

Mit Gerinnungs-Globaltests nicht zu finden

# Faktor-XIII-Mangel

Cyrrill V. Rüttsche<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Dr. med. Brigitte Brand-Staufer<sup>b</sup>; PD Dr. med. Esther Bachli<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich; <sup>b</sup> NovoNordisk Healthcare AG, Zürich;

<sup>c</sup> Medizinische Klinik, Spital Uster

## Hintergrund

Ein erworbener oder hereditärer Faktor-XIII-(FXIII-) Mangel ist eine seltene Gerinnungsstörung, die milde bis schwere Blutungskomplikationen verursachen kann. Der schwere, autosomal rezessiv vererbte FXIII-Mangel wurde erstmals 1960 durch den Schweizer François Duckert beschrieben und hat eine geschätzte Prävalenz von 1 : 2–3 Millionen Personen weltweit [1]. Ein erworbener FXIII-Mangel resultiert entweder aus Verbrauch (z.B. disseminierte intravaskuläre Gerinnung [DIC], Blutverlust bei grösseren operativen Eingriffen) oder seltener durch inhibitorische Autoantikörper gegen FXIII. In Japan liegt die Inzidenz des erworbenen FXIII-Mangels bei 24 Fällen pro Jahr [2]. Dieser Fallbericht beschreibt Diagnostik, Therapie und Verlauf eines FXIII-Mangels bei einem Patienten mit einer milden Thrombozytopenie und rezidivierenden, bilateralen Subduralhämatomen (SDH) nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma (SHT).

## Fallbericht

### Anamnese

Die Zuweisung des 72-jährigen Patienten mit der Ambulanz erfolgte aufgrund eines unbeobachteten Sturzereignisses mit Kopfanprall mit retro- und anterograde Amnesie für das Ereignis. Eine Fix- sowie jegliche Bedarfsmedikation in der Woche vor dem Unfall wurden verneint. Die persönliche Anamnese ergab eine vorbestehende Parese des linken Armes und des rechten Beines bei Status nach Poliomyelitis im Kindesalter. Die operative Versorgung von Frakturen des Femurs links sowie des Unterschenkels rechts im Jugendalter sowie die 2005 durchgeführte Rektumresektion inklusive Gelegenheitsappendektomie aufgrund eines Rektumkarzinoms verliefen ohne Blutungskomplikationen. Zudem führte eine Lymphozytose mit moderater Anämie und milder Thrombozytopenie kurz zuvor zur Diagnose eines indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (B-NHL), am ehesten einem Mantelzell-Lymphom (MCL) entsprechend.



Cyrrill V. Rüttsche

### Status

Die klinische Untersuchung ergab einen Blutdruck von 167/77 mm Hg, einen regelmässigen Puls von 67/ min, ein Monokelhämatom des rechten Auges und drei Rissquetschwunden bis maximal 3 cm Länge im Gesichtsbereich ohne aktive Blutung. Der Glasgow Coma Score (GCS) betrug 14/15 Punkten aufgrund fehlender Orientierung zur Zeit. Die vorbekannten M4/5-Paresen des linken Armes sowie des rechten Beines bestätigten sich. Kein Nachweis neuer fokal-neurologischer Defizite. Die übrige Untersuchung zeigte keine Besonderheiten.

### Befunde

Im Peripherblut bestätigte sich eine moderate hyporegenerative normozytäre Anämie (Hämoglobin 95 g/l, mittleres korpuskuläres Volumen [MCV] 94,3 fl, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt [MCH] 31,4 pg, Retikulozyten 64 G/l bzw. 2,5%), eine Thrombozytopenie (76 G/l) sowie eine Lymphozytose (8,6 G/l). Die Gerinnungsparameter (Quick/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT], D-Dimere, Fibrinogen [Faktor I]) waren normwertig. In der Computertomographie (CT) fand sich ein chronisches SDH (6 mm Breite) über der rechten Hemisphäre mit einer akuten Blutungskomponente (bis 3 mm Breite) sowie ein kleines akutes SDH frontal rechts.

