

Riesgo de sangrado y complicaciones ginecoobstétricas en una paciente con déficit de factor XIII.

Presentación de un caso y revisión de la literatura

Claudia Lucía Sossa Melo*[†]
Sara Inés Jiménez Sanguino*
Ivonne Marcela Rincón **
Carlos Andrés Pérez Martínez**
Hernán Darío Galvis Cárdenas, MD**

Resumen

La deficiencia de factor XIII de la coagulación es un trastorno raro de la coagulación, entre los que están la afibrinogenemia y los de factor II, V, V+VIII, VII, X y XI. Estos son anomalías de la hemostasia con herencia autosómica recesiva; su prevalencia es de 1 en 500,000 a 2 millones de personas. Por su rareza, tipo y severidad de las hemorragias y lo poco claro que es el defecto molecular y su manejo son un reto diagnóstico y terapéutico. Para algunas de estas deficiencias no existen concentrados del factor de coagulación implicado disponibles, por lo que es necesario utilizar derivados sanguíneos o medicamentos hemostáticos alternativos, lo que puede generar complicaciones, en ocasiones fatales; estas complicaciones pueden ser minimizadas evaluando en cada caso el riesgo de sangrado o de trombosis seleccionando como tratamiento alternativas diferentes a los derivados de la sangre, o incluso no administrando tratamiento en los episodios hemorrágicos leves. En este artículo se describe el caso de una paciente con diagnóstico de déficit de factor XIII que debutó con hematuria y complicaciones ginecoobstétricas; hay historia familiar de consanguinidad y de déficit de factor XIII; recibió manejo con crioprecipitados y antifibrinolíticos y profilaxis con crioprecipitados durante el transcurso de su segundo embarazo, lográndose un producto a término con un parto por cesárea sin complicaciones hemorrágicas o trombóticas. [Sossa CL, Jiménez SI, Rincón IM, Pérez CA, Galvis HD. Riesgo de sangrado y complicaciones ginecoobstétricas en una paciente con déficit de factor XIII. Presentación de un caso y revisión de la literatura. MedUNAB 2008; 11:185-190].

Palabras clave: Trastorno de la coagulación, Deficiencia factor XIII.

Summary

The factor XIII deficiency is a rare clotting disorder, among which are afibrinogenemia and factor II, V, V+VIII, VII, X and XI ones. These are hemostasis anomalies with autosomal recessive herency; its prevalence is 1 in 500,000 to 2 million people. For its rarity, type and bleeding severity, and its unclear molecular defect, this is a challenge diagnostic and therapeutic effort. There are not clotting factor concentrates available, reason what it is necessary to use blood derivatives or alternative hemostatic agents, which can generate complications, sometimes fatal; these complications can be minimized assessing in each case its bleeding or thrombosis risks to select alternatives to blood or not to do treatment in mild bleeding episodes. This paper describes a case of a woman diagnosed with XIII deficiency that began with hematuria and gynecobstetric complications; she received plasma concentrates and antifibrinolytic agents, plus prophylaxis with these products in her second pregnancy, achieving a at term product by caesarean section without any complications. [Sossa CL, Jiménez SI, Rincón IM, Pérez CA, Galvis HD. Risk of bleeding and gynecobstetric complications in a patient with factor XIII deficiency. Case report and literature review. MedUNAB 2008; 11: 185-190].

Key words: Bleeding disorder, Factor XIII deficiency.

* Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas Virgilio Galvis Ramírez, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

[†] Profesor Asociado, Programa de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dra. Sossa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: claudiasossa@gmail.com

Artículo recibido: julio 8 de 2008; aceptado: julio 12 de 2008.

Ante la sospecha de deficiencia de factor XIII y sin respuesta al manejo ginecológico local, se consideró manejo sistémico con ácido tranexámico (1 gramo cada 6 horas), sin lograr el control del sangrado, por lo tanto recibe 3 unidades de concentrados de crioprecipitados (una por cada 20 kg de peso), controlándose el sangrado. La dosificación del factor XIII confirmó su deficiencia, ya que los niveles de actividad eran de 7.5%. Los niveles de factor XIII en la madre fueron de 74.4%, y en el padre de 77.8% (valor normal: 60-100%).

