

Deficiencia congénita de factor XIII. Reporte de un caso (primero en Cuba)

Por los Dres.:

SERGIO A. RABELL HERNÁNDEZ¹³ y RAMÓN MEDINA BREA¹⁴

Rabell Hernández, S. A. et al. *Deficiencia congénita de factor XIII. Reporte de un caso (primero en Cuba)*. Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Se presenta, por primera vez en Cuba, un caso que se diagnostica como deficiencia congénita del factor XIII. Se destacan los elementos de juicio clínico que deben hacer sospechar el trastorno, insistiendo en la importancia de la anamnesis remota, y posible consanguinidad de los padres. Así mismo, se hace referencia a la significación que tiene esta deficiencia como favorecedora de abortos espontáneos y los trastornos que es capaz de producir en la cicatrización de las heridas. Se señala lo fundamental del uso del plasma fresco o congelado para corregir las manifestaciones de la enfermedad.

INTRODUCCION

Consideramos de importancia hacer el reporte del primer caso diagnosticado en Cuba de deficiencia congénita de factor XIII, ya que, a su vez, en la literatura mundial no pasan de 30 las publicaciones que reportan esta patología.

¹³ Especialista 1er. Grado Medicina Interna. Hospital Docente "Gral. Calixto García".

¹⁴ Residente 2do. Año Medicina Interna. Hospital Docente "Gral. Calixto García".

¹⁴ Especialista 1er. Grado Medicina Interna (J' Dpto. Medicina).

El factor XIII (fibrinasa, factor esta, bilizador de la fibrina, factor de Laki y Lerand) presenta el hecho singular de que, cuando fue descubierto en 1914, no se reconoció como nuevo factor de la coagulación hasta 1963, ya que el mismo fue identificado en el laboratorio antes de que se comprobara su deficiencia clínica, aunque ya en 1960, *SehmPriling* y cois, reportaron los primeros casos de esta anomalía.

Este factor, que se encuentra en la sangre en forma inactiva, es una enzima dependiente del Ca. Es la trombina la que lo transforma en activado. El factor ya activado, actuando sobre el gel de fibrina soluble, producirá un coágulo de fibrina insoluble.

Se han propuesto varias teorías sobre el mecanismo de acción de la fibrinasa:

1. Formación de enlaces intermoleculares de disulfuro entre los monómeros de fibrina.
2. La transeptidación, en la que el grupo amino de una molécula de fibrina se combina con el grupo carbonilo de una molécula de fibrina adyacente.
3. La transamidación en la que los grupos amínicos alfa de la glicina se unen con una función amida de un grupo vecino.
4. La transamidación con presencia del carboxilo B de asparagina, con la liberación concomitante de glicilamina que se descompone en azúcar y amoníaco.

El déficit congénito del factor XIII, así como el adquirido, produce, además de los trastornos de la coagulación, dificultades en la cicatrización de las heridas, la cual es lenta, y el tejido cicatrizado es irregular y no firme. Este factor se considera necesario en los cultivos tisulares para una normal proliferación de los fibroblastos.

Se debe llamar la atención sobre esta patología como responsable de aborto espontáneo (nuestra enferma tuvo 5).

Se reporta el caso de una paciente con 12 abortos espontáneos a los 29 años, a quien se le diagnosticó deficiencia del factor XIII y se logró un embarazo normal con parte a término por cesárea, todo lo cual fue posible, transfundiéndole 300 cc de plasma fresco cada 10 días. El niño no presentó deficiencia del factor.³

Se debe resaltar que esta enfermedad no es de difícil diagnóstico si se conocen bien las características de la misma.

Ante un enfermo que presenta hematomas espontáneos o a pequeños traumas, equimosis, accidentes vasculares encefálicos de tipo hemorrágico sin etiología precisa, así como abortos espontáneos a repetición o retardo en la cicatrización de las heridas, debemos hacer un interrogatorio retrospectivo, remontrándonos a posibles accidentes hemorrágicos desde la época del nacimiento.

Nuestra enferma sangró anormalmente por el cordón umbilical; y el caso reportado por *Britten*¹ sangró al tercer día de nacido, en ocasión de una cir. cunsición.

En algunas publicaciones se reporta la consanguinidad de los padres,¹ lo cual está presente en nuestro caso, ya (pie sus progenitores son primos hermanos, así como la herencia autosómica recesiva. El padre de nuestra enferma, aunque nunca lia presentado trastornos hemorrágicos, tiene un déficit parcial del factor, y una

hermana que pudimos estudiar, no ha tenido expresión clínica de trastornos, teniendo además un estudio normal del factor XIII.

