

Deficiencia congénita del factor XIII. Descripción de caso y revisión de la literatura

Congenital factor XIII deficiency. Case description and literature review

Armando Quero Hernández^{1,2}

Alejandro Quero Estrada³

Ulises Reyes Gómez^{2,3}

Katy Lizeth Reyes Hernández³

Ruben Martín Álvarez Solís⁴

Marcela del Pilar Vargas Vallejo⁴

Isaias Orozco Andrade^{2,5}

Cesar Virgen Ortega³

Victor Manuel Gutierrez Gómez²

Pedro Escalera Arroyo³

Cipatli Ayuzo del Valle^{2,6}

Juan Manuel Carreón Guerrero³

Maria Elena Vargas Mosso³

¹ Hematólogo Pediatra adscrito a la División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" Servicios de Salud de Oaxaca.

² Academia Mexicana de Pediatría

³ Unidad de Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, San Luis Potosí

⁴ Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa Tabasco

⁵ Hospital de la Frontera, Chihuahua

⁶ Facultad de Medicina del Instituto Tecnológico de Monterrey

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández 5 de febrero Núm. 11

Colonia Centro. San Pablo Villa de Mitla, Oaxaca, Oax CP 70430

Cel. 9515473545 E-Mail: hgquero95@yahoo.com.mx y/o reyes_gu@yahoo.com

RESUMEN

El factor XIII participa en la etapa final de la coagulación y está constituido por dos componentes: dos subunidades A catalíticas; y dos subunidades B portadoras. Tal etapa es activada ante la presencia del coagulo de fibrina, trombina y Ca²⁺, dando lugar al entrecruzamiento de las fibras de fibrina. Los pacientes con deficiencia congénita del FXIII, presentan hemorragia horas o días después de sufrir el evento traumático. El objetivo es presentar el curso clínico de un neonato con hemorragia masiva del cordón umbilical, debido a una disminución de la actividad del factor XIII. Se trata de un masculino de término, hijo de padres sin consanguinidad, quien a los 8 días de vida ingresó con hipovolemia y anemia severa por sangrado profuso del cordón umbilical. Su perfil básico de coagulación fue normal. La actividad del factor XIII se encontró disminuida, por lo que se transfundió plasma fresco congelado y se controló su hemorragia. Se trata de una enfermedad rara, caracterizada por sangrado del cordón umbilical; dependiendo del nivel de actividad del factor XIII, será la intensidad del

sangrado. Por biología molecular se han identificado alrededor de 150 mutaciones, entre los cromosomas 6 p25-25 y el 1 q31-32. El tratamiento sustitutivo es con concentrados de FXIII. Ante tal caso, se concluyó se debe considerar su presencia ante un neonato con sangrado del cordón umbilical y pruebas de coagulación normales, además de determinar la actividad del factor XIII, niveles antigénicos y biología molecular. Palabras clave: deficiencia factor XIII, hemorragia, diagnóstico, periodo neonatal, tratamiento.

Fecha de recepción: 03 agosto 2023

Fecha de aceptación: 18 septiembre 2023

ABSTRACT

Factor XIII participates in the final stage of coagulation. It is made up of two components: two catalytic A subunits, and two carrier B subunits, it is activated in the presence of the fibrin, thrombin and Ca²⁺ clot, giving rise to the cross-linking of fibrin fibers. Patients with congenital FXIII deficiency present bleeding hours or days after suffering the traumatic event. The objecti-

Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2023; 40 (2); 59-64

ve is to present the clinical course of a neonate with massive hemorrhage from the umbilical cord due decreased factor XIII activity. This clinical case is about full-term male, son of parents without consanguinity, who at 8 days of life was admitted with hypovolemia and severe anemia due to profuse bleeding from the umbilical cord. His basic coagulation profile was normal. Factor XIII activity was found to be decreased, so fresh frozen plasma was transfused to control the bleeding. It is a rare disease. It is characterized by umbilical cord bleeding, depending on the level of factor XIII activity, will be the intensity of bleeding. Molecular biology has identified about 150 mutations, between chromosomes 6 p25-25 and 1 q32-32. Substitution treatments is with FXIII concentrates. Its presence must be considered in the presence of a neonate with umbilical cord bleeding and normal coagulation tests. Determine Factor XIII activity, antigenic levels and molecular biology.

