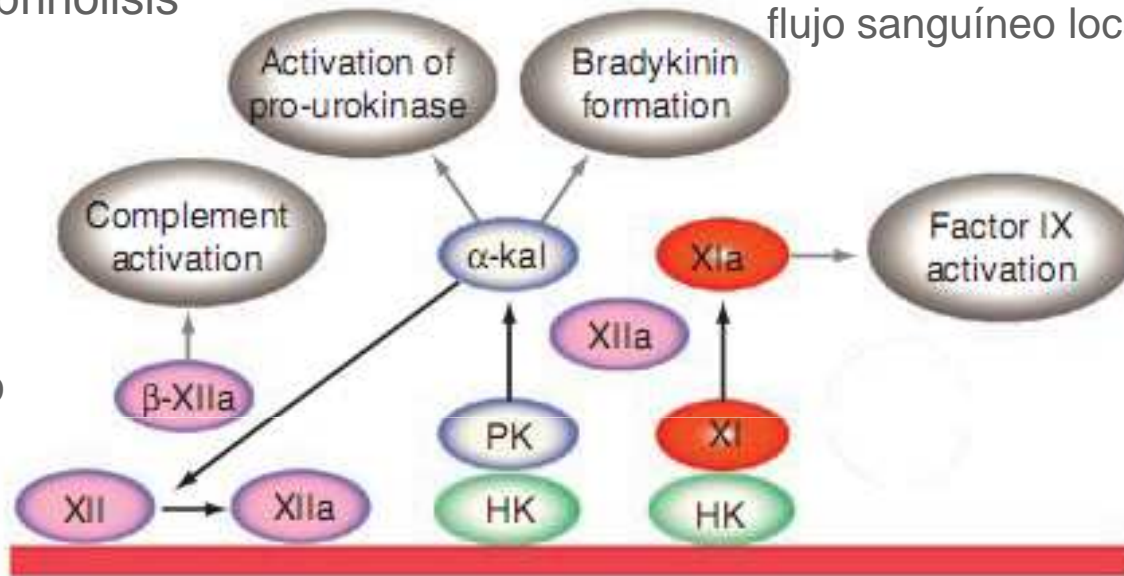
**HMWK**



$\alpha$ - Kal puede activar pro-urokinasa en urokinasa (Activador del plasminógeno) iniciando la fibrinólisis

La  $\alpha$ - Kalicreína cliva al HMWK en el nonapéptido Bradikinina, el cual tiene efectos importantes en la inflamación y en la regulación del flujo sanguíneo local

$\beta$ -XIIa (factor Hageman) a través de C1 Activa el Complemento



El FXIIa activa el sistema de la coagulación mediante la conversión de FXI a FXIa

Autoactivación del FXII a  $\alpha$ -FXIIa por exposición a una superficie de carga negativa

El FXIIa convierte a proteasa activa  $\alpha$ -kal... y recíprocamente  $\alpha$ -kalicreína activa al FXII, amplificando el proceso de contacto