Tres años después la paciente presenta caída desde su propia altura y hematoma extenso en muslo derecho; recibe siete unidades de crioprecipitado y ácido tranexámico a igual dosis, con resolución del hematoma. Ocho meses más tarde presenta cuadro de abdomen agudo, con hemoperitoneo de 1500 cc secundario a ruptura de folículo hemorrágico en ovario. Por no disponibilidad de concentrados de factor XIII recibió ocho unidades de crioprecipitados (una por cada 10 kg de peso) previos al procedimiento quirúrgico, con transfusión de dos unidades de glóbulos rojos; su evolución fue favorable.

Posterior a este evento hemorrágico la paciente recibe anovulatorios orales por un año, tiempo durante el cual no presentó complicaciones ginecológicas. Ante su deseo de quedar embarazada, la paciente suspende anticonceptivos orales y consulta por cuadro de amenorrea de cuatro semanas, con beta gonadotropina coriónica positiva y ultrasonido pélvico confirmando embarazo intrauterino normal. En la quinta semana de gestación consulta por sangrado vaginal; un ultrasonido de control muestra saco gestacional y gran hematoma subcoriónico, con embrión sin embriocardia ni movimientos, compatible con aborto incompleto. Recibe nuevamente crioprecipitados antes del legrado uterino y transfusión de dos unidades de glóbulos rojos.

Cuatro meses posteriores a su pérdida fetal, la paciente reitera su deseo de embarazo e inicia estudios preconcepcionales: las pruebas para hepatitis C y B, enfermedad Chagas y VIH son negativas. Se informa a la paciente los riesgos del embarazo y la necesidad de recibir concentrados de factor XIII o crioprecipitados en forma mensual como profilaxis de sangrado o de complicaciones obstétricas. Una vez se confirmó su embarazo, comenzó a recibir crioprecipitados 6 unidades cada mes; no recibió concentrados de factor XIII por no disponibilidad. Entre las semanas 29 y 34 de este embarazo presentó hematuria leve autolimitada; en la semana 39 se le realizó cesárea previa transfusión de ocho unidades de crioprecipitados. No se presentaron complicaciones maternas ni fetales; los niveles de factor XIII medidos en el neonato fueron normales.

Déficit de factor XIII

Historia y epidemiología. La existencia del factor XIII fue primero postulada por Robbins en 1944, cuando demostró

que la fibrina que se formada con componentes purificados era soluble en ácidos débiles, mientras que la fibrina formada en presencia de suero o plasma se caracterizaba por formar un coágulo insoluble. En 1960 Duckert describió el primer caso de sangrado por deficiencia congénita de esta proteína; en 1963 se le denominó a esta proteína factor estabilizante de la fibrina.⁴

Desde la primera descripción más de 200 casos han sido informados.² En el Reino Unido la prevalencia estimada es de un caso por millón de personas. Estas cifras aumentan en la población de inmigrantes del Sur de Asia y es mucho más alta en áreas del mundo con alta incidencia de consanguinidad.^{2,3} Sin embargo, la información sobre la distribución real de estas deficiencias es aún limitada y se derivan de los registros anuales de la Federación Mundial de Hemofilia, así como también de otros registros internacionales existentes; de acuerdo a estos datos, la prevalencia de la deficiencia de factor XIII es de 6%.²

Biología molecular. El factor XIII es un heterotetramero compuesto de dos subunidades A catalíticas y dos subunidades B transportadoras, unidas a través de enlaces no covalentes. La forma intracelular del factor XIII está presente en los monocitos, macrófagos y plaquetas como un homodímero de dos subunidades A: el factor XIII es activado por la trombina mediante la ruptura del péptido de unión R37-G38, el cual es convertido en una transglutaminasa que cataliza la formación de péptidos de unión entre residuos de c-glutamil-lisina de moléculas adyacentes de monómeros de fibrina, produciendo estabilidad química y mecánica al coágulo.² Las subunidades A son las activas enzimáticamente y responsables de promover los enlaces cruzados intermoleculares entre fibrina-fibrina, fibrina-fibronectina y fibronectina-colágeno, aumentando la rigidez del coágulo de fibrina; la subunidad B estabiliza la subunidad A y evita su proteólisis.⁵

El déficit de factor XIII (estabilizador de la fibrina) es un trastorno hemorrágico autosómico recesivo; la mayoría de los casos tienen un defecto molecular en el gen de la subunidad A. Sólo se han informado cinco pacientes con deficiencia de la subunidad B del factor XIII.² El gen que codifica la subunidad A está localizado en el cromosoma 6p24-25, y el de la subunidad B en el cromosoma 1q31-32.^{4,6}