Keywords: factor XIII deficiency, hemorrhage, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

El factor XIII, también conocido como factor estabilizador de la fibrina, es una enzima de la familia transglutaminasa que participa en la etapa final de la fase fluida de la coagulación. Se describen dos componentes del factor: el FXIII plasmático (FXIIIp), es un heterotetrámero y está constituido por dos subunidades A catalíticas (FXIII-A2), y dos subunidades B portadoras o protectoras del FXIII A2 (FXIII-B2); el FXIII intracitoplasmático existe como dímeros de Factor XIII-A2, y es activado por niveles disminuidos de Ca intracitoplasmático. La síntesis de las subunidades A2 ocurre en los precursores de células hematopoyéticas, principalmente megacariocitos, plaquetas, monocitos, macrófagos, células dendríticas, preadipocitos, osteoblastos y condrocitos, en tanto la subunidad B2 es derivado de los hepatocitos. Su deficiencia o ausencia del Factor XIII (DFXIII) predispone a eventos hemorrágicos de gravedad variable, con riesgo de mortalidad, sobre todo, cuando la hemorragia es a nivel del sistema nervioso central.¹

La función enzimática del FXIII es activada ante la presencia del coágulo de fibrina, trombina y Ca²⁺, dando lugar al entrecruzamiento de las fibras de fibrina para estabilizar al coágulo y tornarlo insoluble, además, atrapa inhibidores fibrinolíticos para evitar la actividad fibrinolítica prematura. También se le han reconocido otras funciones, como favorecer una adecuada cicatrización de heridas, mantener el embarazo, angiogénesis y en la permeabilidad vascular.^{2,3} Las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes

con deficiencia congénita del FXIII, usualmente se presentan horas o días después de sufrir el evento traumático. Se explica lo anterior porque el coágulo formado por la actividad de la fase fluida de la coagulación no logra establecer el enlace covalente del entrecruzamiento de las fibras de fibrina, paso indispensable para su insolubilidad. Se activa el sistema fibrinolítico de forma temprana al no tener a unos de sus reguladores naturales. Algunos pacientes presentan hemorragias graves, incluso con riesgo de alta morbimortalidad, y otros pueden ser asintomáticos. Clásicamente, la primera manifestación es el sangrado del cordón umbilical, hasta en el 80% de los casos, pocos días después de su nacimiento. Otras descritas son equimosis, hematomas, hemartrosis, hemorragias inusuales en procedimientos quirúrgicos mínimos, como extracciones dentales y la más grave es el sangrado a nivel del sistema nervioso central.⁴⁻⁷ El objetivo de este reporte es presentar el curso clínico de un neonato con hemorragia masiva del cordón umbilical debido a una disminución de la actividad del factor XIII.

Caso clínico

Paciente masculino de término, eutrófico. Producto del primer embarazo, de madre de 29 años de edad, quien llevó buen control prenatal, sin embargo, complicó con diabetes gestacional y preeclampsia y el nacimiento fue por cesárea. Con peso al nacer 3 kg, longitud de 48 cm, sin complicación perinatal inmediata. Pasó a alojamiento conjunto con la madre y fue egresado a las 36 horas de haber nacido. El padre de 31 años de edad, sano. Ambos padres proceden de la misma comunidad (Achiutla, Tlaxiaco), rural y pequeña de la mixteca oaxaqueña, niegan consanguinidad. Ambos sin antecedentes personales y familiares de enfermedades hemorrágicas.

Padecimiento actual lo inició a los 8 días de vida extrauterina, al notar la madre mancha hemática del pañal y que el sangrado leve surgía del muñón umbilical, efectuó compresión y limpieza del mismo, con inhibición aparente del sangrado, sin embargo, tres horas después apreció mayor intensidad del sangrado, por lo que acudió a valoración médica en nuestra institución.

Al triángulo de valoración pediátrica: A: hipoactivo, irritable al manejo del cordón umbilical, B: polipneico, con saturación de 92%, C: sangrado activo del cordón umbilical. Se apreció un desgarró en su base, se ligó con seda y en la revaloración en las 2 horas siguientes aún con sangrado profuso, colocaron un punto simple transflíctivo y por persistencia del sangrado se realizó jareta en la base del mismo. A la exploración física se encontró leve palidez de piel, ictericia conjuntival.



Figura 1. La imagen izquierda evidencia sangrado profuso a nivel de la cicatriz umbilical, así como en sitio de venopunción. Imagen derecha a las 48 horas después de la transfusión de PFC.