El tratamiento es fundamentalmente a liase de plasma fresco. Se reporta que los efectos de la transfusión pueden persistir hasta 30 días, y que la vida media biológica del factor es para unos, 4 días y para otros 6. *Britten* utilizó 15 ml de plasma fresco por kg de peso, cada 5 ó 6 semanas.

PRESENTACION DE UN CASO

I. Q.Q., 37 años. Raza blanca, casada.

H. C. No. 206628.

M. de J.: Equimosis en muslo izquierdo.

H. E.A.: Paciente a quien se le diagnosticó hemofilia desde muy pequeña, ya que padecía de copiosas hemorragias siguiendo a heridas de cualquier magnitud, así como cuando le realizaban extracciones dentarias. Refiere, además, que se le producían frecuentes hematomas en diferentes regiones del cuerpo ante pequeños traumatismos.

Por lo anteriormente señalado, ha estado ingresada en otros centros hospitalarios en múltiples ocasiones, y fue transfundida con sangre y plasma varias veces.

Tres días antes de su ingreso, nota que comienza a aumentar de volumen el muslo izquierdo, instalándosele intenso dolor en dicha región, que le produce impotencia funcional del miembro, con coloración violácea, por lo que la traen a este centro, donde queda ingresada para su estudio y tratamiento.

A.P.P.: Asmática, sangramientos referidos. Operaciones: No refiere.

A.P.F.: Una hermana muerta de enfermedad cerebrovascular. Madre viva, aparentemente sana. Padre vivo, aparentemente sano. Los padres son primos hermanos.

Ap. Genitourinario: Hematuria hace años, en una ocasión con ardor a la micción.

F.M.: 3/28 con sangramiento normal. 5 abortos espontáneos.

Hemolinfopoyético: Equimosis y hematomas espontáneos y a traumas pequeños, con frecuencia.

Examen físico general: Paciente normolínea, que no deambula por dolor en muslo izquierdo, fascie demacrada, pálida, con mucosas hipocoloreadas.

Ap. cardiovascular: Punta del cora, zona no visible, si palpable en 5to. espacio intercostal izquierdo. L.M.C. Ruidos cardiacos rítmicos y bien golpeados. No soplos. TA: 110-70 P: 100 p/m.

Ap. respiratorio: Esencialmente negativo.

Extremidades inf.: Presenta gran hematoma en muslo izquierdo (Fig. 1).



286

S.O.M.A.: Disminución de motilidad y fuerza muscular del miembro inferior izquierdo.

Resto del examen físico: Negativo.

Discusión del caso:

Al discutirse, se plantea sintómicamente que la paciente es portadora de un síndrome hemorrágico y un síndrome anémico como consecuencia del primero, y que esta diátesis es debida a trastorno de los factores plasmáticos, ya que clínicamente no tiene las características de las diátesis plaquetarias ni vasculares, pues no presenta petequias y es negativo al Rumpel Leede. Hacemos constar que esta discusión se hace como un ejercicio clínico para los estudiantes y del personal en formación, ya que estos trastornos hematológicos se deben discutir con la ayuda de los exámenes indispensables de laboratorio.

Debido a este cuadro hemofílico al que se le diagnosticó hemofilia, revisamos los cuadros clínicos de esta patología en la mujer; al hacer una mejor interrogatorio y obtener el dato de que la paciente había presentado sangramiento umbilical, abortos espontáneos a repetición, no recogerse datos sobre hemartrosis, así como conocer que una hermana había muerto de un cuadro compatible con hemorragia cerebral que se puede ver en esta patología, es que nos orienta, nos a pesar de su poca frecuencia, hacia el diagnóstico de deficiencia congénita del factor XIII, ya que este cuadro clínico se corresponde con lo descrito en la literatura sobre esta enfermedad.

Exámenes auxiliares del diagnóstico:

Hemograma: Hto.: 26% Htes.: 3 000000; Hemoglobina: 7.6 g; Leucograma: Stabs 0; Polis 61; Linios 29; Eos 04; Monos 06.

Serología: Negativa; Eritrosedimentación: 80; Glicemia: 93; Urea: 24; Orina: Normal.

Célula L.E.: Negativa; Fibrinógeno: 300 mg; Duke: 1 minuto; Lee White: 9 minutos; Plaquetas: 290 000.

Tiempo de protombina: control: 12 seg; paciente: 15 seg.

Coágulo Retráctil.

Protombina residual: 65 seg. Esta prueba nos señala que no hay alteración en los factores tromboelastínicos del plasma o plaquetarios cualitativos.

