

Naše zkušenosti se získaným deficitem FXIII

MUDr. Eva Havlová
Kolektiv FN Plzeň, ÚKBH

25.10.23

muž, * 1997, 69 kg, vietnamská národnost
5 dní trvající bolesti v P třísele a podbřišku

CT vyšetření: hematoma v m. iliopsoas
vpravo + v okolí pravé ledviny (bez aktivního
leaku),
vlevo ohraničené kolekce

26.10.23 revize DB, evakuováno cca 2000 ml
krve, bez jednoznačného zdroje krvácení.
Tamponáda rouškami.



Překlad z CHK na KARIM
Vysoké sangvinolentní
odvody z drénu

Co jsme věděli:

Negativní rodinná anamnéza stran krvácivých komplikací, vyšetření rodiče + bratr (normální aktivita FXIII)

Anamnéza:

Dg. SLE v r. 2018 ve Vietnamu

Terapie: cyklosporin od r. 2019

7/2023 redukce dávky cyklosporinu

→ nárůst proteinurie

Indikována biopsie ledviny

(24.8.2023)

Laboratorní výsledky:

KO a hemokoagul. screening v

Komplikace po biopsii ledviny:

Postpunkční sonografie 25.8.2023
– objemný hematom podél levého
m. iliopsoas

2x embolizace aa. lumbales sin.
(26. a 28.8.2023)

Pokles Hb (vstupně 138 → 93 g/L)

Podáno 5 TU EBR a 3 FFP

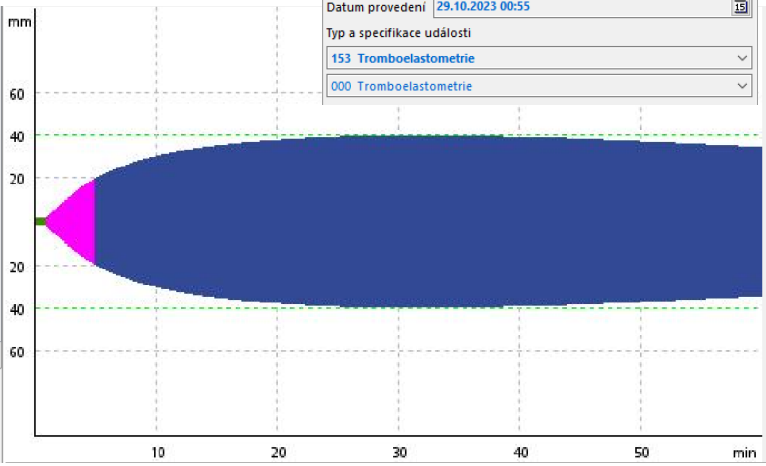
Histologický nález: lupusová
nefritida

Imunosupresní léčba: Sandimun Neoral tbl. 25 mg/den,
Medrol 2 mg/den,
od 10/2023 přidán mykofenolát mofetil (nefrologická
ambulance VFN)

Hemokoagulace					
P-APTT	27,4	28,7			s
P-APTT - R	1,02	1,07	●	-	0,8 - 1,2
P-Protrombin. test	12,2	12,6			s
P-PT - R	1,03	1,07	●	-	0,8 - 1,2
P-PT - INR	1,0	1,1			1
P-Trombin. test		16,0			s
P-Trombin.test - R		1,21	●	-	0,8 - 1,2
P-Fbg	2,85	3,42	●	-	1,8 - 4,2
P-Antitrombin (X)		65	●	-	80 - 120