Área cardiopulmonar con polipnea, taquicardia. En el abdomen, con sangrado persistente a nivel del muñón umbilical y hematoma periumbilical (figura 1). Complicó con hipotensión arterial, mayor palidez de piel y de mucosas, tratado con dos cargas rápidas de solución cristalinoide y transfusión de un concentrado eritrocitario. Valorado por cirugía pediátrica, quien consideró la probabilidad de hemoperitoneo, realizaron laparotomía exploradora: se halló hematoma periumbilical, desgarró de arterias y vena umbilical con ligadura de las mismas. Se le administró Plasma Fresco Congelado (PFC) a dosis de 15 ml/kg/día, por tres días consecutivos, inhibiendo el proceso hemorrágico desde la primera transfusión del PFC. Evolucionó satisfactoriamente y egresó por mejoría a los 5 días de su ingreso, no fue necesario el uso de antifibrinolíticos.

Los estudios básicos de laboratorio fueron normales: biometría hemática completa, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, al igual que niveles séricos de fibrinógeno (véase cuadro 1). Se sospechó en deficiencia del Factor XIII, dado el contexto del sangrado profuso. Los tiempos de coagulación fueron normales y el nivel de este factor resultó de 12.9%. Consideramos no necesarios otros estudios de coagulación ante la ausencia de sintomatología relacionada con disfunción de plaquetas o de elementos de la fase fluida de la coagulación.

DISCUSIÓN

La coagulopatía hereditaria más común la representa el grupo de hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, sin embargo, en las últimas décadas se han ido documentando otros trastornos hereditarios "raros", como la deficiencia del factor II, V, VII, X y XIII, que tienen en común ser de tipo autosómico recesivo. Asimismo, en aquellas comunidades donde la con-

sanguinidad es frecuente, como en el Medio Oriente y el sur de la India, la incidencia de estas enfermedades raras tiende a ser muy frecuente, incluso mayor que la de la hemofilia, tal como lo registra Acharya, Peyvandi y colaboradores.^{8,9}

La incidencia de la deficiencia del factor XIII se estima desde 4.6% de las coagulopatías en el Medio Oriente, a un caso por cada 2 a 5 millones de individuos en el resto del mundo, ello depende del área geográfica que se analice.^{7,10} En México, Gerez y colaboradores¹¹ reportaron el primer caso en nuestro país, además, de acuerdo con el último registro anual (2017) de la federación de hemofilia, de 6115 trastornos de la coagulación hereditarios, dos correspondieron a la deficiencia del factor XIII.¹²

La manifestación clínica se caracteriza, principalmente, por el sangrado del cordón umbilical en los primeros días de vida y, dependiendo del nivel de actividad del factor XIII, será la intensidad del sangrado. También se ha descrito equimosis, hematomas, rara vez hemartrosis y hematoma muscular. En la mujer portadora de la deficiencia es frecuente el aborto. El evento más grave es el sangrado a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y puede ocurrir hasta en 30% de los casos que no reciben tratamiento.¹³ En una serie de 23 casos se describe que el sangrado a nivel del SNC es más frecuente en aquellos que sangran del cordón umbilical en sus primeros 5 días de vida extrauterina y tienden a ser recurrentes si no reciben terapia profiláctica, no observaron diferencias entre ambos sexos.¹⁴

En el diagnóstico de la DFXIII se debe tener una alta sospecha clínica, ya que los estudios básicos de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina, tiempo de sangrado y la cuantificación de plaquetas son normales,

Cuadro1. Cronología de resultados básicos de coagulación y de la biometría hemática completa.

	BHC	TP	TPTa	TT	Fibrinógeno
Ingreso	Hb 16.3gr/dl	16.2 seg.	40 seg.	20 seg.	270mg/dl
	Leucocitos 20,000/mm3				
	Neutrófilos 50%				
	Linfocitos 31.6%				
	Monocitos 15%				
	Eosinófilos 3.5%				
	Plaquetas 275,000/mm3				
18 horas de su ingreso	Hb 12.5gr/dl	15 seg	38 seg	19 seg.	300mg/dl
	Leucocitos 17,200/mm3				
	Neutrófilos 45%				
	Monocitos 10%				
	Eosinófilos 6%				
	Linfocitos 32%				
36 horas	Actividad coagulante del factor XIII 12.9%				
5.to día	Hb 14 gr/dl	15 seg.	38 seg.	20 seg.	280mg/dl

Hb: Hemoglobina; TP: tiempo de protrombina; TPTa: tiempo parcial activado de tromboplastina; TT: tiempo de trombina.

mientras que la intensidad del sangrado puede ser variable, incluso hay pacientes descritos que pueden cursar asintomáticos. El caso aquí descrito presentó hemorragia severa a partir del cordón umbilical, sin trauma aparente, a los pocos días de haber nacido, con aumento de la intensidad del sangrado con el paso de los días de vida, su caso se complicó con anemia severa y estado de choque hipovolémico.

