

MOTNJE HEMOSTAZE PRI BOLNICI S PRIMARNO AL-AMILOIDOZO – PRIKAZ PRIMERA

HEMOSTATIC DISORDERS RELATED TO PRIMARY AL AMYLOIDOSIS – A CASE REPORT

Vlasta Petric,¹ Valerija Cvetko-Weiss²

¹ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Vrbnjakova 6, 9000 Murska Sobota

² Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Vrbnjakova 6, 9000 Murska Sobota

Izvleček

Izhodišča *Za primarno AL-amiloidozo je značilno odlaganje amiloida v tkivih, zaradi katerega pride do motenega delovanja organov. Pogosto jo spremljajo pridobljene motnje hemostaze zaradi povečane krhkosti žil, okvarjene funkcije trombocitov in pomanjkanja koagulacijskih faktorjev. Izboljšanje poteka bolezni s sicer slabim izidom dosežemo s kemoterapijo, s katero zmanjšamo klon plazmatk in nastajanje amiloida.*

Bolnik in metode *Prikazujemo primer 63-letne bolnice s povečano nagnjenostjo k spontanim krvavitvam, pri kateri smo odkrili primarno AL-amiloidozo. Imela je zavrtlo agregacijo trombocitov, pomanjkanje faktorja X, razen tega še prizadetost jeter, ledvic, vranice, perifernega živčevja in srca. Zaradi razširjenosti bolezni ni bila kandidatka za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Zdravili smo jo s kombinacijo melfalana in deksametazona štiri dni v enomesečnih presledkih. Po treh krogih se je zmanjšala le proteinurija. Nadaljnji potek bolezni ostaja zaradi nevarnosti krvavitev in okvare srca negotov.*

Zaključki *Pri obolelih za primarno AL-amiloidozo je pomembno opredeliti motnje hemostaze. Učinek kemoterapije je često počasen, krvavitve pa lahko medtem zapletejo potek bolezni.*

Ključne besede *AL-amiloidoza; motnje hemostaze; pomanjkanje koagulacijskega faktorja X; zdravljenje primarne amiloidoze*

Abstract

Background *Primary AL amyloidosis is characterized by tissue deposits of amyloid, leading to organ dysfunction. Acquired hemostatic abnormalities including increased fragility of blood vessels, platelet dysfunction and coagulation factor deficiencies are common. Improved outcome of disease with poor prognosis is shown after a chemotherapy-induced decrease in plasma cell clone and impaired amyloid deposition.*

Patient and methods *We report about a case of 63 year old women with spontaneous bleedings by who the primary AL amyloidosis was confirmed. She had impaired platelet aggregation, coagulation factor X deficiency, liver, kidney, spleen, peripheral nerves and heart involvement. Because of advanced stage of disease she was not a candidate for autologous stem cell transplantation. She received monthly courses of melphalan and dexamethasone. After three courses only the proteinuria decreased. Because of bleeding diathesis and heart involvement the outcome remains unpredictable.*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. Vlasta Petric, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Vrbnjakova 6, 9000 Murska Sobota

Conclusions *For patients with primary AL amyloidosis is important to identify hemostatic disorders. Effect of chemotherapy is often delayed and during that time bleedings may complicate the course of disease.*

Key words *AL amyloidosis; hemostatic dysfunction; coagulation factor X deficiency; treatment of primary amyloidosis*

Uvod

Amiloidoze so bolezni, za katere je značilno nenormalno zunajcelično odlaganje amiloidnih fibril. Pod vplivom genetskih dejavnikov ter lokalnih dejavnikov v tkivih pride zaradi okvarjene razgradnje predstopenj beljakovin do sprememb v zgradbi beljakovinskih molekul, ki povečajo nagnjenost k agregaciji in tvorbi netopnih polimerov.¹⁻³ Okvarjeno delovanje organov je posledica kopičenja amiloida v tkivih in neposrednega toksičnega učinka topnih oligomerov na celice.³ Amiloidoze razvrščamo glede na predstopenjsko beljakovino. Klinična slika je odvisna od tipa amiloidnih vlaken ter količine in razporeditve odlaganja. AL-amiloid nastane iz imunoglobulinskih lahkkih verig in se lahko odlaga v vseh organih, razen v možganih.³ AL-amiloidoza je primarna ali pa se pojavlja ob plazmocitomu. Pri primarni obliki bolezni lahko nastopijo motnje strjevanja krvi.⁴⁻⁶ Nastanejo predvsem zaradi krhkosti kapilarnih sten, okvare trombocitne funkcije in zvečanega odstranjevanja koagulacijskega faktorja X. Ta se veže na amiloidna vlakna v jetrih, vranici in žilnih stenah.^{6,7} Življenjsko ogrožujoče krvavitve so redke.^{4-6,8} Sicer je AL-amiloidoza bolezen s slabo napovedjo izida. Preživetje je odvisno predvsem od razširjenosti bolezni ob odkritju in prizadetosti srčne mišice.^{11, 12} Bolnike, ki niso kandidati za avtologno PKMC, zdravimo s kemoterapijo.