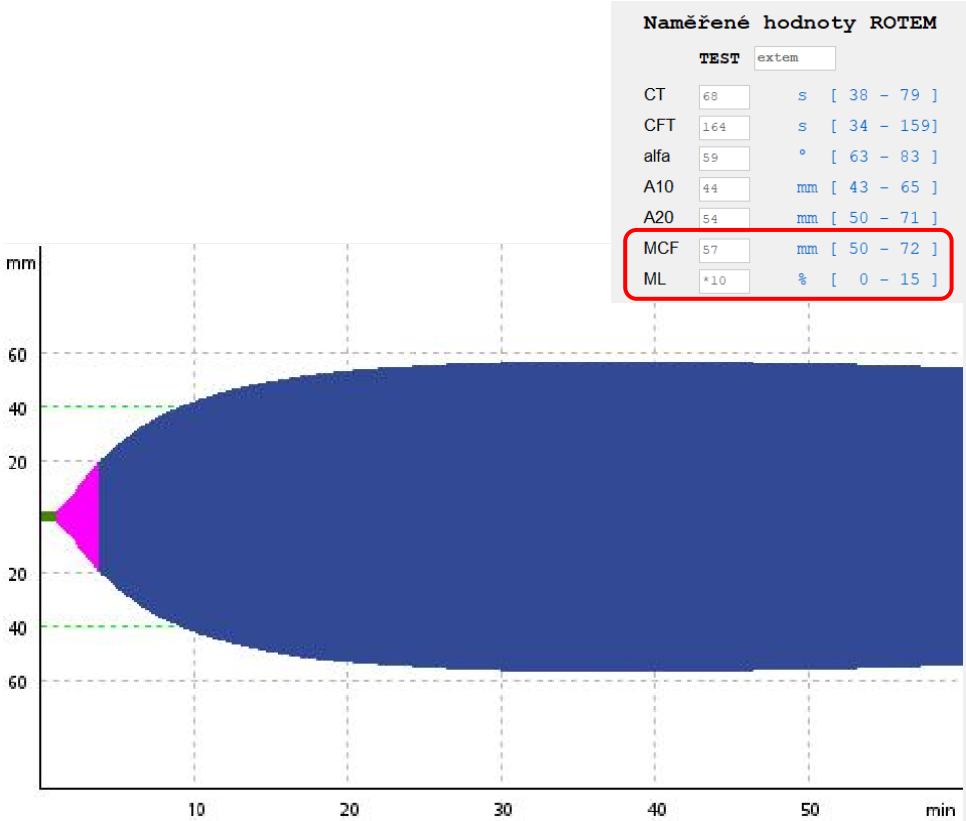
	27,4	28,7			s
	1,02	1,07	●	-	0,8 - 1,2
	12,2	12,6			s
	1,03	1,07	●	-	0,8 - 1,2
	1,0	1,1			1
		16,0			s
		1,21	●	-	0,8 - 1,2
	2,85	3,42	●	-	1,8 - 4,2
		65	●	-	80 - 120

Naměřené hodnoty ROTEM					
TEST	extem				
CT	60	s	[38 - 79]		
CFT	243	s	[34 - 159]		
alfa	52	°	[63 - 83]		
A10	32	mm	[43 - 65]		
A20	38	mm	[50 - 71]		
MCF	40	mm	[50 - 72]		
ML	*29	%	[0 - 15]		



28.10.2023 kontaktován hematolog:
Hladina trombocytů v normě,
hemokoagulační screening v normě
 Podáno 15 ERD, 3 ČMP, 3
 trombokoncentráty

Indikován fibrinogen, ČMP,
 navýšení antifibrinolytické léčby → **podání**
rFVIIa (6 mg)



Naše diagnostické možnosti:

Koagulometry v naší laboratoři neumožňovaly ad hoc zavést stanovení aktivity FXIII (pouze stanovení FXIII-A antigen)

Clot solubility test (CST) – orientační stanovení FXIII

Rozpustnost fibrinové sraženiny v 5M roztoku močoviny

Deficitní vzorek pro FXIII → rozpuštění do 60 minut

Normální plazma – déle než 24 hodin

Malá citlivost pro lehčí deficiency FXIII (i 5 % deficit FXIII – normální výsledek)

Necitlivý na deficit FXIII-B

Patologický výsledek testu → nutné confirmovat

**30.10.2023 FXIII orientačně pod detekovatelnou mezí, tj. pod 5 %
(den 0)**

→ Zajištěna další diagnostika v ÚHKT:

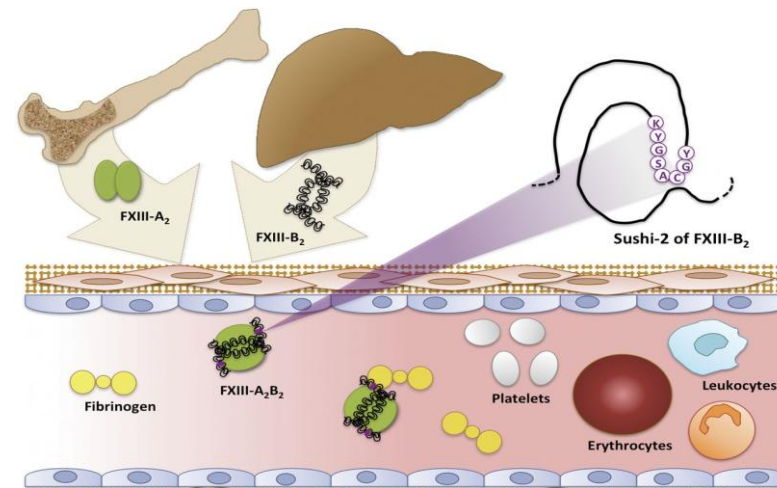
Potvrzen těžký deficit aktivity FXIII pod 1 %. Inhibitor vstupně nebyl jednoznačně detekován

Pozn. : Princip ammonia-release assays, reagencie Technochrom FXIII assay (Technoclone)

