

IZABELA ROMANOWSKA, \*PAWEŁ ŁAGUNA, KATARZYNA KOCH, MICHAŁ MATYSIAK

# Znaczenie kliniczne niedoboru czynnika XIII

## Clinical significance of factor XIII deficiency

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

### Summary

Factor XIII deficiency is very rare bleeding disorder with an incidence of one per several millions of population. It can be congenital or acquired in several medical conditions, for example in malignancies, autoimmune diseases and after some medications. The level of factor XIII < 5% causes clinical manifestations. It presents not only with mucosal, cutaneous and soft tissue bleeding, poor wound healing but also with intracranial haemorrhage. The congenital deficiency in women is the reason recurrent miscarriages. The diagnosis of factor XIII deficiency requires specialistic tests because routine screening tests are normal. The patients are treated with fresh frozen plasma, cryoprecipitate and FXIII concentrates. We present the latest diagnostic methods for factor XIII deficiency and treatment during bleeding episodes as well as prophylactic procedures.

### Keywords

XIII factor, bleeding disorder, children

Niedobór XIII czynnika krzepnięcia jest bardzo rzadką osoczną skazą krwotoczną występującą z częstotliwością jeden na kilka milionów osób (1). Wykrycie niedoboru wymaga wykonania specjalistycznych testów, ponieważ standardowo przeprowadzane w diagnostyce zaburzeń krzepnięcia badania nie wykazują odchyleń od normy. Pierwsze wzmianki w piśmiennictwie dotyczące czynnika XIII pochodzą z połowy XX wieku (1). W 1944 roku Robbins opisał związek między konwersją fibrynogenu do fibryny a obecnością nieznanego osocznego czynnika (1).

W 1948 roku węgierscy biochemicy Laki i Lorand potwierdzili zależność opisaną przez Robbinsa, a nieznaną osoczną białko zyskało nazwę czynnika stabilizującego fibrynę (FSF). Od nazwisk swoich odkrywców białko nazywane jest także czynnikiem Laki-Loranda (2). Pierwszy przypadek chłopca z krwawieniem spowodowanym niedoborem XIII czynnika krzepnięcia został opisany w międzynarodowym piśmiennictwie przez Duckerta i wsp. w 1960 roku (3). W 1963 roku Międzynarodowy Komitet Mianownictwa Czynników Krzepnięcia Krwi nadał mu nazwę XIII czynnika krzepnięcia.

### BUDOWA I FUNKCJA XIII CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA

XIII czynnik krzepnięcia występuje w ustroju jako białko osocza oraz jako postać wewnątrzkomórkowa. Osoczący czynnik XIII jest protransglutaminazą złożoną z dwóch katalitycznych podjednostek A oraz dwóch regulatorowych podjednostek B połączonych przez wiązania niekowalencyj-

ne (4). Gen kodujący podjednostkę A (F13A1) znajduje się na chromosomie 6 (5). Podjednostkę A wytwarzają głównie komórki szpiku kostnego, monocyty, makrofagi, megakariocyty. Jest ona zbudowana z pięciu części: N-końcowego peptydu aktywacyjnego, domeny rdzeniowej, beta-kanapki, beta-beczułki 1 i beta-beczułki 2. Kluczową częścią podjednostki A jest domena rdzeniowa, w której obrębie znajduje się centrum katalityczne złożone z trzech reszt aminokwasowych – cysteiny 314, histydyny 373, asparagianu 396. Zlokalizowane jest tu również miejsce wiązania jonów wapnia oraz reszta tryptofanowa odpowiedzialna za stabilizowanie produktu pośredniego. Centrum katalityczne chronione jest przed reagentami przez peptyd aktywacyjny i część beta-beczułki 1 (4, 6-13). Podjednostka B kodowana jest przez gen *F13B* znajdujący się na chromosomie 1 (14). Ta glikoproteina produkowana jest przez hepatocyty i wydzielana jest przez wątrobę do osocza. Składa się ona z 10 tzw. domen sushi. Podjednostka ta odgrywa kluczową rolę w stabilizowaniu struktury i w transporcie podjednostki A, regulacji aktywności czynnika XIII, polimeryzacji fibrynogenu i tworzeniu wiązań krzyżowych (4, 6-13). W trakcie końcowego etapu procesu krzepnięcia krwi czynnik XIII ulega aktywacji (4, 6-13).

