

Trombosi retinica recidivante in una paziente con deficit parziale di fattore XII della coagulazione :casualità o causalità ?

M.Sanseviero*, A.Carnevali°, E.Coppola°, R. Santoro#, C.Giancotta*

*Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università “Magna Graecia” di Catanzaro; °Scuola di Specializzazione in Oftalmologia - Università “Magna Graecia” di Catanzaro; # Centro emofilia-Servizio emostasi e trombosi- A.O. Pugliese-Ciaccio-Catanzaro

Pz di 13aa, secondogenita di genitori non consanguinei, nata a termine da parto eutocico, peso alla nascita Kg 3,510. Crescita staturponderale nella norma. Buone condizioni cliniche generali. Nessun evento emorragico segnalato. EO oftalmologico: al *fundusoculi* si apprezza una pregressa Retinocoroidosi miopica grave, con emorragia in sede maculare. La tomografia a coerenza ottica (OCT) conferma l'emorragia intra-retinica, post trombotica, con spessore centrale in sede maculare di 307 μ (v.n. <200 μ). A distanza di 15gg dall'evento acuto, l'esame del visus è di 2/10 corretto. L'OCT conferma il riassorbimento dell'emorragia intra-retinica e spessore centrale in sede maculare di 190 micron, con ripristino parziale della morfologia foveale. La Fluorangiografia retinica esclude la presenza di una neovascolarizzazione coroideale. Dopo 4 mesi viene riferito un nuovo scotoma peri-centrale in OD. Il *fundusoculi* mostra una nuova microemorragia superonasalmente alla macula. L'OCT conferma una nuova microemorragia retinica senza segni di neovascolarizzazione coroideale. A poca distanza dal precedente, viene riferito nuovo episodio emorragico preceduto da scotoma peri-centrale in OS. (Figura 1)Il *fundusevidenza* nuova microemorragia retinica e l'esame del visus è di 6/10 corretto. Alla fluorangiografia a distanza di 10 giorni dall' episodio si osserva iniziale neovascolarizzazione con possibile indicazione al trattamento con bevacizumab o ranibizumab (anticorpo anti-VEGF). Dall'anamnesi fisiologica prossima non si evidenzia eventi traumatici precedenti. Considerata l'età e la storia clinica della paziente si sospetta un disturbo della coagulazione. Gli esami ematochimici di primo livello risultano nella norma: Esame emocromocitometrico: GR 4.610.000; Hb 12,4 g/dl; Hct 38,7%; MCV 83,9 fl; MCH 26,8 pg; MCHC 32,0 g/dl; GB 6.100 (N: 46,0%, L 39,4%, M 4,6%, E 7,4%). Indici nutrizionali, di funzionalità epatica e renale nella norma. Anti DNA nativo, fattore reumatoide, ANA, PCR e VES negativi e/o nella norma.

Studio della coagulazione.

A) PT 94.6 %(v.n. 80-120%), I.N.R. 1.05 (v.n. 0.8-1.20), aPTT 29 sec (v.n. 20-35 sec), RATIO 1.01 (v.n. 0.8-1.20), fibrinogeno 276 mg% (v.n. 200-450 mg%). Il dosaggio dei fattori rileva: Fattore IX 77,3% (v.n. 60-130 %), Fattore VIII 107,9% (v.n. 60-130%), Fattore XI 114,3% (v.n. 60-130%) e **deficit del Fattore XII: 45% (v.n. 60-130%)**.

B) AntitrombinaIII 105.1 % (v.n. 80-120). Proteina C 79 % (v.n. 65-135 %), proteina S 72 % (v.n. 54-110 %), omocisteina 9 μ mol/l (v.n 5-15 μ mol/l),mutazione G1691A del Fattore V e mutazione G20210A del fattore II assenti,anticorpi anti cardiolipinaIgG e IgM negativi, LAC nella norma.

Dopo avere escluso altre cause di occlusione venosa retinica, viene posta diagnosi trombosi retinica associata a deficit di fattore XII.Vengono quindi avviate ulteriori indagini per valutare la presenza di altre mutazioni trombofiliche.

DISCUSSIONE

Il fattore XII della coagulazione, o fattore di Hageman, è una serin-proteasi plasmatica che svolge un ruolo cruciale nell'innescare della via intrinseca. È sintetizzato dal fegato come zimogeno e viene trasformato in forma attiva in vivo dal contatto con endotelio vascolare lesso, da costituenti della parete cellulare di batteri Gram positivi, da endotossine dei batteri Gram negativi, da acidi grassi e complesso antigene-anticorpo. Il fattore XII è coinvolto anche nell'attivazione del sistema delle chinine, della fibrinolisi e del complemento. Il deficit rappresenta un disturbo ematologico raro (prevalenza di 1.5-3%), che si trasmette con modalità autosomica recessiva (mutazione sul cromosoma 5). L'occlusione venosa retinica, che può riguardare sia la vena centrale che una delle sue branche, comporta l'interruzione del drenaggio del sangue che giunge alla retina dai capillari. Quando si verifica l'ostruzione di una delle vene, la pressione all'interno della rete capillare aumenta, provocando emorragia e diffusione di liquido e materiale plasmatico nello spessore della retina. Il deficit del Fattore XII, anche in forma omozigote, in genere non è associato ad una tendenza emorragica, ma piuttosto ad una predisposizione alla trombo-embolia. I pazienti affetti sono spesso asintomatici e il deficit è diagnosticato in seguito ad allungamento di aPTT in corso di screening pre-operatorio e/o controlli di routine. In letteratura è descritto il caso di una bambina di 4 anni con deficit grave di FXII e trombosi retinica (associato a cardiopatia congenita e interessamento dei vasi retinici maggiori). Non sono riportati casi eterozigoti sintomatici. Non sono riportati, a nostra conoscenza, altri casi pediatrici. I casi descritti di deficit di FXII e trombosi retiniche dei vasi maggiori riguardano soggetti adulti con deficit severo. In letteratura, un lavoro, dimostra come in una coorte di 150 pazienti con occlusione venosa retinica, il deficit del fattore XII è più frequente in pz di età < 45 anni. È stata riscontrata una importante associazione tra deficit di fattore XII e aborti ricorrenti.

La nostra pz ha presentato tre episodi emorragici post- trombotici con valore di Fattore XII pari al 45% (ovvero deficit in forma eterozigote), in assenza di aPTT allungato e di altri fattori di rischio associati. Il nesso causale è suggestivo ma non suffragato da dati della letteratura in quanto i valori della nostra paziente non sono descritti in associazione a manifestazioni cliniche. E' verosimile l'associazione con altre alterazioni della coagulazione non messe in evidenza con le indagini finora svolte. Il caso sottolinea la necessità di sottoporre i pz con manifestazioni retiniche di tal genere ad una valutazione coagulativa approfondita.

BIBLIOGRAFIA

Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach LO. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):459-64.

Cinzia Rotondo, Giuseppe Lopalco, Giovanni Lapadula, Florenzo Iannone. Retinal Vessels Thrombosis as Onset Manifestation of Systemic Sclerosis: 3 Clinical Cases. *J Rheumatol* 2014;41;2495-2496.

Asano E1, Ebara T2, Yamada-Namikawa C3, Kitaori T1, Suzumori N1, Katano K1, Ozaki Y1, Nakanishi M3, Sugiura-Ogasawara M1. Genotyping analysis for the 46 C/T polymorphism of coagulation factor XII and the involvement of factor XII activity in patients with recurrent pregnancy loss . *PLoS One.* 2014 Dec 9;9(12).

Figura 1