Plasma factor XIII: understanding the 99%

Alisa S. Wolberg¹ ¹UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL

FXIII-A ₂	FXIII-B ₂
4 strukturní domény, včetně enzymatické (katalytické) domény + vazebná místa pro Ca ²⁺	10 opakujících se <u>sushi</u> domén Nosič hydrofobní podjednotky A Stabilizační funkce – brání samovolné aktivaci
Gen na krátkém raménku 6. chromozómu 160 kb, 15 exonů Vysoce polymorfní	Gen na krátkém raménku 1. chromozómu 30 kb, 12 exonů
Syntéza v tkáňových makrofázích v oblasti srdce a aorty	Syntéza v <u>hepatocytech</u>
Výskyt v plazmě a v cytoplasmě megakaryocytů, trombocytů, monocytů a makrofágů	Výskyt v plazmě v nadbytečném množství



- **Buněčná/cytoplazmatická forma** - FXIII-A₂
- **Plazmatická forma FXIII** - nonkovalentní heterotetramer FXIII-A₂B₂
- **Aktivace trombinem:** FXIII protransglutamináza → FXIIIa transglutamináza
- FXIIIa umožní vznik pevných kovalentních vazeb mezi řetězci fibrinu γ a α (při reakci se uvolňuje NH₃)
- **Alfa2-antiplazmin** - prostřednictvím FXIII připojen k α řetězcům fibrinu → odolnost vůči fibrinolýze

Klinické projevy deficitu FXIII (normální aktivita 50-150 %)

- **Opožděné, prodloužené krvácení** po úrazech a chirurgických zákrocích (typicky po 12-36 hodinách)
- **Špatné hojení ran** - týdny až měsíce, tvorba pseudocyst
- **Těžký deficit FXIII < 5 %** (homozygoti) - **spontánní** krvácivé projevy, rychlá degradace fibrinové sraženiny

Krvácivé projevy hned po narození - z pupečníku (56 %)

Intrakraniální krvácení (17-30 %)

Krvácení do měkkých tkání, kloubů (49 %), intraperitoneální, retroperitoneální krvácení

Gynekologické krvácení – menorrhagie, **potraty**, postpartální krvácení

- **Věk v době diagnózy těžkého deficitu různý, i kolem 20. roku života**
- **Bezpečný trough level FXIII redukující závažné krvácivé projevy ... 10-20 %**

- **Hladina FXIII 31 % a vyšší ... asymptomatická**
- **Deficit FXIII-B ... většinou pouze mírné krvácivé projevy.**

Genetics of Factor XIII – R. A. S. Ariens, PhD, Special Issue Factor XIII, ECAT FOUNDATION 2017

Inherited FXIII deficiency: clinical symptoms, R. Lassila, MD, PhD, Special Issue Factor XIII, ECAT foundation

Carcao M, Fukutake K et al. : Developing the first recombinant Factor XIII for congenital Factor FXIII deficiency: clinical challenges and successes. Semin Thromb Hemostas

Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2B2

February 2015 - Journal of Thrombosis and Haemostasis 13(5)

DOI: [10.1111/jth.12877](https://doi.org/10.1111/jth.12877)

Authors:



Masayoshi Souri



Tsukasa Osaki



Akitada Ichinose

Substituční léčba (p-FXIII, rFXIII-A)

- **pdFXIII - FXIII-A₂B₂**
- Profylaktická dávka 40 IU/kg hmotnosti, aplikace á 28 dní ($t_{1/2}$ 6,6 ± 2,29 dny)
- 1 balení ... 250 IU

- **rFXIII (catridecacog) - FXIII-A₂**
- Indikován pro vrozený deficit podjednotky A
- Doporučená dávka pro profylaktickou léčbu je 35 IU/kg hmotnosti každých 28 dnů ± 2 dny ($t_{1/2}$ 13,7 dní, resp. 10,1-24,6)
- 1 balení 2500 IU

Získaný deficit FXIII

Výskyt extrémně vzácný, 93 případů v r.2003-2016 (59 Japonsko/34 ostatní země), obdobné krvácivé projevy – zejm. intramuskulární hematomy

Autoprotilátky třídy IgG (mono- i polyklonální)

- zejm. v rámci autoimunitního onemocnění (17 %)