Do zapoczątkowania procesu aktywacji konieczna jest obecność trombiny oraz jonów wapnia. Trombina hydroлізуje wiązanie peptydowe, odszczepiając N-końcowy peptyd aktywacyjny, co osłabia wiązanie pomiędzy podjednostkami A i B. W obecności jonów wapnia i fibryny podjednostki B w postaci dimeru B2 oddysocjują od podjednostek A.

Przemieszczeniu ulega domena beta-beczułki 1, odsłonięte zostaje centrum katalityczne dimeru A2. W ten sposób powstaje zaktywowana forma czynnika XIII będąca transglutaminazą (4, 6-13). Enzym ten katalizuje reakcję, w wyniku której dochodzi do utworzenia wiązania izopeptydowego typu  $\gamma$ -glutamilo- $\epsilon$ -lizynowego. Powoduje to sieciowanie łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$  fibryny, co w znacznym stopniu wzmacnia właściwości mechaniczne skrzepu (10-13).

Wewnątrzkomórkowa postać XIII czynnika krzepnięcia występuje jako dimer złożony z dwóch podjednostek A. W płytkach wiązany substratami są m.in.: miosyna, aktyna, winkulina i filamina biorące udział w procesach adhezji i agregacji płytek (15). W monocytach i makrofagach czynnik XIII pośredniczy w fagocytocie poprzez ułatwianie wiązania receptorów Fc $\gamma$  i receptorów dla składowych układu dopełniacza (16). W eksperymentach przeprowadzonych na modelach mysich wykazano udział dimeru A2 obecnego w leukocytach w gojeniu tkanek (17). W licznych badaniach wykazano również ważną rolę wewnątrzkomórkowej postaci czynnika XIII w warstwie labiryntowej łożyska, gdzie współuczestniczy w wytwarzaniu ścisłych połączeń między macicą i łożyskiem (18, 19).

## DIAGNOSTYKA NIEDOBORU XIII CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA

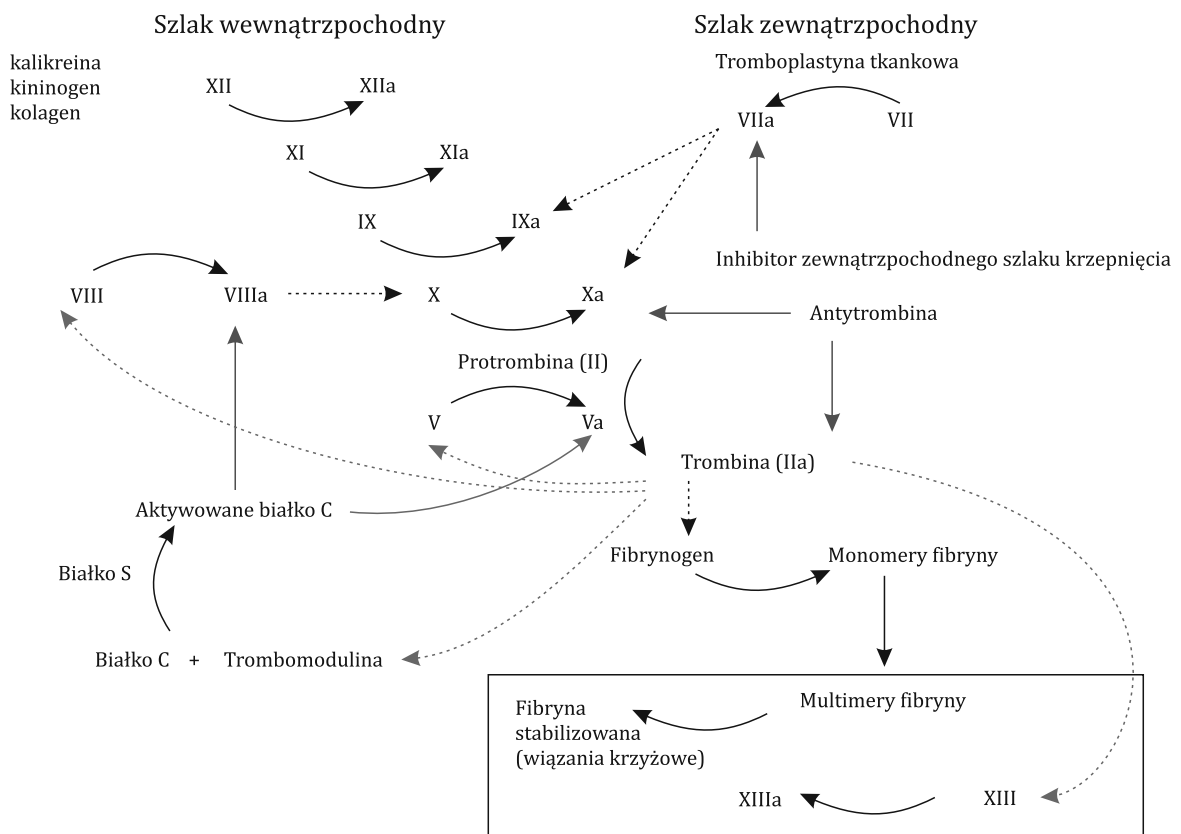
Miejsce działania XIII czynnika w kaskadzie układu krzepnięcia przedstawiono na rycinie 1.