Tanto el factor XI como PK requieren de HMWK para adherirse a las superficies



# PreKalikreina

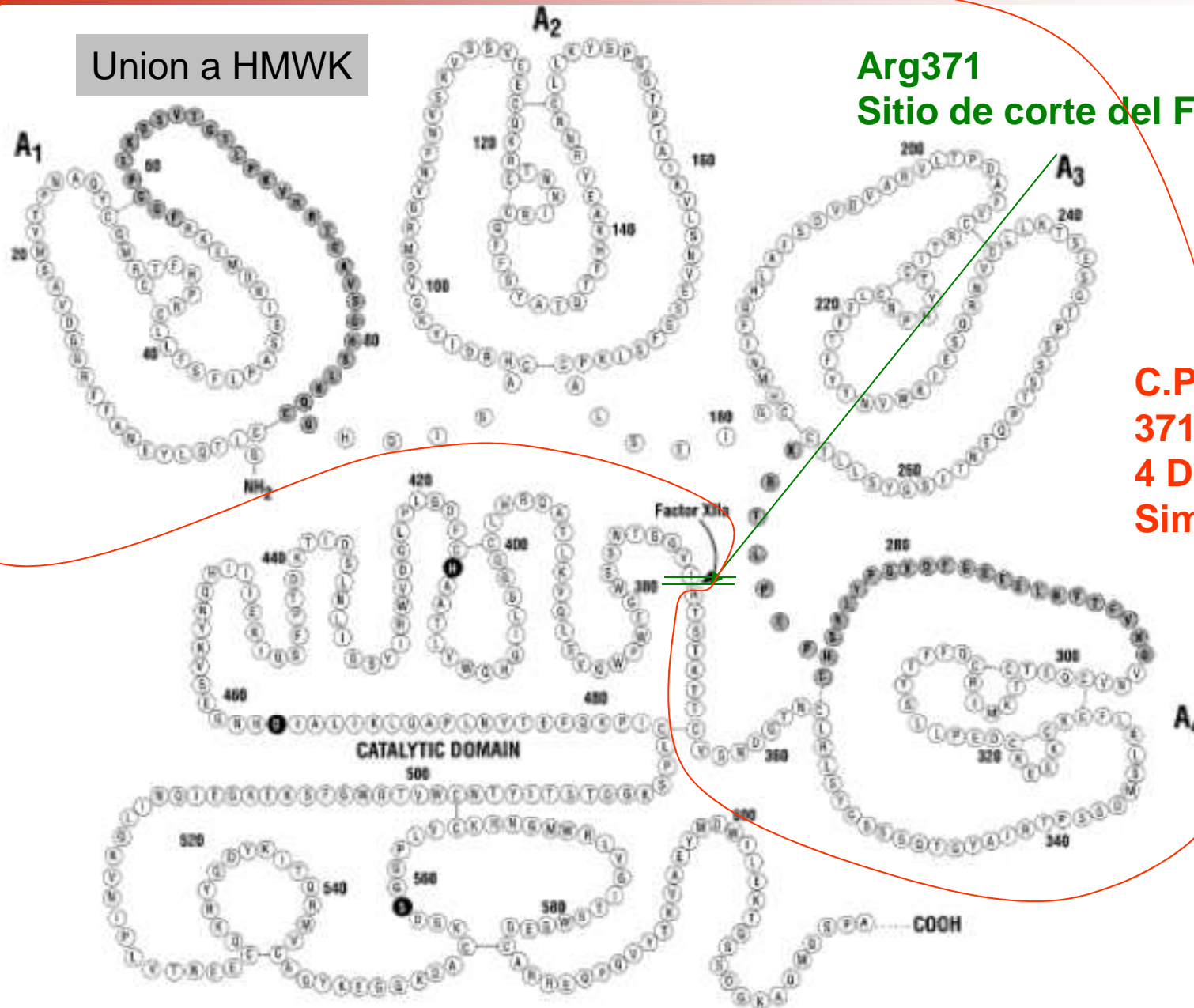


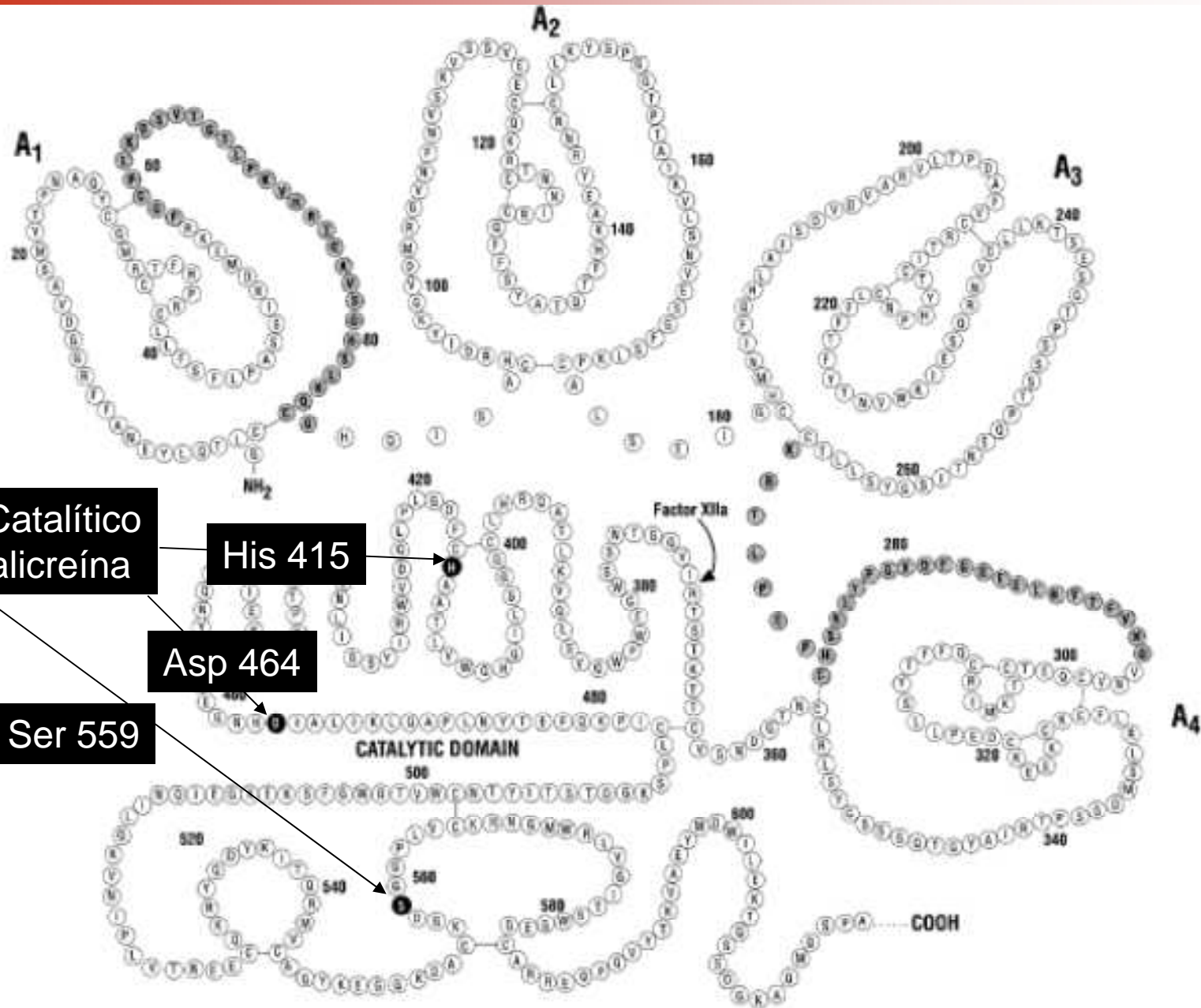


Union a HMWK

Arg371  
Sitio de corte del FXIIa

C.Pesada  
371 aa  
4 D.Manzana  
Similar FXI





Sitio Catalítico  
de Kalicreína

His 415

Asp 464

Ser 559



# **Déficit de Prekalicreína**



- En 1965, Hathaway y cols reportaron miembros de una familia que tenían tiempos de coagulación prolongados que corregían con la incubación prolongada en vidrio.
- La familia no tenía historia de hemorragia.
- El factor deficiente fue llamado Factor Fletcher
- Posteriormente se demostró que era Prekalicreina



- La deficiencia severa de prekalicreina es rara
- La deficiencia severa de PK es un rasgo autosómico, se presenta en los homocigotas o heterocigotas compuestos con niveles plasmáticos inferiores al 1%
- Los casos moderados pueden pasar desapercibidos ya que con una actividad plasmática de prekalicreína de 5 a 10% es suficiente para que el PTTK sea normal



- El déficit parcial de PK (10%–50%) se puede ver en pacientes con deficiencia severa de HMWK, probablemente debido a un aumento de su catabolismo o clearance, debido a que el 75% de la PK circula unida al HMWK.
- La deficiencia severa de PK se presenta como una prolongación incidental del PTTK en una persona sin historia previa de sangrado excesivo.
- Se describió la asociación de eventos trombóticos y deficiencia de PK pero cuánto contribuye a la trombosis está poco claro.



- **Los defectos en PK, FXII, FXI y KAPM afectan la fase de contacto de la cascada de la coagulación y prolongan considerablemente el TTPK manteniendo valores normales en el resto de los test globales de coagulación.**
- **Los pacientes con deficiencia de Factor XI, XII, prekalicreina o HMWK pueden requerir anticoagulación por tromboembolismo u otras indicaciones.**



- **El KPPT no debe ser utilizado para monitorizar la heparinización o la anticoagulación con inhibidores de la trombina como lepirudin o argatroban.**
- **Se pueden utilizar heparinas de bajo peso molecular que no requieren monitoreo**





# La Familia



**Dado que los déficit congénitos de precalicreína son poco frecuentes, previo consentimiento informado, se estudiaron 11 miembros de la familia del propósito.**