La mayor parte de los pacientes con deficiencia del factor XIII han sido presentados en reportes de series de casos provenientes de países desarrollados, mientras que casos registrados en países en vías de desarrollo son escasos aún; la razón podría ser la dificultad o falta del recurso para el diagnóstico. Los exámenes de laboratorio que han permitido en su momento efectuar el diagnóstico son la prueba de la solubilidad del coágulo con urea, o bien, con ácido acético o monocloroacético, empleados para identificar la deficiencia del FXIII, sin embargo es un proceso que es dependiente del fibrinógeno, de tal manera que tiene el inconveniente de dar falso positivo y solo es posible que identifique la forma grave.¹⁵ También se realiza la determinación cuantitativa de la actividad del factor XIII, que se basa en la transglutaminación en el proceso del entrecruzamiento de la fibrina, ya sea liberando amoniaco, mediante la incorporación de amina o de isopeptidasa. Es la prueba diagnóstica inicial que más ampliamente han recomendado realizar en los

heterocigotos, y fue la que se realizó al paciente aquí reportado. La segunda prueba que se recomienda es la medición de los niveles antigénicos de la subunidad A y B por el método de ELISA.¹⁶

Estudios de biología molecular han permitido identificar que los genes encargados de codificar las subunidades A(FXIII A1) y B (FXIII B) del FXIII se ubican en los cromosomas 6 p24-25, y 1 q31-32. Las causas genéticas de la DFXIII son las mutaciones en estos genes; actualmente se tienen estimadas alrededor de 150 mutaciones.¹³ En Irán, donde la prevalencia de DFXIII es de las más altas a nivel mundial, parece explicarse por la fuerte consanguinidad. Dorgalaleh y colaboradores identificaron 11 alteraciones moleculares diferentes, la mayoría de las mutaciones fueron c.562T>C (Trp187Arg), única en el gen del factor XIII-A. En esta mutación, la característica clínica fue sangrado del cordón umbilical (80%), 45% sangrado de partes blandas y la quinta parte de los casos presentaron hemorragia del SNC; hoy por hoy, la emplean con éxito para el diagnóstico prenatal, detección de portadores y en consejería genética.¹⁷ Estas alteraciones moleculares no son recurrentes, en otro estudio de genotipificación de pacientes con DFXIII, de 73 casos estudiados observaron 51 mutaciones diferentes y la más común fue p.Ser296Arg del gen F13A1, asociado con la forma severa de la deficiencia, pero también se han encontrado mutaciones en el gen F13B (1q31-q32.1), que co-

difica la subunidad B. La transmisión es autosómica recesiva. El fenotipo es menos grave cuando el gen mutado es el F13B.¹⁸ En nuestro país aún desconocemos el tipo de alteración molecular que pudieran tener los casos registrados, ya que el diagnóstico en el primer caso fue documentado por clínica y con la prueba de solubilidad con urea y el que aquí se reporta se midió únicamente la actividad por coagulometría. El tratamiento actual de la DFXIII se lleva a cabo con el concentrado purificado del factor XIII a dosis de 10 a 20U/kg de peso diariamente, sobre todo, en hemorragias graves hasta lograr efecto hemostático. En adultos, se han aplicado hasta 50U/kg en caso de hemorragia grave a nivel del SNC sin efectos colaterales. Es recomendable establecer un esquema de profilaxis mensual, en especial, para aquellos pacientes con niveles inferiores de 50% de actividad del factor XIII a 10u/kg/dosis para evitar recurrencia de la hemorragia. Como alternativa también se puede transfundir PFC o crioprecipitado.^{6,20}

CONCLUSIÓN

La deficiencia congénita del FXIII es rara. Hay que considerar su presencia ante un neonato con sangrado profuso del cordón umbilical en los primeros cinco días de vida extrauterina, y que su perfil básico de coagulación: cuantificación de plaquetas, tiempo de protrombina, parcial de tromboplastina, fibrinógeno y tiempo de trombina resulten normales. Se recomienda determinar la actividad del factor XIII, o bien, medir los niveles antigénicos de la subunidad A y B del Factor XIII, asimismo considerar el estudio por biología molecular para ir perfilando el genotipo de esta alteración en nuestro país. El tratamiento consiste en la administración de concentrado purificado del FXIII, tanto en hemorragia severa como de forma profiláctica y como alternativa PFC o crioprecipitado.