Należy podkreślić, że w przypadku niedoboru czynnika XIII wyniki standardowych testów laboratoryjnych, służących do

oceny zaburzeń w układzie krzepnięcia (w tym: INR, PT, APTT, fibrynogen, czas krwawienia), nie odbiegają od normy (21). Pierwszy przypadek tej rzadkiej skazy krwotocznej, opisany przez Duckerta i wsp. w 1960 roku, został wykryty przy pomocy tromboelastografii (3). Tromboelastografia (TEG) pozwalająca na ocenę *in vitro* dynamiki i jakości procesu tworzenia skrzepu oraz fibrynolizy opracowana została w 1948 roku przez Profesora Helmuta Harterta (22). Wraz z rozwojem techniki powstała jej udoskonalona forma – tromboelastometria (ROTEM) (23). W obu metodach mierzy się zmiany oporów stawianych zanurzonemu we krwi i wykonującemu ruchy rotacyjne trzpieniowi, przez tworzący się lub ulegający lizie skrzep. Wynik przedstawiony jest w formie graficznej tzw. temogramu (23). W przypadku niedoboru czynnika XIII występuje znaczne zmniejszenie maksymalnej amplitudy skrzepu (3).

Historyczną metodą w screeningu niedoboru czynnika XIII jest test zwiększonej rozpuszczalności skrzepu w obecności 5-molowego mocznika lub 2% kwasu chlorooctowego. W warunkach prawidłowych skrzep w roztworze mocznika lub kwasu chlorooctowego powinien pozostać nierozpuszczony przez ponad 24 h, a w przypadku niedoboru czynnika XIII ulega on rozpuszczeniu nawet w ciągu kilku minut (15, 21, 24).

W praktyce w pierwszej kolejności wykorzystuje się dwa testy: test opierający się na pomiarze spektrofotometrycznym ilości uwalnianego amoniaku w czasie aktywacji czynnika XIII lub test inkorporacji znakowanych fluorescencyjnie amin (21, 25, 26).



Ryc. 1. Kaskada układu krzepnięcia (20)

W następnym kolejności, chcąc określić typ niedoboru, oznacza się stężenie antygeny A2B2 w osoczu metodą ELISA. Jeżeli okaże się, że stężenie antygeny A2B2 jest niskie, oznacza się stężenie antygenów A i B. Możliwe jest również oznaczenie aktywności czynnika XIII i stężenia antygenów w lizacie płytek krwi. W tabeli 1 przedstawiono wyniki podstawowych badań, które znalazły zastosowanie w diagnostyce niedoboru XIII czynnika krzepnięcia. Dodatkowymi wykorzystywanymi badaniami są: tzw. elektroforeza w warunkach denaturujących (SDS-PAGE) – umożliwia wykrycie dimerów i polimerów łańcuchów fibryny (28), a także badania genetyczne – umożliwiają wykrycie mutacji w genach kodujących podjednostki czynnika XIII (21).

### OBJAWY KLINICZNE NIEDOBORU XIII CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA

Prawidłowa aktywność czynnika XIII waha się w granicach 50-220%, jednak do zachowania prawidłowej hemostazy wystarczająca jest już aktywność czynnika XIII rzędu 5%. O ciężkim niedoborze czynnika XIII mówimy dopiero przy aktywności < 1% (15).