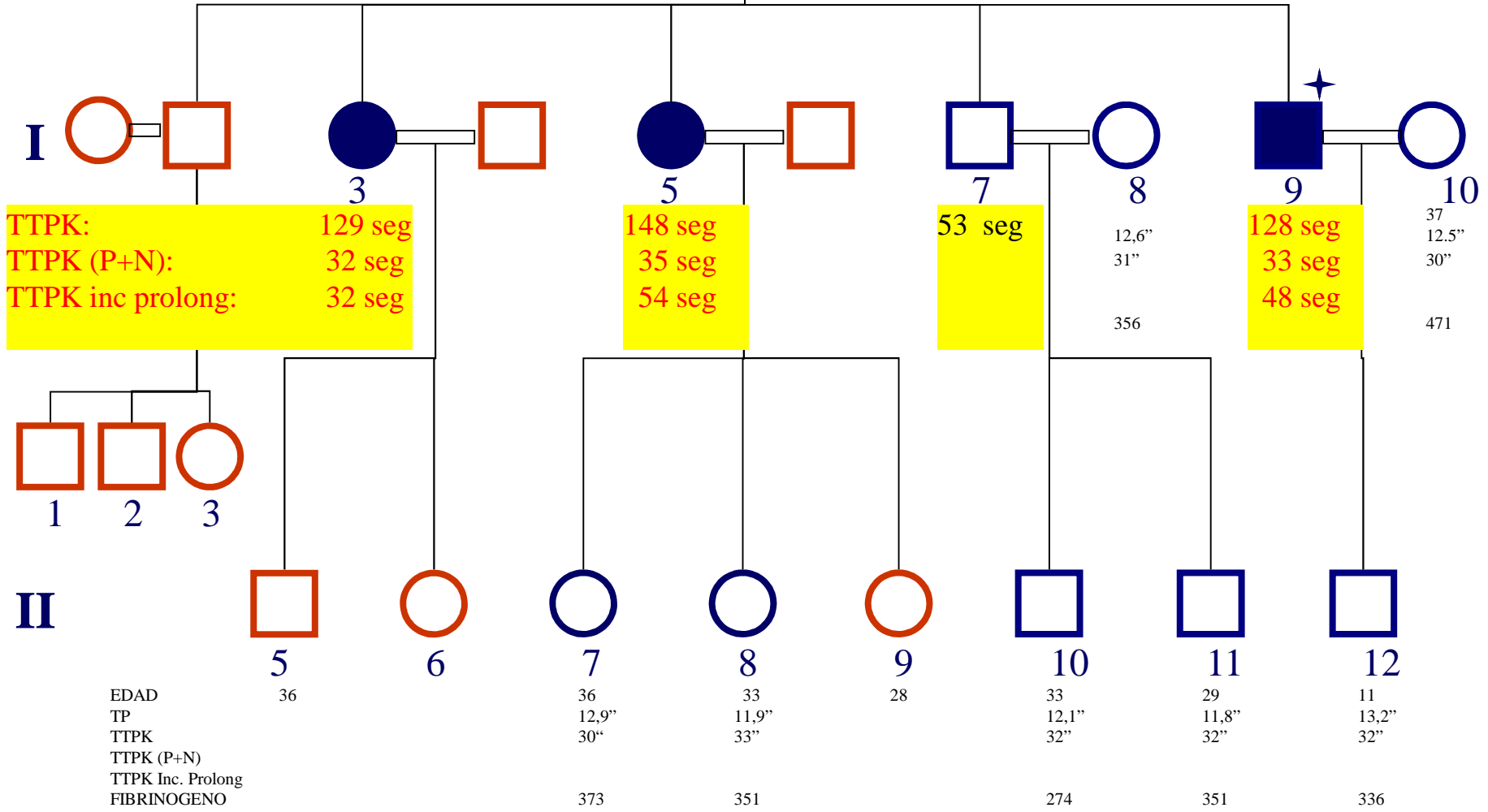
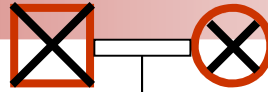
**No había historia de consanguinidad en el grupo.**

**Las muestras extraídas se procesaron frescas para los test globales; el plasma se separó en fracciones y se congeló a  $-40^{\circ}\text{C}$  para el resto de los estudios.**



**Los test globales de la mayoría fueron normales y solo dos hermanas del propósito mostraron similar perfil de laboratorio.**

**Ninguno de los tres afectados tiene historia de sangrado aunque fueron sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos.**



**REFERENCIAS:**



Fallecido



Analizado



NO Analizado



Deficitario



Propósito



## Detalle de los miembros afectados

	Factor XI	Factor XII	Precalicroeína
Valor de Referencia	50 – 150 %		
<b>Identificación</b>			
I – 2	100 %	105 %	15 %
I – 3	102 %	92 %	13 %
I – 6	103 %	108 %	18 %