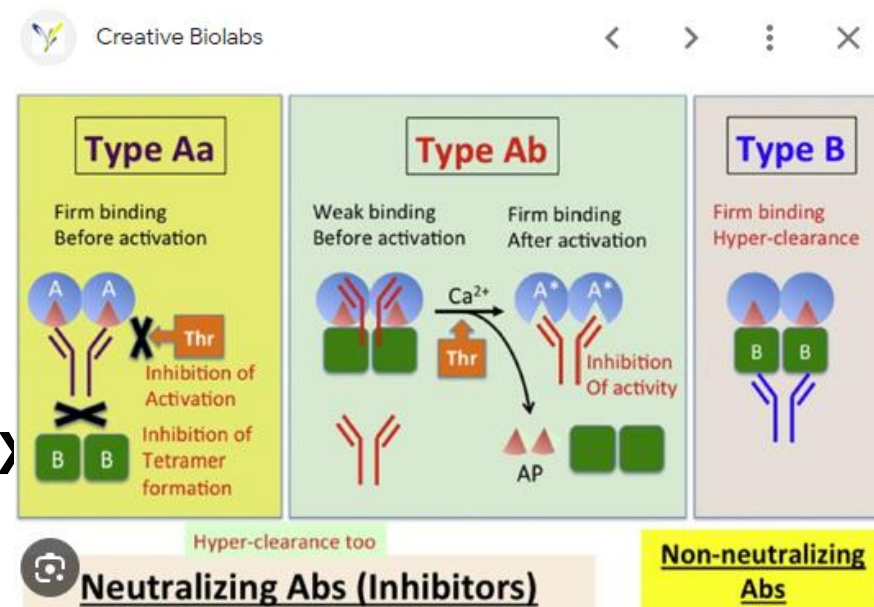
Většinou **protilátka x FXIII-A** (93 %)

- **s** neutralizačním efektem
- **bez** neutralizačního efektu, pouze **zvýšená clearance FXIII**
- **kombinovaný efekt**

Protilátka x FXIII-B ... zvýšení clearance

Potíže obvykle mírnější

Potíže s diagnostikou, preference imunologických metod



Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2B2

February 2015 - Journal of Thrombosis and Haemostasis 13(5)
DOI: 10.1111/jth.12877

Authors:

M Souri¹, T Osaki, A Ichinose

ANTENNA JOURNAL

Náš pacient

Zajištěn pdFXIII, dávka 40 IU/kg ... 2500 IU,
předpokládáno opakování á 48 h, přechodné zlepšení klinického stavu

Recidivující krvácení → opakované revize dutiny břišní (celkem 7x)
rozvoj Gram negativní sepse → **pdFXIII 2500 IU denně i. v.**

→ Od 5. dne vzorky odesílány do Masarykovy nemocnice v Ú. n. L.

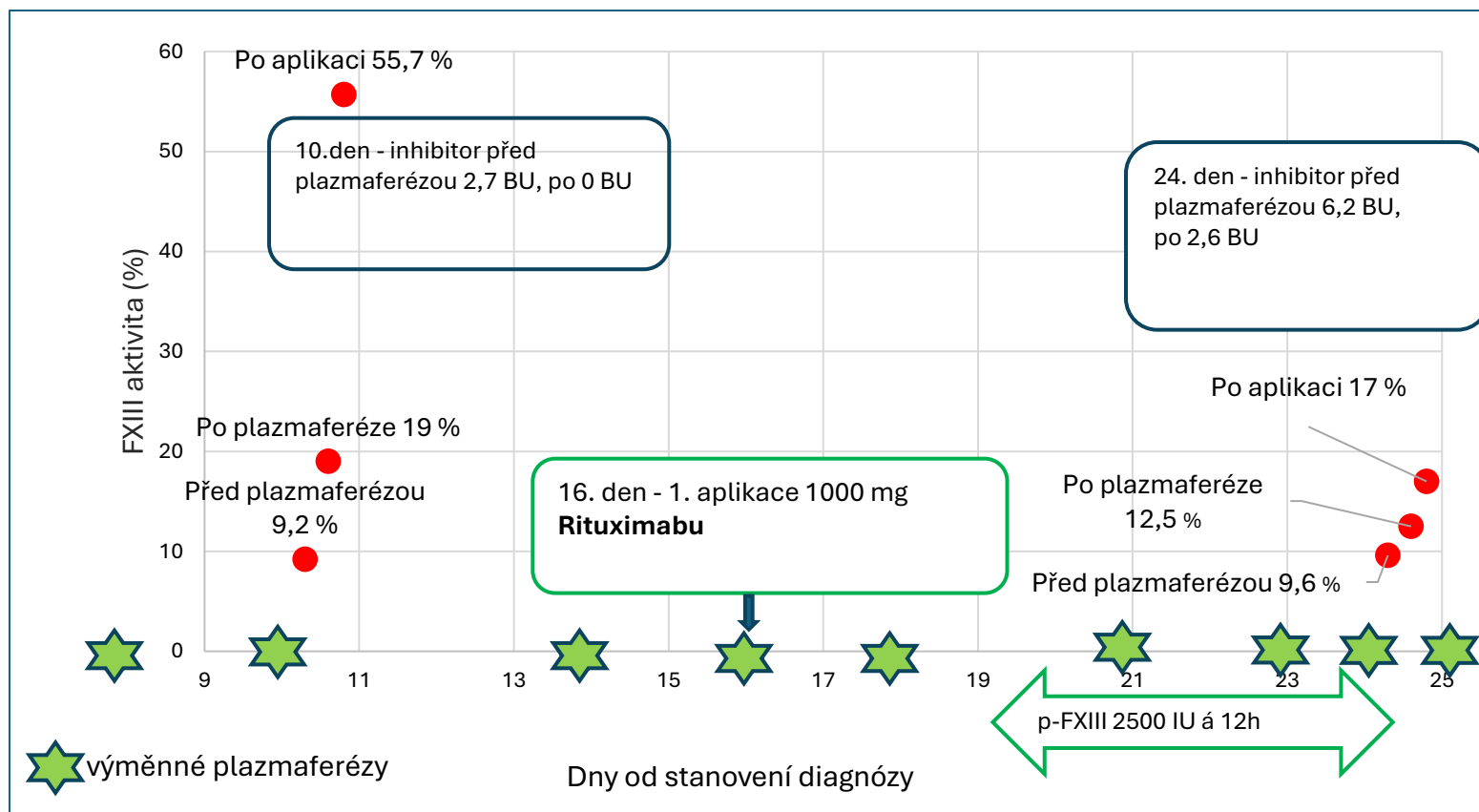
Přítomnost inhibitoru potvrzena modifikovaným testem (3,6 BU)