Cechą charakterystyczną niedoboru czynnika XIII jest to, iż z uwagi na wtórny rozpad nieprawidłowo utworzonego skrzepu kliniczne objawy krwawienia pojawiają się w ok. 24-48 godzin po wystąpieniu czynnika je wywołującego (tab. 2).

U 80% noworodków z ciężkim niedoborem czynnika XIII po urodzeniu dochodzi do krwawienia z kikutu pępowiny (30). Opisywano także przypadki krwawienia u obrzezanych noworodków płci męskiej (30). W późniejszym okresie życia u dzieci z niedoborem czynnika XIII wystąpić mogą krwawienia po operacjach chirurgicznych, a także krwawienia z dziąseł i samoistne krwiaki w tkankach miękkich (15, 31).

Obserwowano również zaburzenia procesu gojenia się ran (32). U około 25-30% pacjentów z ciężkim niedoborem

czynnika XIII występują krwotoki mózgowo, które są u tych pacjentów najczęstszą przyczyną zgonu i niepełnosprawności (15, 33).

U kobiet w wieku rozrodczym powikłaniem niedoboru czynnika XIII mogą być nawracające poronienia, bowiem czynnik XIII odrywa rolę w implantacji zarodka i wpływa na utrzymanie ciąży m.in. poprzez działanie proangiogenne (34).

### WRODZONY I NABYTY NIEDOBÓR CZYNNIKA XIII

Niedobór czynnika XIII dziedziczny się autosomalnie recesywnie. Występuje on z częstością 1 przypadek na 3-5 milionów osób (35-37).

Według ustaleń Międzynarodowego Stowarzyszenia Z krzepicy i Hemostazy (ISTH) z 2011 roku obecnie wyróżniamy 3 typy wrodzonego niedoboru czynnika XIII: a) niedobór łańcucha A typu 1, b) niedobór łańcucha typu 2, c) niedobór łańcucha B.

Tab. 2. Objawy niedoboru czynnika XIII (29)

Objaw	Częstotliwość występowania (%)
Krwawienie z pępowiny	56-83
Krwotoki wewnątrzczaszkowe	10-34
Krwawienie do stawów i mięśni	27-49
Krwawienie z przewodu pokarmowego	3-10
Poronienia	67,5
Nawracające poronienia	27
Wydłużone gojenie	14-29
Krwawienie pooperacyjne	40-84

Tab. 1. Badania diagnostyczne w niedoborze czynnika XIII (27)

Rodzaj niedoboru	Osoczo- wa aktywność czynnika XIII	Osoczo- we stężenie antygeny A2B2	Osoczo- we stężenie antygeny A	Osoczo- we stężenie antygeny B	Płytkowa aktywność czynnika XIII	Płytkowe stężenie antygeny A
Wrodzony niedobór podjednostki A typu 1	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	> 30%	↓↓↓	↓↓↓
Wrodzony niedobór podjednostki A typu 2	↓↓↓	↓ lub N	↓ lub N	> 30%	↓↓↓	↓ lub N
Wrodzony niedobór podjednostki B	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	N	N
Przeciwciała neutralizujące anty-A	↓↓↓	↓ lub N	↓ lub N	> 30%	N	N
Przeciwciała nieneutralizujące anty-A	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	> 30%	N	N
Przeciwciała anty-B	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	N	N
Inne rodzaje nabytego niedoboru	↓	↓	↓	↓ lub N	-	-

N – norma

Niedobór łańcucha A typu 1 oznacza niedobór ilościowy łańcuchów A, typ 2 – defekt jakościowy łańcuchów A (21). Niedobór łańcucha B jest rzadki i ma znacznie łagodniejszy przebieg. Opisano ponad 70 mutacji w genach kodujących łańcuch A, a jedynie 5 mutacji genów łańcucha B. Większość przypadków niedoboru czynnika XIII ma charakter nabyty i dotyczy pacjentów dorosłych. Przyczyną wystąpienia niedoboru czynnika XIII są: zmniejszona synteza i zwiększone zużycie czynnika XIII lub pojawienie się w osoczu swoistych przeciwciał (21). Przeciwciała te mogą hamować aktywację czynnika, blokować jego aktywność enzymatyczną lub miejscowe wiązania fibryny z transglutaminazą (37).