Clasificación y fenotipo clínico. El comité Científico y de Estandarización (SSC) en 1999 aprobó una nueva clasificación de deficiencia de factor XIII a nivel del DNA: deficiencia XIII A (anteriormente llamada tipo II), deficiencia XIII B (anteriormente llamada tipo I) y una posible deficiencia combinada XIII A y XIII B. En la deficiencia hereditaria XIII A, la cual ocurre en más del 95% de los casos, tanto la actividad funcional como el antígeno son indetectables; en la deficiencia hereditaria XIII B la subunidad B está disminuida pero no ausente.⁵

Los eventos hemorrágicos surgen en forma tardía en el transcurso de horas a días, cuando el coágulo inestable, producto de la deficiencia de factor XIII es disuelto tempranamente por el sistema fibrinolítico. También se presentan alteraciones en la cicatrización de los tejidos como consecuencia de la falta de estabilidad en las uniones de fibrina.^{5, 6} En la deficiencia congénita la primera manifestación suele ser el sangrado del cordón umbilical, el cual ocurre con mayor frecuencia en los homocigotos, quienes usualmente tienen factor XIII con actividad menor al 1%.⁵

El síntoma más frecuente es el sangrado en las mucosas, seguido por los hematomas subcutáneos e intramusculares. Los sangrados articulares ocurren con menor frecuencia que en los pacientes hemofílicos.⁷ La hemorragia posterior a procedimientos quirúrgicos menores y mayores ocurre en el 84% de pacientes que no reciben la suplencia del factor.⁵ La principal causa de mortalidad y discapacidad en este grupo de pacientes lo constituye el sangrado del sistema nervioso central; este sucede en aproximadamente el 25% de los casos.⁵ Las manifestaciones hemorrágicas son variables de acuerdo a los niveles del factor XIII: los pacientes con menos de 1 U dL⁻¹ presentan alto riesgo de sangrados espontáneos; con niveles entre 1-4 U dL⁻¹ puede presentarse sangrado moderado a severo, y en aquellos pacientes con niveles de factor XIII por encima de 5 U dL⁻¹ sólo se presenta sangrando esporádicamente.³

Complicaciones ginecoobstétricas. Las mujeres en edad reproductiva con déficit de factor XIII tienen mayor riesgo de hemorragias uterinas anormales. También existen informes de hemorragia peritoneal espontánea secundaria a ovulación hasta en un 20% de las mujeres con este trastorno. El aborto espontáneo puede suceder en el 80% de las mujeres no tratadas durante el primer trimestre gestacional.⁵

Durante la gestación los niveles de factor XIII tienen un comportamiento especial sin repercusión clínica en la mujer sin déficit congénito de este factor. Los niveles de la subunidad XIII B tienden a aumentar durante el embarazo, en contraste con los niveles de la subunidad XIII A activa que tienden a disminuir con el siguiente patrón: la concentración de la subunidad XIII A entre la quinta y octava semana de gestación es similar a la de la mujer no embarazada; sin embargo, disminuye en un 85% en la semana 9 y 12 de gestación y en un 71% en la etapa final de la misma.⁸

El factor XIII se encuentra en la placenta, y si bien no es esencial para la fertilización o la implantación, sí es primordial en la invasión decidual la cual se inicia hacia la quinta semana de gestación.⁸ Se ha postulado un papel del factor XIII como una proteína de adhesión indispensable en la proliferación y diferenciación del citotrofoblasto fetal extravascular en sus capas funcionales, por permitir una adecuada invasión al estroma decidual que es el sitio final de implantación materno.⁹

El hematoma subcoriónico es la principal causa de pérdida fetal en las primeras 22 semanas; este puede prevenirse asegurando niveles de actividad de factor XIII superiores al 10%.⁸ A partir de la semana 22, las mujeres con déficit de factor XIII tienen alto riesgo de abrupción de placenta, por consiguiente, debe garantizarse niveles de actividad del factor superiores al 20% hasta el trabajo de parto ante el peligro de lesiones cervicales y sangrados graves.¹⁰

Diagnóstico. La deficiencia de factor XIII de todos los tipos cursa con pruebas de coagulación de tamizaje normales incluyendo tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), índice radio normalizado de referencia (INR), TP, tiempo de trombina (TT), recuento de plaquetas y tiempo de sangría, a pesar de la historia de sangrado.³ El rango de actividad del factor XIII dentro de la población general es muy amplio, con rangos desde 53 a 221.3% (media 105, desviación estándar de 28.56%).³