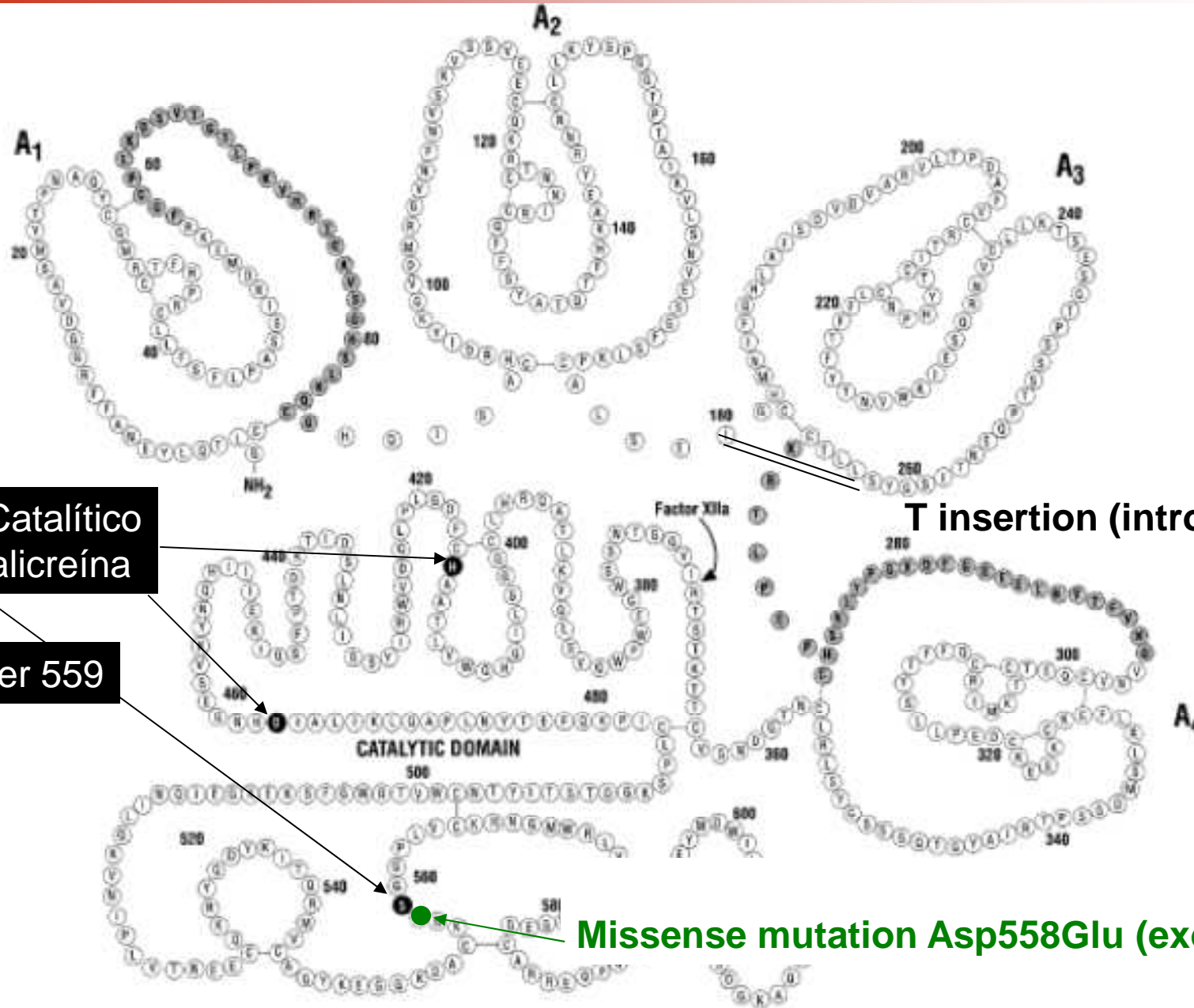
# **Prekalicreína Córdoba**



## **A large family from Argentina with Prekallikrein deficiency due to a compound heterozygosis (T insertion in intron 7 and Asp558Glu in exon 15): Prekallikrein Cordoba**

Antonio Girolami,<sup>1\*</sup> Sebastian Marun,<sup>2</sup> Silvia Vettore,<sup>1</sup> Gilda Scaliter,<sup>2</sup>  
Angelica Molina,<sup>2</sup> Pamela Scarparo,<sup>1</sup> Aldo Tabares,<sup>2</sup> and Anna Maria Lombardi<sup>1</sup>

**American Journal of Hematology Volume 85, Issue 5, pages 363–366, May 2010**



Sito Catalítico  
de Kalicreína

Ser 559

T insertion (intron 7)

Missense mutation Asp558Glu (exon 15)