Według ustaleń ISTH wśród przeciwciał skierowanych przeciwko podjednostce A wyróżniamy przeciwciała neutralizujące i nieneutralizujące. Przeciwciała przeciwko podjednostce B mają charakter przeciwciał nieneutralizujących (21, 27).

Najprostszą metodą diagnostyczną pozwalającą odróżnić nabyty i wrodzony niedobór czynnika XIII jest test zmieszania ze świeżo mrożonym osoczem. Po zmieszaniu osocza pacjenta ze świeżo mrożonym osoczem niedobór zostaje wyrównany, jeżeli ma charakter wrodzony. W przypadku niedoboru nabytego obecne w surowicy pacjenta przeciwciała „zablokują” działanie czynnika z osocza dawcy. Test ten pozwala wykryć jedynie przeciwciała neutralizujące. Aby wykryć przeciwciała nieneutralizujące, konieczne jest zastosowanie metody ELISA czy dot-błot. Zastosowanie znalazł również wspomniany wyżej SDS-PAGE, oznaczenie zwiększonego klirensu egzogenego czynnika XIII (21, 28, 38).

Opisano wiele stanów chorobowych, w których występuje zmniejszona aktywność czynnika XIII, m.in. u pacjentów z chorobami nowotworowymi (39, 40), toczniem układowym (41, 42), małopłytkowością autoimmunologiczną (41, 42), chorobą Schönleina-Henocha (43, 44), po przebytych zakażeniach górnych dróg oddechowych (45). Ponadto wiele leków związanych jest z wytworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi XIII, m.in. penicylina (46), ciprofloksacyna (47), izoniazyd (48), koncentrat czynnika XIII (49) i wiele innych.

## PROFILAKTYKA I LECZENIE NIEDOBORU CZYNNIKA XIII

Profilaktyka jest wskazana u wszystkich pacjentów z aktywnością czynnika XIII poniżej 1%, a u pacjentów z aktywnością czynnika XIII poniżej 4% włączenie regularnej profilaktyki wymaga poważnego rozważenia.

Celem regularnej profilaktyki jest osiągnięcie aktywności osoczowej czynnika XIII na poziomie 3-10%. Taki hemostatyczny poziom czynnika osiąga się poprzez regularne przetaczanie preparatów świeżo mrożonego osocza w dawce 10 ml/kg mc co 4-6 tygodni lub preparatów krioprecypitatu w dawce 1 opakowanie/10 kg mc co 4-6 tygodni. Stosuje się również koncentrat czynnika XIII (Fibrogammin® P) w dawce 10-26 j./kg/mc co 4-6 tygodni. Koncentrat czynnika XIII (Fibrogammin® P) jest dostępny od 1993 roku. Okres półtrwania czynnika XIII wynosi 9-10 dni (20, 29, 49-54).

Dostępny jest także preparat rekombinowanego czynnika XIII (Novo Thirteen), zatwierdzony przez amerykańską Agen-

cję Żywności i Leków (FDA) w grudniu 2013 roku, stosowany w profilaktyce niedoboru tego czynnika w dawce 35 j./kg mc co 4 tygodnie (49, 53, 54). Preparat ten nie jest dostępny w Polsce.

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym i inwazyjnym procedurom diagnostycznym, np. biopsji wątroby czy amniopunkcji, zaleca się podanie przed zabiegiem koncentratu czynnika XIII w dawce 50-75 j./kg mc. Przy dużych zabiegach chirurgicznych rekomenduje się utrzymanie aktywności czynnika XIII przynajmniej na poziomie 50%, a w przypadku długich i skomplikowanych zabiegów chirurgicznych – 100% (49).

W profilaktyce krwotoków do ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika XIII stosuje się koncentrat czynnika XIII (cz. XIII) w dawce początkowej 30 mg/kg/mc, a następnie dawkę 10-26 j./kg/mc przez 10 dni (49, 55).

Samoistne poronienia związane z niedoborem czynnika XIII mają miejsce najczęściej ok. 5.-6. tygodnia ciąży. W ramach profilaktyki zaleca się podawanie ciężarnej koncentratu czynnika XIII w odstępach 1-4-tygodniowych w dawce 10-12 j./kg/mc (49).