La prueba de solubilidad del coágulo en úrea es una prueba de tamizaje cualitativo inicial, basado en la dilución del coágulo en úrea o soluciones de ácido monocloroacético; en pacientes con déficit de factor XIII únicamente se observa anormal ante niveles de factor XIII inferiores al 5%.^{2,4,6} Los pacientes con deficiencia factor XIII A tienen ausencia del XIII A plasmático y plaquetario; en pacientes con deficiencia XIII B la subunidad B esta ausente en el plasma mientras que el XIII A plasmático esta disminuido al 5-40%, pero es normal en las plaquetas.² La medida cuantitativa de la actividad del factor XIII y la detección de los niveles de antígenos por anticuerpos específicos para la subunidad A y B por ELISA son los métodos de elección para el diagnóstico, así como también para el seguimiento de la deficiencia del factor XIII.⁶

Tratamiento. La terapia de reemplazo en la deficiencia de factor XIII es altamente efectiva dada la necesidad de tan sólo pequeñas cantidades de factor XIII para alcanzar un nivel que garantice una hemostasia adecuada (5%),² sumado a la vida media larga del factor XIII, que oscila entre 10 a 14 días.²

Profilaxis del sangrado. Puesto que hay alta incidencia de hemorragia cerebral se recomienda que todos los pacientes con deficiencia severa de factor XIII (<1 U dL⁻¹) reciban terapia de reemplazo desde el momento del diagnóstico; también debe ser considerada la terapia en pacientes con niveles < 4U dL⁻¹ y en algunos pacientes con niveles > 4U dL⁻¹.³ La terapia profiláctica con concentrados de factor XIII derivados del plasma, viralmente inactivos, a dosis de 10-20 U/kg cada 5 a 6 semanas ha sido segura para conseguir una hemostasia normal.² Ante la no disponibilidad del concentrado de factor XIII, el plasma fresco congelado puede administrarse profilácticamente a una dosis de 2-3 mL por kg de peso cada 4 a 6 semanas, o crioprecipitados una bolsa por cada 10 a 20 kg de peso cada 3 a 4 semanas.⁸

Tratamiento de los episodios de sangrado. Durante los episodios de sangrado menor o ante la sospecha de sangrado se recomienda garantizar niveles de factor XIII del 10%; ante sangrado en ovarios o sangrado muscular profundo, 20-30%; en cirugía menor, 50%; y en sangrados severos, como la hemorragia del sistema nervioso central o cirugía mayor, del 100%.⁸ Las dosis recomendadas de concentrado de factor XIII en sangrado moderado es de 20 a 30 UI/kg de peso cada mes, y en sangrados severos la dosis debe incrementarse a 50 UI/kg de peso.⁵ Los niveles plasmáticos de factor XIII deben ser monitorizados durante las cirugías mayores y las hemorragias severas.³

Tratamiento en cirugías. Los adultos deben recibir entre 10-20 U/kg de concentrado de factor XIII inmediatamente antes de las cirugías, con dosis adicionales de factor para mantener niveles normales en al menos los 5 días posteriores a la cirugía o hasta alcanzar la cicatrización completa de los tejidos intervenidos.³

Manejo prenatal y periparto. Las guías propuestas para el manejo prenatal y periparto enfatizan que el nivel de la subunidad A del antígeno de factor XIII (XIII-A-Ag) o la actividad del factor debe ser al menos del 2-3%, y si es posible, mayor del 10% para la prevención del sangrado decidual y el sangrado durante el embarazo.^{3, 8, 10} La administración de 250 unidades de concentrado de factor XIII cada 7 días es suficiente para mantener niveles de actividad de factor XIII mayores del 10% en las etapas tempranas de la gestación (principalmente las primeras 22 semanas), debiendo seguirse con 500 UI cada 7 días luego de la semana 23.^{8, 10} Durante el trabajo de parto el nivel ideal debe ser superior al 20%, y si es posible, mayor al 30% para prevenir complicaciones hemorrágicas. La terapia de reemplazo no está indicada en el puerperio.⁸

Manejo en neonatos. El déficit del factor XIII causa hemorragias que amenazan la vida en los neonatos y lactantes con niveles $< 3 \text{ U dL}^{-1}$. La persistencia de sangrado por el cordón umbilical es el síntoma más frecuentemente informado; la hemorragia intracraneal es otra complicación así como el cefalohematoma y los sangrados después de la circuncisión.³