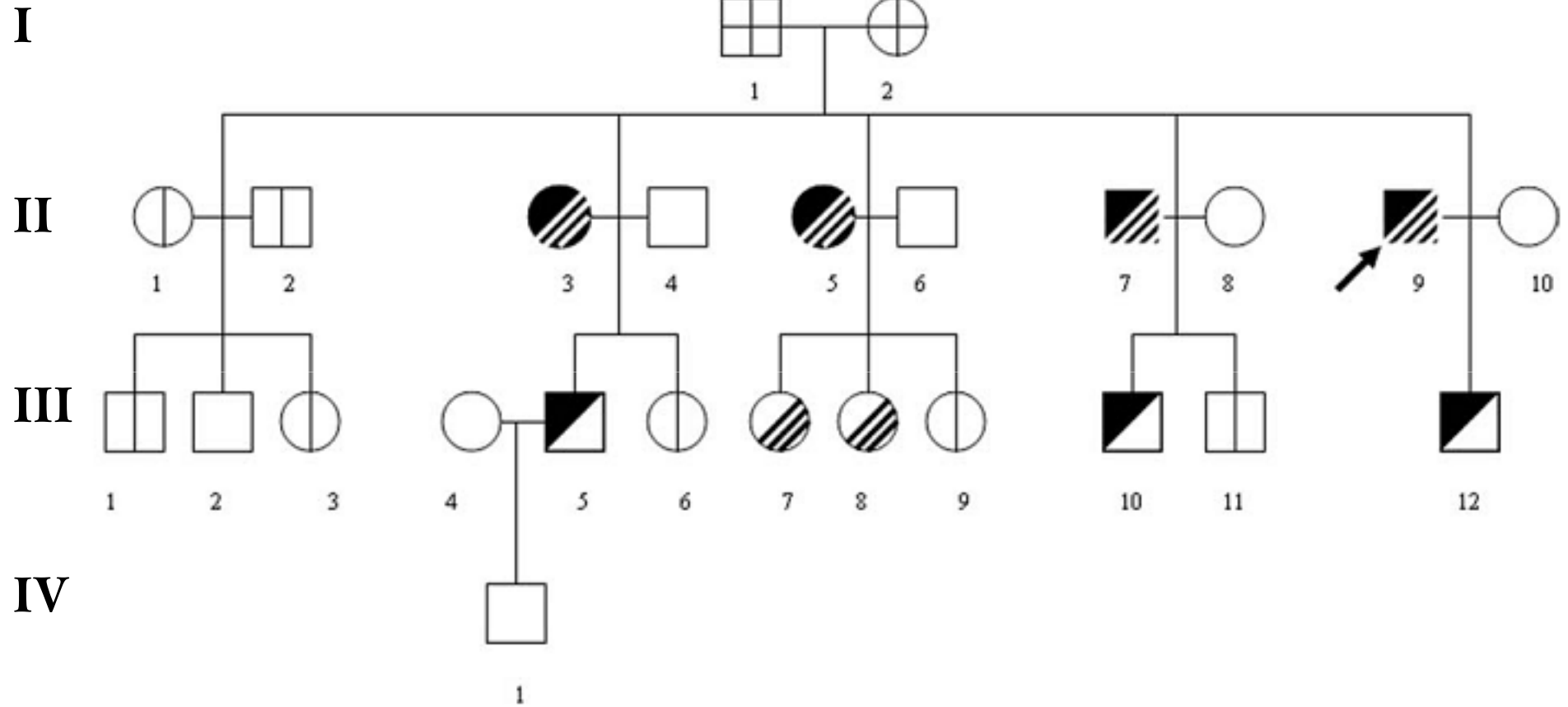






T insertion (intron 7)

Missense mutation Asp558Glu (exon 15)



# Detalle de los hermanos

		Sensible +++		Poco Sensible	Sensible +
	TP (seg) Neoplastin plus Stago	TTPA	TTPA incubado 15 min	TT Reagent (Kaolin) Stago	Actin FSL (Ac Elagico) DADE
II-3	12,4	144,51	44,553,2	45,2	60,7
II-5	12,4	160,11	60,157,5	43,4	74,6
II-7	20.6 RIN: 1.71	39,3	39,3 34,7	35,0	35,2
II-9	13,3	156,71	56,755,1	41,2	55,8
Pool N	13,8	32,5	32,5 31,7	34,5	29,2



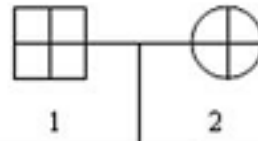
T insertion (intron 7)



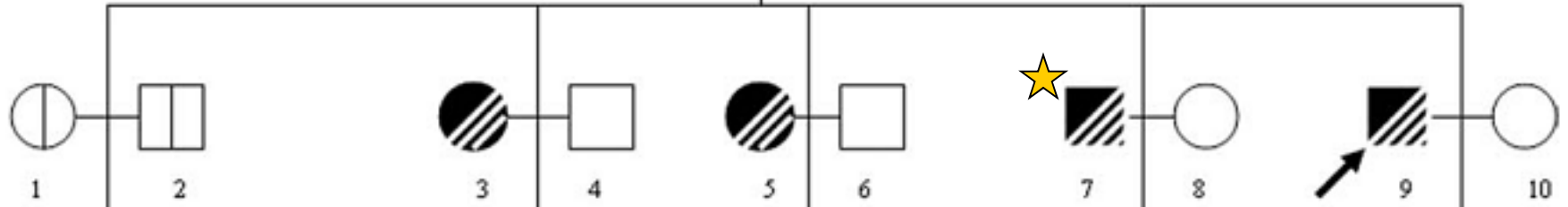
Missense mutation Asp558Glu (exon 15)