W polskich zaleceniach postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia w celu zapobiegania samoistnym poronieniom zaleca się podawanie koncentratu czynnika XIII co 21 dni w dawce 10-12 j./kg/mc (55).

Aby zapobiegać krwotokom poporodowym, u kobiety z niedoborem czynnika XIII w trakcie porodu zaleca się podanie jej 35 j./kg mc czynnika XIII (49, 52). Według niektórych autorów do 23. Hbd ciężarna powinna otrzymywać 250 j. koncentratu czynnika XIII co tydzień, po 23. Hbd 500 j. co tydzień, a w trakcie porodu 1000 j. (49).

Leczenie profilaktyczne nabytego niedoboru czynnika XIII wciąż budzi kontrowersje z uwagi na brak dowodów naukowych opartych na randomizowanych badaniach. Niemniej jednak w przypadku wystąpienia krwawienia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Do czasu wyprodukowania preparatu czynnika XIII pacjentów leczono głównie przy pomocy preparatów świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu (28). Koncentrat czynnika XIII stosuje się tu podobnie jak w krwawieniach u pacjentów z niedoborem wrodzonym. Jednak chorzy z niedoborem nabytym mogą wymagać podania większych dawek koncentratu z uwagi na skrócony czas półtrwania czynnika, co związane jest z obecnością przeciwciał (28, 56). W leczeniu krwawień stosuje się również preparaty rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (Novoseven®) (56) oraz leki antyfibrynolityczne (Exacyl®) (57). Wdrożenie profilaktyki u pacjentów z nabytym niedoborem czynnika XIII niesie ze sobą ryzyko zwiększenia miana przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi XIII (58). W literaturze opisano liczne próby jednoczesnego podawania preparatu czynnika XIII oraz leków immunosupresyjnych celem zapobieżenia temu zjawisku. Stosowano z różnym skutkiem glikokortykosteroidy, cyklofosamid, cyklosporynę, azatioprynę, rituximab. Podejmowano również próbę zastosowania IVIG, a także plazmaferezy (28). Jednak nie opracowano do tej pory jednolitych zasad postępowania w przypadku obecności inhibitora czynnika XIII.

## PODSUMOWANIE

Niedobór czynnika XIII zajmuje szczególne miejsce w diagnostyce osoczowych skaz krwotocznych. Występujące tu zaburzenia stabilizacji fibryny pozostają bez wpływu na wyniki rutynowych badań układu krzepnięcia krwi. Prawidłowa aktywność czynnika XIII waha się w granicach 50-220%, jednak do zachowania prawidłowej hemostazy wystarczająca jest już aktywność czynnika XIII rzędu 5%.

O ciężkim niedoborze czynnika XIII mówimy dopiero przy aktywności < 1% (15). Warto podkreślić jest to, iż u chorych z niedoborem czynnika XIII, z uwagi na wtórny rozpad nieprawidłowo utworzonego skrzepu, kliniczne objawy krwawienia pojawiają się w ok. 24-48 godzin po wystąpieniu czynnika je wywołującego. Tym samym aż u 80% noworodków z cięż-

kim niedoborem czynnika XIII po urodzeniu dochodzi do krwawienia z kikuta pępowiny, a u dzieci starszych wystąpić mogą krwawienia po operacjach chirurgicznych oraz krwawienia z dziąseł, samoistne krwiaki w tkankach miękkich czy do OUN.

Tym samym objawy te powinny budzić podejrzenie niedoboru cz. XIII, zaś znając przyczynę choroby, możemy wprowadzić leczenie profilaktyczne lub uzupełnianie w trybie nagłym obniżonego poziomu XIII czynnika krzepnięcia za pomocą osoczowych, krioprecypitatu preparatów czynnika XIII zarówno osoczowych, jak i rekombinowanych.

Pamiętać należy także o wtórnym niedoborze czynnika XIII spowodowanym obecnością przeciwciał, co wymaga dodatkowych badań diagnostycznych i odmiennego, immunosupresyjnego leczenia.

### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

### Adres do korespondencji

\*Paweł Łaguna  
Katedra i Klinika Pediatrii,  
Hematologii i Onkologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-109 Warszawa  
tel.: +48 (22) 317-96-17  
pawelaguna@onet.eu

### Piśmiennictwo

1. Robbins KC: A study on the conversion of fibrynogen to fibrin. *Am J Physiol* 1944; 142: 581-588.
2. Laki K, Lorand L: On the solubility of fibrin clots. *Science* 1948; 108: 280.
3. Duckert F, June E, Schmerling DH: A hitherto undescribed congenital hemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* 1960; 5: 179-186.
4. McDonagh J: Structure and function of factor XIII. [In:] Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.): *Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Company, Philadelphia 1994: 301-311.
5. Board PG, Webb GC, McKee J, Ichinose A: Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene(F13A) to chromosome bands 6p24-p25. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 48: 25-27.
6. Yee V, Trong I, Bishop P et al.: Structure and function studies of factor XIIIa by x-ray crystallography. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 377-384.
7. Pedersen LC, Yee VC, Bishop PD et al.: Transglutaminase factor XIII uses proteinase-like catalytic triad to crosslink macromolecules. *Protein Sci* 1994; 3: 1131-1135.
8. Ichinose A: The physiology and biochemistry of factor XIII. [In:] Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds.): *Haemostasis and Thrombosis*. Vol. 1. 3<sup>rd</sup> ed. Livingstone, Edinburgh 1994: 531-546.
9. Bottenus RF, Ichinose A, Davie EW: Nucleotide sequence of the gene for the B subunit of human factor XIII. *Biochemistry* 1990; 29: 11195-11209.
10. Siebenlist KR, Meh DA, Mosesson MW: Plasma factor XIII binds specifically to fibrynogen molecules containing gamma chains. *Biochemistry* 1996; 35: 10448-10453.
11. Greenberg CS, Miraglia CC, Rickles FR et al.: Cleavage of blood coagulation factor XIII and fibrynogen by thrombin during *in vitro* clotting. *J Clin Invest* 1998; 75: 1463-1470.
12. Mosesson MW: Fibrinogen gamma chain functions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 231-238.
13. Moaddel M, Farrell DH, Daugherty MA et al.: Interactions of human fibrinogens with factor XIII: roles of calcium and the gamma peptide. *Biochemistry* 2000; 39: 6698-6705.
14. Webb GC, Coggan M, Ichinose A, Board PG: Localization of the coagulation factor XIII B subunit gene(F13B) to chromosome bands 1q31-32.1 and restriction fragment length polymorphism at the locus. *Hum Genet* 1989; 81: 157-160.
15. Hsieh L, Nugent D: Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 1190-1200.
16. Sarvary A, Szucs S, Balogh I et al.: Possible role of factor XIII subunit A in Fc gamma and complement receptor-mediated phagocytosis. *Cell Immunol* 2004; 228: 81-90.

17. Matthias N, Sosnovik D, Waterman P et al.: Dual channel optical tomographic imaging of leukocyte recruitment and protease activity in the healing myocardial infarct. *Circ Res* 2007; 100: 1218-1225.
18. Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A: Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood* 2003; 102: 4410-4412.
19. Asahina T, Kobayashi T, Okada Y et al.: Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta* 2000; 21: 388-393.
20. [https://pl.wikipedia.org/wiki/Krzepni%C4%99cie\\_krwi#/media/File:Coagulation\\_full.svg](https://pl.wikipedia.org/wiki/Krzepni%C4%99cie_krwi#/media/File:Coagulation_full.svg).
21. Kohler HPIA, Seitz R, Ariens AS, Muszbek L: On behalf of the factor XIII and fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1404-1406.
22. Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der thromboelastographic, einen neuen untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 16: 257-260.
23. Trzebicki J, Kuźmińska G, Domagała P: Tromboelastometria – nowa metoda wspomagająca decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta. *Pol Mer Lek* 2009; 27: 85-91.
24. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE: Problems relating to the laboratory diagnosis of factor XIII deficiency: a UK NEQUAS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2603-2608.
25. Lewrie AS, Green L, Mackie IJ et al.: Factor XIII – an under diagnosed deficiency – are we using the right assays. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2478-2482.
26. Ajzner EML: Kinetic spectrophotometric factor XIII activity assays: the subtraction of plasma blank is not omissible. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2075-2077.
27. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R et al.: On behalf of the factor XIII and fibrinogen SCC Subcommittee of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1404-1406.
28. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L: Factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 426-438.
29. De Jager T, Pericleous L, Kokot-Kiereppa M et al.: The burden and management of FXIII deficiency. *Haemophilia* 2014; 20: 733-740.
30. Anwar R, Miloszewski KJ: Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107: 468-484.
31. Lak M, Peyvandi F, Ali Sharifian A et al.: Pattern of symptoms in 93 Iranian patients with severe factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1852-1853.
32. Inbal A, Dardik R: Role of coagulation factor XIII in angiogenesis and tissue repair. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 162-165.
33. Ragaz S, Kemp G, Furlan M, Beck EA: Bleeding disorder with abnormal wound healing, acid-soluble clots and normal factor XIII. *Thromb Haemost* 1976; 36: 537-541.
34. Asahina T, Kobayashii T, Takeuchi K, Kanayama N: Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 255-260.
35. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJA: Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev* 1993; 7: 229-242.
36. Ichinose A: Pathophysiology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2011; 86: 57-65.
37. Lorand L, Graham RM: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 140-156.
38. Bunn JA: Pathophysiology of Blood Disorders. The McGraw Hill Companies Inc., New York 2016: 2075-2077.
39. Petri M, Ellman L, Carey R: Acquired factor XIII deficiency with chronic myelomonocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 638-639.
40. Luo Y, Zhang G, Zuo W et al.: Acquired factor XIII inhibitor in monoclonal gammopathy of undetermined significance: characterization and cross-linked fibrin ultrastructure. *Ann Hematol* 2010; 89: 833-834.
41. Lorand L, Velasco PT, Hill JM et al.: Intracranial hemorrhage in systemic lupus erythematosus associated with an autoantibody against factor XIII. *Thromb Haemost* 2002; 88: 919-923.