### Verlauf

Aufgrund der aktiven Blutungskomponente erhielt der Patient ein gepooltes Thrombozytenkonzentrat. Die CT-Verlaufskontrollen an Tag 6 und 13 zeigten eine subtotale Resorption der vormals akuten Blutungsanteile subdural links und frontal rechts, jedoch auch die Entwicklung progredienter bilateraler Hygrome mit raumfordernder Wirkung.

20 Tage nach dem SHT wurde der Patient aufgrund progredienter, generalisierter Schwäche erneut notfallmässig vorstellig. Computertomographisch zeigte sich eine erneute Einblutung der SHD bilateral mit Mittellinienverlagerung, zu diesem Zeitpunkt betrug die Thrombozytenzahl 102 G/l. Eine bilaterale Trepanation wurde durchgeführt.

**Tabelle 1:** Globaltests und Faktoren.

Parameter	Einheit	Wert	Referenzbereich
Quick	%	87	>70
INR		1,1	<1,2
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	s	23	24–36
Thrombinzeit	s	14	<22
Fibrinogen (funktionell)	g/l	2,2	1,5–4,0
Faktor XIII (funktionell)	%	32	70–140
Von-Willebrand-Faktor (funktionell)	%	181	50–200
Von-Willebrand-Faktor (Antigen)	%	223	50–200
Ratio Von-Willebrand-Faktor		0,81	>0,7

**Tabelle 2:** Mischversuch.

Parameter	Einheit	Wert
Faktor XIII (funktionell) Normalplasma 0 h	%	84
Faktor XIII (funktionell) Normalplasma 2 h	%	82
Faktor XIII (funktionell) Patientenplasma 0 h	%	58
Faktor XIII (funktionell) Patientenplasma 2 h	%	57
Faktor XIII (funktionell) Gemisch 1+1 0 h	%	67
Faktor XIII (funktionell) Gemisch 1+1 2 h	%	69

Zwischenzeitlich erfolgte die komplettierende Diagnostik bezüglich B-NHL, die die Diagnose eines MCL Ann-Arbor-Stadium IV AE mit einer Knochenmarkinfiltration von 70% bestätigte. Aufgrund der persistierenden milden bis moderaten Thrombozytopenie (73–107 G/l) als Risikofaktor für die rezidierten bilateralen SDH wurde die Indikation zur Immunchemotherapie mit Rituximab-Bendamustin (R-Benda) gestellt.

Eine CT-Kontrolluntersuchung vor Beginn der Immunchemotherapie ergab inzidentell ein zweitesmaliges Rezidiv des SDH rechts. Wiederum erfolgte eine Hämatomevakuierung rechts. Aufgrund der ungewöhnlichen Konstellation wurde zu diesem Zeitpunkt eine weiterführende Gerinnungsabklärung durchgeführt. Die Befunde sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

### Beurteilung

Mittels Messung der FXIII-Aktivität konnte ein FXIII-Mangel identifiziert werden. Ein Von-Willebrand-Syndrom liess sich bei normwertigem Von-Willebrand-Faktor ausschliessen. Der übrige Gerinnungsstatus mit nicht erhöhter INR, aPTT und Thrombinzeit sowie normwertigem Fibrinogen ergab keine Hinweise für einen sonstigen relevanten Faktorenmangel.