REFERENCIAS

1. Alshehri FS, Whyte CS, Mutch NJ. Factor XIII-A: An indispensable "factor" in haemostasis and wound healing. [Internet]. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 3055. <https://doi.org/10.3390/ijms22063055>
2. Anne T, Arijit B, Vytautas I, Johannes O. Structural and functional influences of coagulation factor XIII subunit B heterozygous missense mutants. *Mol Genet Genomic Med.* 2015; 3(4): 258-71.
3. Ma S, Chen C, Liang Q, Wu X, Wuan X, Wu W, et al. Phenotype and genotype of FXIII deficiency in two unrelated portends: identification of a novel F13A1 large deletion mediated by complex rearrangement. [Internet]. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 182. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1144-z>
4. Pai NG, Metha LK, Padhye NM, Sayed ZM. Dental management of factor XIII deficiency patients: a case series. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020; 13(3): 299-302.
5. Cohen EL, Millikan SE, Morocco PC, Jong JL. Hemorrhagic shock after neonatal circumcision: severe congenital factor XIII deficiency. *Case Rep Pediatr.* 2021; 3: 2021, 5550199. doi:10.1155/2021
6. Verena S, Dominik D, Meilic E, Schubiger G, Kohler HP. Congenital factor XIII in Switzerland. From the worldwide first case 1960 to its molecular characterisation in 2005. *Swiss Med Wkly.* 2007; 137: 272-8.
7. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: Challenges and tools. *Int J Lab Hem.* 2018; 40: 3-11.
8. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM. The North American rare bleeding disorder study group. Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factor II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 248-56.
9. Peyvandi F, Spreafico M. National and international registries of rare bleeding disorders. *Blood Transfus.* 2008; 6(suppl 2): 45-8. doi: 10.2450/2008.0037-08
10. Naz A, Younus JM, Amanat S, Din IU, Najmuddin A, Patel H et al. Autosomal recessive inherited bleeding disorders in Pakistan: a cross-sectional study from selected regions. *Orphanet J rare Dis.* 2017; 12: 66.
11. Gerez Martínez BP, González Llano O, Rodríguez Romo LN, Sandoval González C, Marfil Rivera LJ. Deficiencia del factor XIII. Reporte de un caso clínico. *Medicina Universitaria.* 2007; 9(36): 144-5.
12. Informe de la Federación Mundial de la Hemofilia sobre el Sondeo Mundial Anual 2017, Octubre de 2018.
13. Durda MA, Wolberg AS, Kerlin BA. State of the art in factor XIII. Laboratory assessment. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 700-4. doi:10.1016/j.transci.2018.07.006
14. Naderi Majid, Alizadeh Shaban, Kazemi Ahmad, Tabibian Shadi, Zaker Farhad, Bamedi Taregh et al. Central nervous system bleeding in pediatric patients with factor XIII deficiency: A study on 23 new cases. *Hematology* 2015; 20: 112-8. doi:10.1179/1607845414Y.00000000172
15. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini MS, Farshi Y, Roshanzamir F, Naderi M, et al. Diagnosis of factor XIII deficiency. *Hematology.* 2016; 21(7): 430-9. doi:10.1080/10245332.2015.1101975
16. Cini M, Legnani C, Frascaro M, Pancani C, Capelli C, Rodorigo G, et al. Measurement of factor XIII (FXIII) activity by an automatic ammonia release assay using iodoacetamide blank-procedure: no

Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2023; 40 (2); 59-64

- more overestimation in the low activity range and better detection of severe FXIII deficiencies. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54(5): 805-9. doi: 10.1515/cclm-2015-0547
17. Dorgalaleh A, Assadollahi V, Tabibian S, Shamsizadeh. Molecular basis of congenital factor XIII deficiency in Iran. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(2): 210-6.
 18. Ivaskevicius V, Biswas A, Garly ML, Oldenburg J. Comparison of F13A1 gene mutations in 73 patients treated with recombinant FXIII-A. *Haemophilia.* 2017; 23(3): e194-e203 doi:10.1111/hae.13233
 19. Orosz ZZ, Katona E, Facskó A, Berta A, Muszbek. A highly sensitive chemiluminescence immunoassay for the measurement of coagulation factor XIII subunits and their complex in tears. *J Immunol Methods.* 2010; (1-2): 87-92. doi: 10.1016/j.jim.2010.01.001
 20. Dasari P, Mangolngnbi Chanu S, Gadipudi LP. *BMJ Case Rep.* 2020; 13: e236365. doi:10.1136/bcd-2020-236365