Debe sospecharse el diagnóstico en cualquier neonato que presente estos síntomas a pesar de mostrar pruebas de coagulación normales, o en hijos de padres con consanguinidad.³ El tratamiento durante los episodios de sangrado agudo es la administración de concentrados de factor XIII a dosis de 20 U/kg^{-1} . En todos los neonatos con déficit de factor XIII menores de 3 U dL^{-1} debe suministrarse tratamiento profiláctico a dosis de 10 U/kg^{-1} cada 4 semanas.³ Un nuevo concentrado recombinante de factor XIII-A2 con vida media similar al factor XIII endógeno y al parecer efectivo para la administración profiláctica a intervalos mensuales se encuentra en estudios clínicos fase I.²

Discusión

La falta de reconocimiento de un trastorno poco común en la cascada de la coagulación puede tener serias consecuencias. El diagnóstico diferencial de los trastornos hemorrágicos con estudios básicos de la coagulación dentro de los parámetros normales (TP, TPT, TT, fibrinógeno, plaquetas, tiempo de sangría) es limitado. La enfermedad de Von Willebrand es la enfermedad más común, con TPT y tiempo de sangría normales; otras discrasias incluyen la deficiencia de alfa 2 antiplasmina, la deficiencia del factor 3 de las plaquetas, las disfibrinogenemias y la deficiencia del factor XIII. En consecuencia, los pacientes con episodios hemorrágicos y estudios iniciales normales deben ser estudiados para deficiencias de factores poco comunes, diferentes a factor VIII y IX, antes de descartar un trastorno de coagulación.

La historia de cosanguinidad, los antecedentes familiares de manifestaciones hemorrágicas, el tiempo de inicio del sangrado y las características del sangrado son herramientas que deben orientar al clínico hacia el diagnóstico de trastornos de coagulación y la necesidad de realizar estudios adicionales a las pruebas de coagulación básicas para un diagnóstico preciso y oportuno.

Dentro de los déficit de factores de coagulación raros, el déficit de factor XIII es el menos común; es indispensable sospecharlo ante pacientes con historia de sangrado por el cordón umbilical, tendencia a sangrados profundos, retraso en la cicatrización y mujeres con hemorragia uterina anormal y abortos recurrentes.

Puesto que es necesario realizar profilaxis y manejo de los eventos hemorrágicos en los pacientes con deficiencia de factor XIII, conviene idealmente disponerse de concentrados de factor XIII inactivados viralmente, o más aún, factores recombinantes; sin embargo, ante la carencia de estos factores debemos recurrir al uso de antifibrinolíticos, plasma fresco congelado o crioprecipitados.

En el caso descrito en este artículo, el diagnóstico fué dirigido por el antecedente familiar de la deficiencia de factor XIII y las manifestaciones hemorrágicas de la paciente. La aplicación de crioprecipitados tanto para los eventos hemorrágicos como durante la gestación como profilaxis fue efectivo; sin embargo, por los potenciales riesgos derivados de las transfusiones como infecciones o aloinmunización, entre otras, el tratamiento actual de primera elección son los concentrados de factor XIII; en un futuro muy probablemente será el factor XIII recombinante.

Referencias

1. Peyvandi F, Kaufman R, Seligsohn U, Salomon O, Bolton-Maggs P, Spreafico M, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 3):137-42.

2. Peyvandi F, Cattaneo M, Inball A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* (2008); 14(Suppl 3):202-10.
3. Bolton-Maggs HB, Perry D, Chalmers E, Parapia L, Wilde J, Williams M, et al. The rare coagulation disorders, review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10:593628.
4. Roberts H, Hoffman M. Other clotting factor deficiencies. In: Hoffman H, Benz E, Shattil S, Furie B, Choen H (ed): *Hematology: basic principles and practice*. Churchill Livingstone, 3 ed, 2000:1912-23.
5. Brackmann HH, Ivaskevicius V. Factor XIII. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (ed). *Textbook of hemophilia*. Oxford, Blackwell, 2005:328-426.
6. Schroeder V, Durrer D, Meilli E, Schubiger G, Kohler H. Congenital factor XIII deficiency in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2007; 137:272-8.
7. Gregory T, Cooper B. Case report of an acquired factor XIII inhibitor. Diagnosis and management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19:221-3.
8. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62:255-60.
9. Padmnabhan L, Mashkar R, Mashkar A, Ross C. Factor XIII deficiency: a rare cause of repeated abortions. *Singapore Med J* 2004; 45:186-7.
10. Burrows RF, Ray JG. Bleeding risk and reproductive capacity among patientes with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Fam Phys* 2000; 55:103-8.