Eradikace inhibitoru: 12x výměnná plazmaferéza ve dnech 8-30 (náhrada objemu firemně zpracovanou mraženou plazmou)

Imunosuprese: kortikoid, cyklosporin

po zvládnutí septického stavu anti-CD20 (MabThera) 1000 mg i. v. v den 16 a 30 (15.11. a 29.11.2023)

8.-26. den od diagnostiky onemocnění



Stav dlouhodobě stabilní cca od 25.11.2023 (26.den), trough level FXIII aktivita 15-17 %

Hospitalizace 26.10. - 18.12.2023:

123 000 IU pdFXIII (1 podání = 2500 IU, tj. 49 aplikací)

Ambulantní léčba - postupné snižování substituce pdFXIII – 1x týdně 2

Imunosupresní léčba: Prednison 60 mg/den, od 3/2024 postupná redu

Dle USG 3/2024: Hematomy v dutině břišní plně zorganizovány

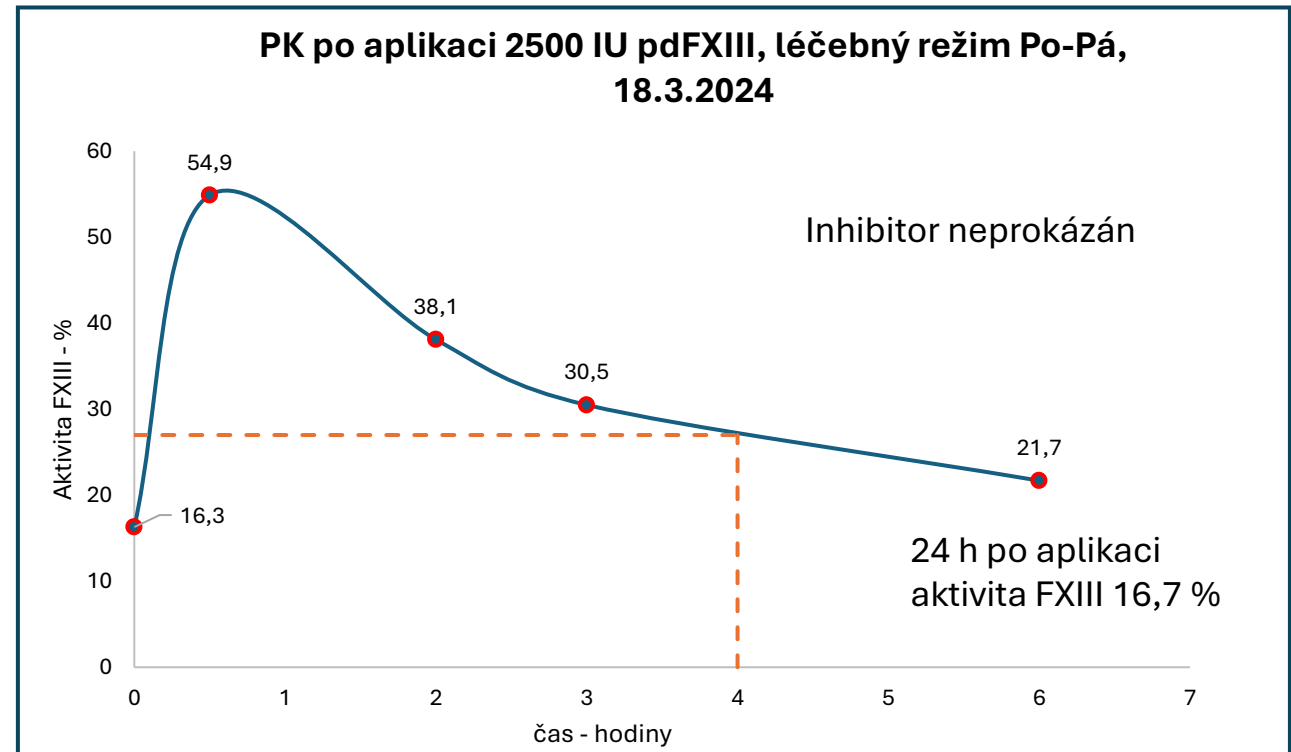
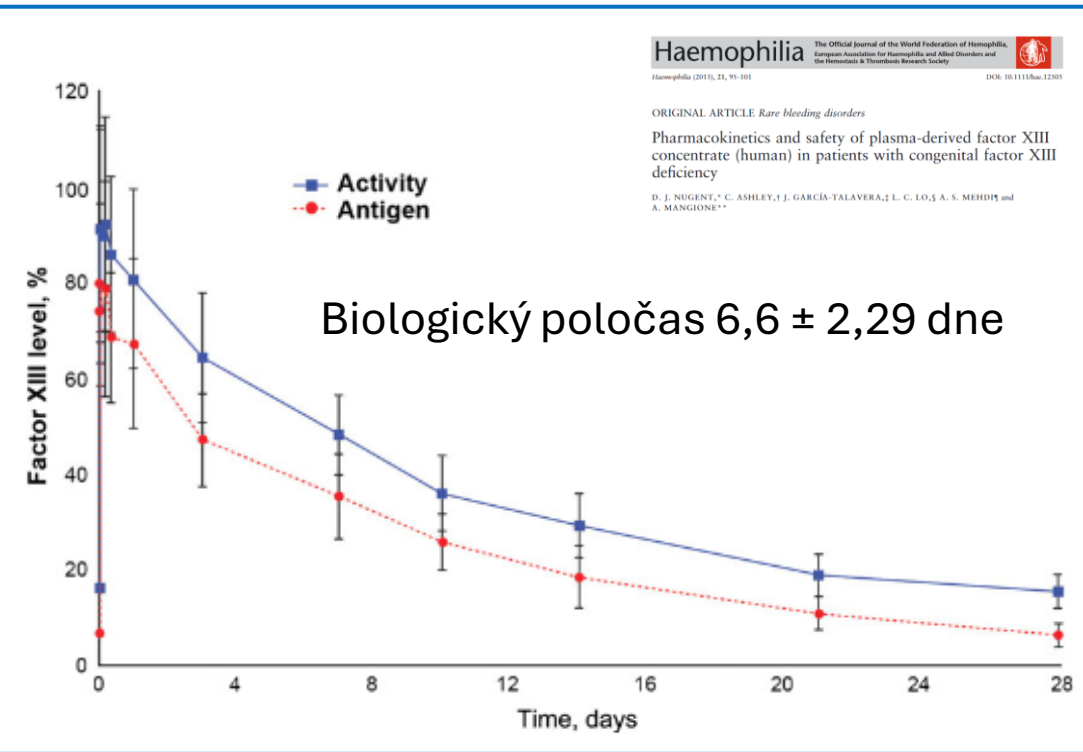
Od 1.12.2023 zavedeno měření aktivity FXIII na našem pracovišti