42. Ahmad F, Solymoss S, Poon MC et al.: Characterization of an acquired IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1996; 93: 700-703.
43. Henriksson P, Hedner U, Nilsson IM: Factor XIII(fibrin stabilizing factor) in Henoch-Schonlein's purpura. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 273-277.
44. Kamitsuji H, Tani K, Yasui M et al.: Activity of blood coagulation factor XIII as a prognostic indicator in patients with Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 519-523.
45. Lodemann PKH, Held T, Ivaskevicius V et al.: Acquired deficiency of coagulation factor XIII – possible evidence for a new link between coagulation and infection from a case. *Ann Hematol* 2013; 92: 427-429.
46. Lopaciuk S, Bykowska K, McDonagh JM et al.: Difference between type 1 autoimmune inhibitors of fibrin stabilization in two patients with severe hemorrhagic disorder. *J Clin Invest* 1978; 61: 1196-1203.
47. Miesbach WBM, von Auer CH, Scharrer I (eds.): Case report of a FXIII inhibitor in a 77-year-old patient. 34 Hemophilia Symposium. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2004.
48. Otis PT, Feinstein DI, Rapaport SI, Patch MJ: An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with isoniazid therapy: clinical and biochemical observations. *Blood* 1974; 44: 771-781.
49. Dorgalaleh A, Rashidpanah J: Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Reviews* 2016; 30: 461-475.
50. Nugent DJ: Prophylaxis in rare coagulation disorders – factor XIII deficiency. *Thromb Res* 2006; 118: S23-28.
51. Ichinose A, Asahina T, Kobayashi T: Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and perinatal management. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 541-549.
52. Sharief LAT, Kadir RA: Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013; 19: 349-357.
53. Zawilska K, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. *Hematologia* 2011; 2(4): 303-310.
54. Kerlin BA, Inbal A, Will A et al.: Recombinant factor XIII prophylaxis is safe and effective in young children with congenital factor XIII-A deficiency: international phase 3b trial results. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1601-1606.
55. Ribizzi G, Farinini D, Gentile R et al.: Factor XIII deficiency and head trauma: management and therapy. *Neurol Sci* 2015; 36(10): 1933-1934.
56. Ajzner E, Schlammadinger A, Kerenyi A: Severe bleeding complications caused by an autoantibody against the B subunit of plasma factor XIII: a novel form of acquired factor XIII deficiency. *Blood* 2009; 113: 723-725.
57. Fardella PCG, Gonzalez N, Cuneo M: An acquired inhibitor to factor XIII (case report). *Blood* 1999; 94: 95b.
58. Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST et al.: Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1991; 90: 639-645.

nadesłano: 9.07.2018

zaakceptowano do druku: 30.07.2018