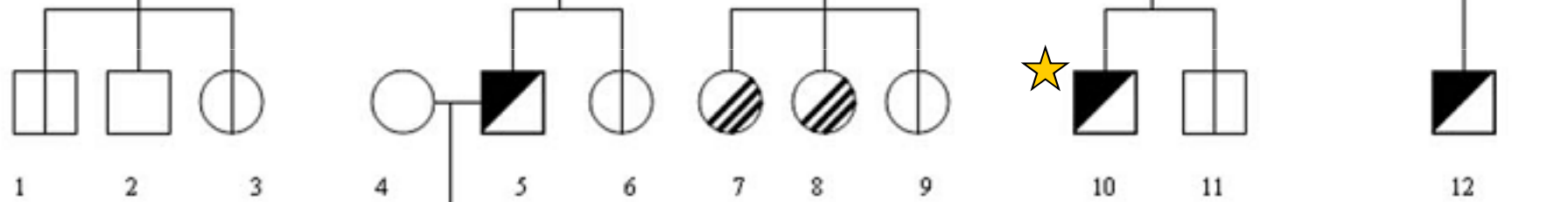
I



II



III



IV



Polimorfismo Silencioso Asn568Asn (exon 15)





# **El Caso Tiempo Después**



- Febrero 2007

- TVP espontánea poplítea derecha

- Tto con Acenocumarol + enoxaparina



- Agosto 2009

- Tromboflebitis superficial safena interna izquierda



- Paciente sexo masculino de 44 años
- AP: Obesidad
  - HTA- Dislipemia –Sedentarismo
  - TBQ - Alcohol +
  - Asma
- Antecedentes familiares:
  - Padre falleció de cáncer de pulmón
  - Madre falleció de cáncer de recto
  - 2 hermanos varones con IAM
  - 2 hermanas sanas
  - 1 hijo de 10 años sano