Metoda inhibitor screeningově i specificky s FXIII deficitní plazmou

Reagencie Berichrom FXIII (Siemens), zapůjčený analyzátor Siemens CS 2500

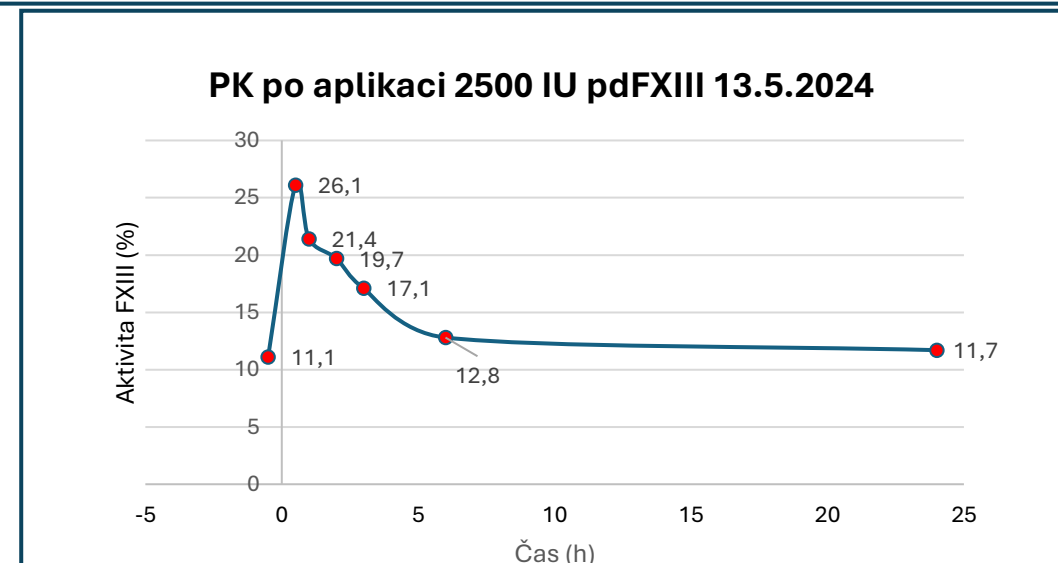


Abnormální PK, krátký $T_{1/2}$ pdFXIII



10.5.2024 klinické zhoršení – bolest v P podbřišku.
Na CT známky krvácení do objemného chronického a organizovaného hematomu m. iliopsoas major vpravo

FXIII aktivita < 5 %, inhibitor 1,1 BU
Léčba: pd-FXIII 2500 IU denně i. v. ,
klidový režim → stabilizace stavu



Vrozený deficit s inhibítořem/získaný deficit?



Opakovaný záchyt **časově nezávislého** inhibitoru FXIII s kolísavým titrem

Jak rozšířit diagnostiku?

Limitovaná dostupnost vyšetřovacích metod

Intenzivní snaha o doplnění diagnostiky – osloven kolektiv výzkumné laboratoře Univerzity v Debrecenu (Dr. Éva

Autoimmune factor XIII deficiency with unusual laboratory and clinical phenotype

Julien Bovet¹ | Boglárka Hurjác^{2,3} | Emmanuel De Maistre¹ | Éva Katona² |
Krisztina Péntes² | László Muszbek² 