Im Mischversuch fand sich eine FXIII-Aktivität, die im Gemisch nicht relevant vom Durchschnittswert des Normalplasmas mit dem Patientenplasma abwich. Die FXIII-Substitution mittels Fibrogammin® (humanes FXIII-Konzentrat) führte zur Normalisie-

rung der FXIII-Aktivität mit der erwarteten Halbwertszeit. Insgesamt ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen inhibitorischen Autoantikörper oder auch für andere Ursachen eines erworbenen FXIII-Mangels, sodass die Verdachtsdiagnose eines heterozygoten FXIII-Mangels formuliert wurde. Eine molekulargenetische Analyse blieb ohne Nachweis einer Punktmutation oder kleiner Deletionen respektive Insertionen im *F13A1*- sowie *F13B*-Gen. Mit dieser Untersuchung werden zirka 95% der Mutationen erfasst, jedoch ist die Untersuchung nicht geeignet, um grossräumige Deletionen zum Beispiel ganzer Exone oder des gesamten *F13A1*- respektive *F13B*-Gens nachzuweisen (ca. 5% der Mutationen). Auch eine Familienabklärung der zwei Geschwister sowie der zwei Kinder des Patienten ergab jeweils eine normale FXIII-Aktivität. Eine Testung der Eltern war nicht möglich, da diese bereits verstorben waren.

Zusammenfassend bestand ein FXIII-Mangel, der ätiologisch nicht eindeutig zugeordnet werden konnte. Differentialdiagnostisch kommt einerseits ein non-inhibitorischer Autoantikörper im Rahmen der Lymphomerkrankung infrage, der via erhöhter Clearance zu einem FXIII-Mangel führen kann, andererseits ein heterozygoter FXIII-Mangel, der sich jedoch molekulargenetisch nicht beweisen liess.

### Diagnose

FXIII-Mangel unklarer Ätiologie:

- Differentialdiagnose: non-inhibitorischer Autoantikörper, heterozygoter FXIII-Mangel
- Restaktivität: 32% (funktionell)
- Kein Mutationsnachweis im *F13A1*- und *F13B*-Gen
- Mischversuch ohne Hinweise auf inhibitorischen Autoantikörper

### Therapie

Nach Diagnose des FXIII-Mangels erfolgte die Substitution mit Fibrogammin® mit einer Ziel-FXIII-Aktivität von >60%. Unter Therapie des MCL mit R-Benda kam es im Verlauf zur Normalisierung der Thrombozytenzahl, sodass die FXIII-Substitution ohne Auftreten erneuter Blutungsepisoden gestoppt werden konnte.

### Diskussion

FXIII ist eine Transglutaminase, die durch Thrombin (Faktor IIa) aktiviert wird. Es handelt sich um ein Heterotetramer bestehend aus zwei katalytischen A- und zwei nicht katalytischen B-Untereinheiten, jeweils codiert auf Chromosom 6p respektive 1q. Nach Aktivierung bildet der Faktor XIIIa kovalente Bindungen zwischen Fibrinmolekülen und vernetzt Fibrin mit verschiedenen

Korrespondenz:  
Cyrill V. Rütsche, dipl. Arzt  
Klinik für Medizinische  
Onkologie und Hämatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
cyrill.ruetsche[at]usz.ch

Proteinen. Die Fibringerinnsel werden dadurch mechanisch stabiler und resistenter gegenüber dem Abbau durch Plasmin, weshalb dem FXIII eine kritische Rolle in der normalen Hämostase zukommt. Die normale FXIII-Aktivität liegt zwischen 70 und 130%. Ein FXIII-Mangel kann hereditär oder erworben sein [2].

Der schwere, hereditäre FXIII-Mangel ist meist durch einen Defekt in der A-Untereinheit bedingt [3]. Wie eingangs erwähnt handelt es sich dabei um eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. In der Schweiz ist die Prävalenz mit um 1 : 500 000 klar höher als der geschätzte weltweite Durchschnitt [4]. Ein schwerer FXIII-Mangel kann durch homozygote oder doppelt heterozygote Mutationen bedingt sein und manifestiert sich häufig durch Nabelschnurblutungen innerhalb der ersten postnatalen Tage. Später kommt es zu exzessiven Hämorrhagien nach Traumata oder invasiven Prozeduren, Menorrhagien und/oder postpartalen Blutungen, Frühaborten, Muskel-/Gelenkblutungen und intrakraniellen Blutungen (häufigste Todesursache bei diesen Patienten). Ein heterozygoter FXIII-Mangel wird üblicherweise nicht klinisch manifest, geht aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko nach Traumata, bei Operationen, während der Schwangerschaft oder in sonstigen Situationen mit anderweitiger Beeinträchtigung der Hämostase (beispielsweise bei Patienten mit simultaner Thrombozytopenie und/oder Antikoagulation) einher [2, 4].