Otra protombina residual: 84 seg.

P.T.T.: 38 seg. Esta prueba es de utilidad para detectar hemofilias moderadas, en este caso es negativa.

T.G.T.:

	4'	5'	6'
Control	-13	-13	-13
Paciente	-14	-14	-14

Es normal. Se descartan el déficit de los factores V, VIII, IX, X, XI, XII. al

teraciones plaquetarias y presencia de anticoagulantes circulantes.

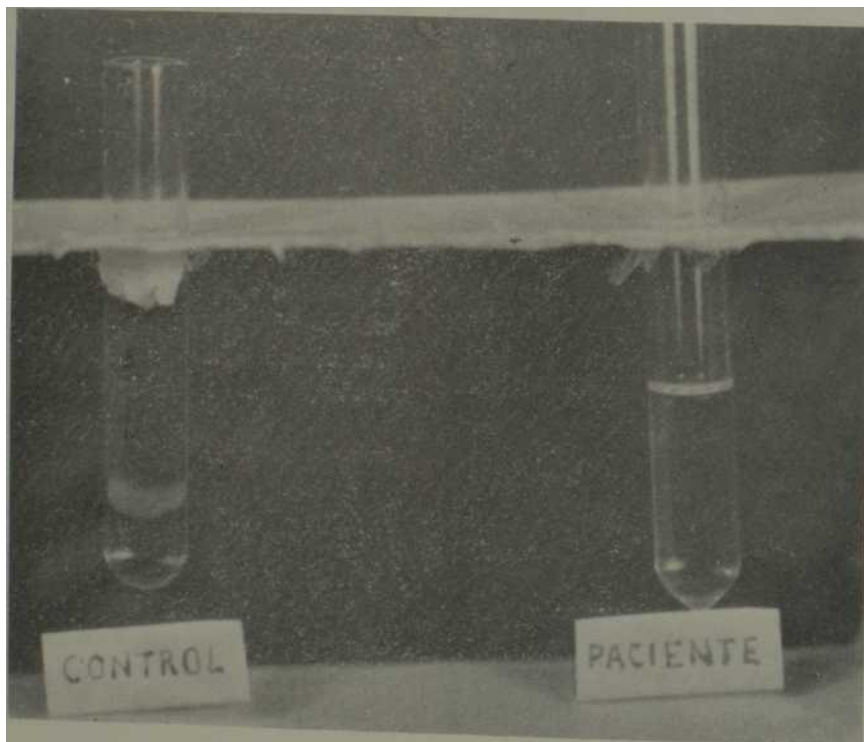
Primera determinación de factor XIII: Normal.

Este examen fue realizado después de administrarle a la enferma 1 000 ml de plasma fresco.

A pesar del resultado negativo de la prueba, seguimos insistiendo en el planteamiento de deficiencia congénita del factor.

Otra determinación del factor XIII, pasados diez días de la transfusión, nos lo mostró disminuido, corroborando nuestro diagnóstico.

Nueva determinación del factor XIII, veintidós días después de la transfusión, acusó desaparición total del coágulo (Fig. 2).



Técnica seguida para la determinación del factor XIII.

1. 0.3 ml de plasma a investigar exalado.
J. 1 ml de Cl Ca 0.025 M.
2. Esta mezcla se deja coagular, y el coágulo así formado se incubará en un baño de agua a 37°C.
3. Suspender este coágulo en 3 ml de una solución de urea 5 M. e incubarlo a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Puede suceder:

El coágulo es insoluble: Normal.

El coágulo es soluble: Fallo del factor XIII.

Una técnica más fidedigna, pero más complicada emplea el ácido monocloroacético.

Como se ve anteriormente, interpretamos el primer examen como negativo después de administrarle a la paciente. 1000 ml de plasma fresco, pero como el cuadro clínico era sugestivo de deficiencia del factor XIII se insistió en el diagnóstico presuntivo, demostrándose la existencia de dicha afección en los exámenes subsiguientes.

La paciente evolucionó favorablemente con la administración de plasma fresco, y ya alta, había desaparecido el hematoma del

muslo, sin dejarle limitaciones funcionales en el miembro inferior.

DISCUSION

Se trata de una paciente con historia de hemorragias desde pequeña. Se recogen en su anamnesis una serie de antecedentes que nos hacen pensar que la misma es portadora de un déficit de factor XIII, lo cual se comprobó.