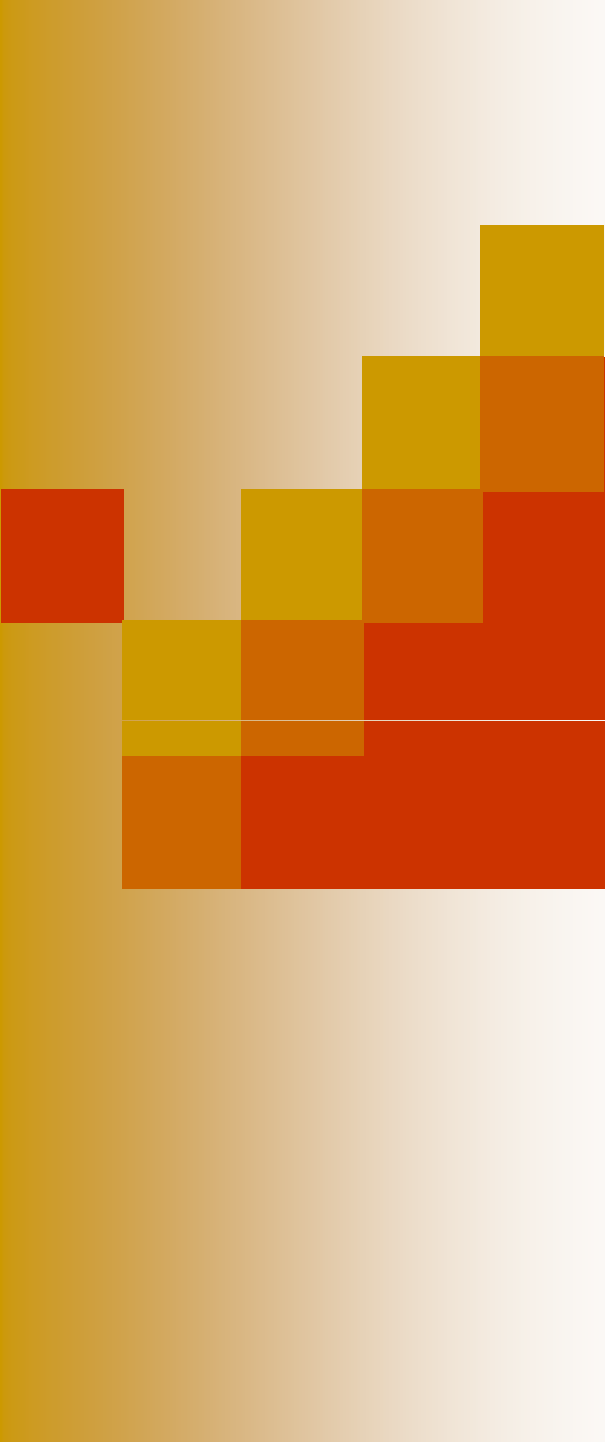


# Estado pro-trombótico ??

## Screening para Trombofilia



**Déficit congénito de Precalicroína**  
**+**  
**Heterocigota para Factor V de Leiden**



# **Incidencia de Trombosis**



## Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation

A. Girolami · N. Candeo · G. Berti De Marinis ·  
E. Bonamigo · B. Girolami

- **Objetivos: analizar y comparar la prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con defectos en la fase de contacto estudiando las tasas entre todos los casos reportados y aquellos con fenómenos protrombóticos**

**Table 5** Cumulative data for all reported patients with coagulation contact phase defects and thrombosis

Defect	No. of reported case	No. of patients with thrombosis (a/v)	Comments
FXII Deficiency	231	32 (16/16)	Two patients showed both a M.I. and DVT
PK defects	75	9 (5/4)	One patient with PE had also a stroke
HMWK or Total Deficiency	35	2 (1/1)	
Gran Total	341	43 (22/21)	

**“The only sure conclusion that can be drawn from this study, is that defects of the contact phase do not protect from thrombosis”**



# Discusión



## **DISCUSIÓN:**

- **El déficit de precalicreína fue descrito por primera vez en 1965. Se han reportado cerca de 40 casos, muy pocos estudiados con su grupo familiar o descriptos a nivel genético.**
- **Si bien es necesario el estudio molecular y los niveles antigénicos para poder caracterizar la o las mutaciones involucradas en la familia presentada, consideramos importante su descripción al menos con los elementos de laboratorio con que contamos.**



## **DISCUSIÓN:**

- **Destacamos la necesidad de profundizar el análisis de pacientes con TTPK muy prolongado y sin historia de sangrado.**
- **Descartando el déficit de factor XI o la presencia de inhibidor lúpico debemos orientarnos hacia un déficit en la fase de contacto.**
- **La importancia de conocer este defecto reside en la correcta evaluación prequirúrgica y en el control de la terapéutica con heparina no fraccionada.**



## DISCUSIÓN:

- **Si bien el propósito presentó un evento trombótico y déficit de Precalicroína, situación similar a la descrita en algunos reportes de casos<sup>2</sup>, el nivel de evidencia clínica para respaldar dicha asociación es muy bajo<sup>3</sup>.**
- **No parecería estar recomendada la determinación rutinaria de precalicroína en pacientes con sospecha de hipercoagulabilidad.**

<sup>2</sup> Dominique F, et al. Severe prekallikrein deficiency due to homozygous C529Y mutations. Blood Coagul Fibrinolysis 2007;18:283-286.

<sup>3</sup> Kitchens CS, et al. The Contact System. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:1382-1386.



# Agradecimientos



Gilda Scaliter

Angelica Molina

Carla Vizcaino

Antonio Girolami

Mariana Marun



**Muchas Gracias !!!**






# Bibliografía



- Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR: Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood* 2009 114: 2878-2883
- Schmaier AH, McCrae KR. The plasma kallikrein–kinin system: its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2323–9.
- Colman RW and Schmaier AH. Contact System: A Vascular Biology Modulator With Anticoagulant, Profibrinolytic, Antiadhesive, and Proinflammatory Attributes. *Blood*, Vol 90, No 10 (November 15), 1997: pp 3819-3843
- Girolami A, Simioni P., Scarano L., Girolami B. and Zerbinati P. Symptomatic Combined Homozygous Factor XII Deficiency and Heterozygous Factor V Leiden. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 9,271–275,2000
- Girolami A. Candeo N. Berti De Marinis G. Bonamigo E. And Girolami B. Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation. *J Thromb Thrombolysis* (2011) 31:57–63

- 
- Kenneth A. Bauer. HYPERCOAGULABLE STATES in Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Copyright © [2008 Churchill Livingstone](#)
  - Alvin H. Schmaier. LABORATORY EVALUATION OF HEMOSTATIC AND THROMBOTIC DISORDERS in Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Copyright © [2008 Churchill Livingstone](#)
  - Girolami A., Randi M.L., Gavasso S., Lombardi A.M, Spiezia F. 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. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 17(2), 139–143, 2004.
  - Lessiani G. Falco A .Nicolucci E. Rolandi G .Davì G. Deep venous thrombosis and previous myocardial infarction in mild factor XII deficiency: a risk factor for both venous and arterial thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* (2009) 27:348–351