Vzorek 1 - 7.11.23

Před zahájením
výměnných
plazmaferéz

FXIII aktivita 7,7 %

Inhibitor 9,6 BU

Vzorek 2 - 14.5.24

Období recidivy
krvácení do
retroperitonea

FXIII aktivita 11,7 %

Inhibitor neindikován

Vzorek 3 – 27.6.24

Stabilizovaný stav při
intenzivní substituci
pd-FXIII

FXIII aktivita 12,7 %

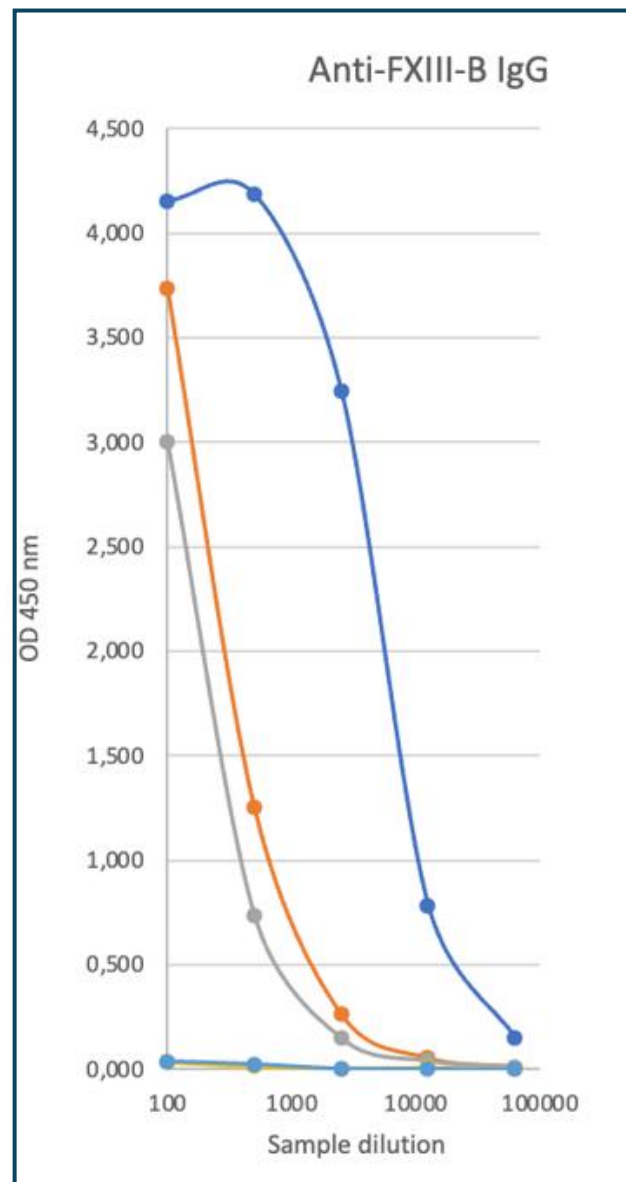
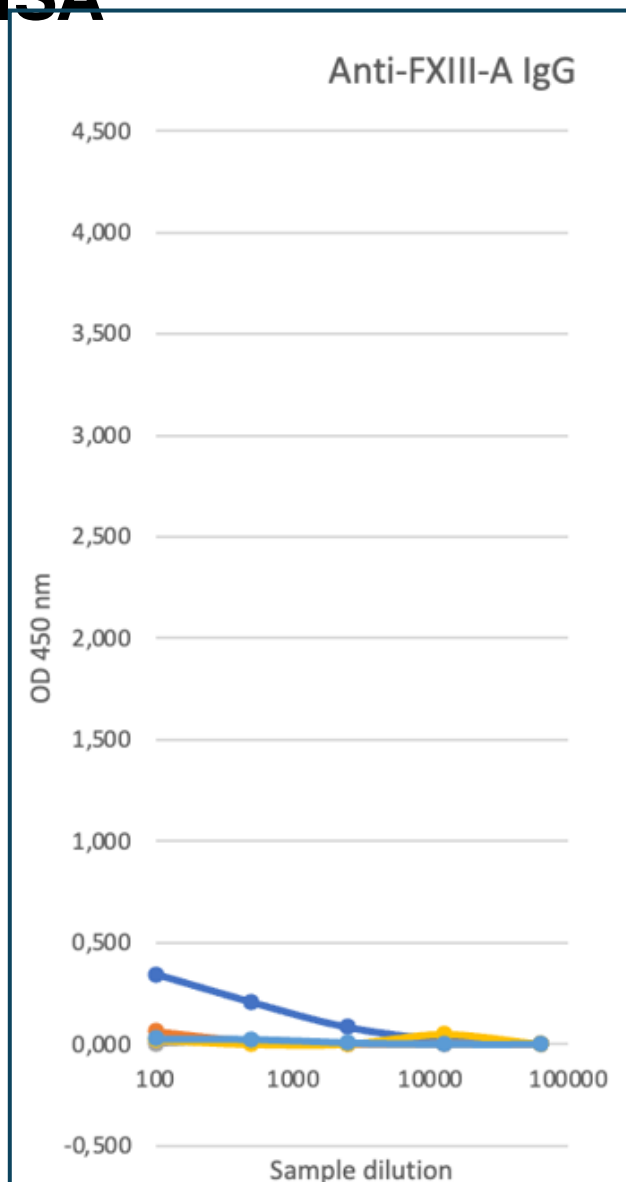
Inhibitor 0,5 BU



+ **Vzorek trombocytárního lyzátu** z 6/2024: **antigen FXIII-A je u pacienta v normě**
→ **vyloučen vrozený deficit FXIII-A**

Molekulárně genetické vyšetření NGS (ÚHKT) **neprokázalo kauzální mutaci**
vysvětlující deficit FXIII (vzorek z 1/2024)

Detekce autoprotilátek v plazmě pacienta metodou ELISA



● Patient Sample 1 7.11.2023 ... 9,6 BU, FXIII 7,7 %
● Patient Sample 2 14.5.2024 ... FXIII 11,7 %
● Patient Sample 3 27.6.2024 ... 0,5 BU, FXIII 12,7 %
● Control 1
● Control 2

Získaný deficit FXIII u pacienta s autoimunitním onemocněním

V době záchytu onemocnění kombinace protilátek proti FXIII-A i FXIII-B.

Cíl léčby: Prevence krvácení + eradikace inhibitoru

Navázána spolupráce s Revmatologickým ústavem v Praze

Imunosupresní léčba inhibitoru FXIII v souladu s léčbou SLE a lupusové nefritidy

10/2024 zahájena imunosupresní léčba mykofenolátem mofetilem

11/2024 substituční léčba pd-FXIII 2x týdně 500 IU

FXIII aktivita 96 h po aplikaci 8,8 %, inhibitor 1,3 BU → navýšení léčby na pd-FXIII 2x týdně 750 IU

Klinický stav pacienta je nyní stabilní.

Diagnostika i léčba vzácných onemocnění přináší velké výzvy.
Nutná je vzájemná spolupráce a sdílení informací.