El déficit adquirido de fibrinasa ha sido reportado en diferentes patologías como secundario a las mismas, así lo vemos en el curso de ciertas hepatopatías crónicas y hemopatías. En nuestro medio se ha reportado en el curso de cirrosis hepáticas,⁴ en leucemia mieloides crónica en crisis blásticas⁵ y leucemia paramieloblástica aguda. También se puede encontrar en púrpuras trombopénicas, artritis reumatoideas, anemias hemolíticas autoinmunes, hígados metastásicos, anemia perniciosa y en pacientes con patología obstétrica que cursan con hipofibrinogenemia.

Teniendo en cuenta lo típico del cuadro clínico humoral de nuestra enferma, la consanguinidad de los padres con el déficit parcial del padre, así como la ausencia de otra patología que pudiera explicar dicho cuadro, consideramos que se trata de un caso de deficiencia congénita del factor XIII,

SUMMARY

Rabell Hernández, A. et al. *Congenital deficiency of factor XIII. A one-case report (the first one in Cuba)*. Rev. Culi. Med. 12: 3, 1973.

A case with a diagnosis of factor XIII congenital deficiency is presented for the first time in Cuba. The elements of clinical judgment that must suggest the disturbance are outlined, and the importance of remote anamnesis and possible consanguinity of the parents are indicated. Reference is also made on the significance of this deficiency as a cause of spontaneous abortions, and on the disturbance that it may produce in wound cicatrization. The fundamental aspects of using fresh or frozen plasma to mend the disease manifestations are pointed out.

Rabell Hernández, S. A. et al. *Déficiencia congénita del factor XIII. A propósito de un caso. (le le. cas a Cuba).* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Dans ce travail on présente un cas de déficiencia congénita du facteur XIII trouvé pour la première fois à Cuba. On attire l'attention sur les éléments de jugement clinique qui doivent faire suspecter de ce trouble-ci, en insistant sur l'importance de l'anamnèse ancienne, et la possible consanguinité des parents. Cette déficiencia favorise les avortements spontanés et produit aussi des troubles dans la cicatrisation des blessures. On souligne la nécessité d'utiliser du plasma frais ou congelé pour corriger les manifestations de cette maladie.

PE3KME.

Paóejui SpHaimec C., n jip. BposyieHHHñ He, noCTaToK áiaKTopa XIII. CoómeHue ojtHoro cJiy^aH – nepBopo Ha Kvoe. Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973

BnepBae Ha Kvoe npeflCTaanneTCH cjiy^aH BpoKjieHHoro HejiocTaTKa \$aKTopa XIII. OTwe^aioTCfl KjrzhinecKiiie acnenra, koTopje yniTHBa- jotch npH noiiopeHM: cymecTBOBaHiiis pacCTpoeCTBa h nojnepKiiBaeT- ch \$Ha^eHHe jiajiiBHero aHaMHe3a h B03M0KH0e poeCTbo Kpobh poñH- Tejieii. Tanate yKa3TiBaeTCfl Ha \$Ha^eHHe 3Toro hsjiocTaTKa nax ÉaKT, ojiaronPHHTCTBviotniii! enoHTaHHHM aSopTaw h pacCTpoeCTBaM npH 3a- MBaHip paH. OTMe^aeTCH EaxHocTB npmeHeHiiH cBeseñ ra 3aiviopo- seHHOK njia3MH npH jie^eHiiH npoHBjieHiiS jiaHHoro 3aóojieBaHiiH.

BIBLIOGRAFIA

1. Brillen. I. H. Anthony: Congenital deficiency of factor XIII. The American Journal of Medicine 43: 751-761, Nov. 1967.
2. —Cecil Loeb: Tratado de Medicina Interna XII Edición, Edit. Inter Americana, 1968.
3. —Engstrom, A. W.: Estudio del factor XIII Traducido de: Amer. I. Med. Techol 34 ■ 651-658, 11, 1968.
4. —Fernández Mirabal, J. E. y cois.: Deficiencia del factor XIII. Reporte preliminar. Rev. Cub. Med. 7: 11-17, Enero-Febrero, 1968.
5. Fernández Mirabal, J. E.: La coagulación de la
6. Sangre. Información Ciencias Médicas. Julio 1970.
7. —Hampton, J. II . y cois.: The paltern of inheritance of defectivo fibrinasa (Factor XIII) Tlie journal of Lab. and Cl. Med. 67-6, 914-921, June 1966.
8. —Nussbaum, M. y Morse, H. S.: Plasma Fibrin Stabilizing Factor activity in various Diseases. Blood. The journal of Hematology, Vol. No. 5 669.677, May 1964.
8. —Wintrobe. M. M.: Hematología Clínica, 3a. Edición. Edición Revolucionaria. Inst. Cubano- del Libro.