Ein erworbener FXIII-Mangel resultiert zumeist durch erhöhten Verbrauch im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder grosser operativer Ein-

griffe. Seltener kann auch ein Antikörper gegen FXIII die Ursache sein. Die Antikörper können entweder neutralisierend (Typ I) oder bindend (Typ II) sein. Der resultierende FXIII-Mangel kann schwere Blutungen, anhaltende oder verzögert auftretende Blutungen verursachen oder asymptomatisch sein [2].

Bei Verdacht auf einen FXIII-Mangel wird die FXIII-Aktivität in einem funktionellen Test gemessen, da die Globaltests (Quick/INR, aPTT, Thrombinzeit) den FXIII nicht erfassen. Autoantikörper gegen FXIII werden mittels Mischtest (1 : 1-Mischung mit Patienten- und Kontrollplasma) detektiert. Ist die FXIII-Aktivität im Mischplasma tiefer als der Durchschnitt der FXIII-Aktivität von Kontroll- und Patientenplasma, ist dies indikativ für einen Autoantikörper. Ein Typ-I-Antikörper führt zur nahezu kompletten Inhibition der normalen Kontrollplasma-FXIII-Aktivität, ein Typ-II-Antikörper nur zu einer partiellen Inhibition [2].

Therapeutisch ist bei Diagnose eines schweren, hereditären FXIII-Mangels eine Prophylaxe empfohlen, auch wenn die Evidenz dazu limitiert ist (2B) [1, 5]. Bei Hämorrhagien sollte eine möglichst zeitnahe FXIII-Substitution erfolgen. Bei Vorliegen eines inhibitorischen Antikörpers sollte zusätzlich eine immunsuppressive Therapie initiiert werden [6].

#### Disclosure statement

Dr. Brand-Stauffer reports personal fees from NovoNordisk, outside the submitted work.

#### Literatur

- Schroeder V, Kohler H. Factor XIII Deficiency: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(06):632–41.
- Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):382–8.
- Rare inherited coagulation disorders - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Feb 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/rare-inherited-coagulation-disorders?search=Rare%20inherited%20coagulation%20disorders&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/rare-inherited-coagulation-disorders?search=Rare%20inherited%20coagulation%20disorders&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Schroeder V, Durrer D, Meili E, Schubiger G, Kohler HP. Congenital factor XIII deficiency in Switzerland: From the worldwide first case in 1960 to its molecular characterisation in 2005. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(19–20):27–8.
- Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology.* 2016;2016(1):663–9.
- Acquired inhibitors of coagulation - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Feb 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/acquired-inhibitors-of-coagulation?search=Acquired%20inhibitors%20of%20coagulation&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acquired-inhibitors-of-coagulation?search=Acquired%20inhibitors%20of%20coagulation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Der Faktor-XIII-(FXIII-)Mangel ist eine seltene hereditäre oder erworbene Erkrankung.
- Schwere Blutungskomplikationen sind möglich, insbesondere bei Patienten mit zusätzlich beeinträchtigter Hämostase (z.B. Thrombozytopenie oder Koagulopathien).
- Der FXIII wird in den Globaltests (Quick/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit) nicht erfasst; bei Verdacht auf einen FXIII-Mangel soll deshalb die FXIII-Aktivität gemessen werden.
- Der FXIII hat eine lange Halbwertszeit von 9 bis 12 Tagen. Wird dies bei der Durchführung eines Bestätigungstests nach erfolgter Substitution nicht berücksichtigt, können falsch hohe Werte der FXIII-Aktivität die Folge sein.