Prikaz primera

63-letni bolnici, so pred 16 leti operativno odstranili desni jetrni reženj zaradi hemangioendotelioma in žolčnik zaradi kamnov. Štiri mesece je čutila utrujenost in mravljinčenje v prstih rok. Opažala je spontane krvavitve iz nosu, dlesni in po koži. Ob pregledu v hematološki ambulanti je imela hematome po koži, blago povečani obušesni slinavki, tipljiva jetra 3 cm pod desnim rebrnim lokom znotraj medioklavikularne črte, hipotrofijo obeh tenarjev in obojestransko pozitiven Tinelov znak. V laboratorijskih izvidih so izstopali pospešena sedimentacija eritrocitov (47 mm/uro), levkocitoza ($11,0 \times 10^9/l$), hipoalbuminemija (34,9 g/l), hipogamaglobulinemija (4,3 g/l), proteinurija (3,62 g v 24 urah), očistek kreatinina (2,0 ml/s), zvečane serumske koncentracije aspartat aminotransferaze (0,67 ukat/l), gama-glutamilttransferaze (4,19 ukat/l), alkalne fosfataze (3,98 ukat/l) in beta 2 mikroglobulina (2,79 mg/l), podaljšani protrombinski čas (PČ: 0,32), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ: 60 s), zapiralni čas z ADP (168 s) in motena agregacija trombocitov z običajnimi agonisti. Z ultrazvokom smo ugotovili stanje po desnostranski hepatektomiji brez ponovitve hemangioendotelioma, povečana levi jetrni reženj in vranico (150x60 mm). V serumu je bila zvišana koncentracija prostih monoklonskih lahkkih verig lambda (97,90 mg/l). Te so bile prisotne tudi v urinu. Z rent-

genskim slikanjem okostja nismo odkrili za plazmocitom značilnih sprememb. V histološkem vzorcu kostnega mozga je bilo 5 % zrelih in tudi posameznih atipičnih plazmatk. Z določanjem posameznih faktorjev koagulacije smo ugotovili izključno pomanjkanje faktorja X (9 % aktivnosti normalne plazme). Prisotnost cirkulirajočih protiteles proti faktorju X smo posredno izključili s testiranjem koagulacije v mešanici bolničine plazme in plazme zdrave osebe v razmerju 1:1. Tako po 15- kot 120-minutni inkubaciji sta ostala PČ in APTČ v mešanici v mejah normale. Posumili smo na zvečano odstranjevanje faktorja X ob primarni AL-amiloidozi. Diagnozo amiloidoze smo potrdili s histološko preiskavo trebušnega podkožnega maščevja. Ocenili smo delovanje srca. Ultrazvočno so bile velikosti srčnih votlin in iztisni delež v mejah normale, stene srca pa so bile zadebeljene. Debelina medprekatnega pretina je bila 15 mm. Zvečana serumska koncentracija N-končnega natriuretičnega peptida B (N-T proBNP:1154 ng/l) je prav tako potrdila prizadetost srca. Bolnico smo začeli zdraviti z melfalanom 10 mg/m² telesne površine in deksametazonom 40 mg/dan štiri dni zapored enkrat mesečno. Po treh krogih zdravljenja ni prišlo do pomembnega skrajšanja PČ(0,32) in APTČ(54 s), preostala aktivnost faktorja X je ostala 8 %, koncentraciji gama-glutamilttransferaze GT (5,00 ukat/l) in alkalne fosfataze (4,78ukat/l) sta se zvečali, manjša pa je proteinurija (1,8 g v 24 urah). Ponavljajo se spontane krvavitve iz dlesni in po koži. Nadajevali bomo z začetnim zdravljenjem in sproti spremljali klinične znake ter laboratorijske kazalce, vključno s koncentracijo prostih lahkkih verig, ki omogoča natančnejšo oceno hematološkega odgovora.

Razpravljanje

Namen našega prispevka je prikazati povečano nagnjenost h krvavitvam kot možni vodilni klinični znak primarne AL-amiloidoze in obravnavati možnosti zdravljenja.

Pri AL-amiloidozi klon plazmatk tvori monoklonske imunoglobulinske lahke verige. Enako velja za plazmocitom, kjer pa monoklonske lahke verige neposredno okvarjajo posamezne organe in iz njih ne nastajajo amiloidna vlakna. S patofiziološkega vidika sta obe bolezni dva konca iste bolezni. Pri vsakem bolniku z diseminiranim plazmocitomom je potrebno pomisliti na AL-amiloidozo in pri vsakem bolniku z amiloidozo iskati imunoproliferativno bolezen.¹ V našem primeru ni bilo diagnostičnih meril za plazmocitom. V iskanje primarne amiloidoze so nas poleg proteinurije in zvišane serumske koncentracije prostih lahkkih verig lambda usmerili še klinična slika utesnitve medianega živca v zapestnem prehodu, povečana jetra in vranica. AL amiloid se najpogosteje kopiči v ledvicah in srcu, a tudi v jetrih, vranici, prebavni cevi, žilnih stenah, sklepah, mišicah, koži,

periferne živčevju, dihalih, žlezah z notranjim izločanjem. Utesnitev medianega živca je posledica odlaganja amiloida v vezivnem tkivu zapestnega prehoda. Prizadetost treh in več organov na začetku bolezni, kar kaže tudi naš primer, opisujejo pri 39 % bolnikov s primarno amiloidozo.³ Diagnozo smo potrdili s histološko preiskavo podkožnega maščevja. Biopsija rektalne sluznice sicer omogoča večji odstotek pozitivnih ugotovitev amiloida, a je bil zaradi motenj strjevanja krvi odvzem vzorca trebušnega podkožnega maščevja za našo bolnico varnejši. Povečana nagnjenost h krvavitvam je bila neposredni razlog, da je bolnica prišla na pregled v hematološko ambulanto. Imela je podaljšan zapiralni čas, PČ in APTČ. Zvečane koncentracije serumskih označevalcev hepatobiliarne bolezni, hipoalbuminemija ter hipogamaglobulinemija so bile v prid domnevi, da je motnja strjevanja krvi posledica zmanjšane tvorbe koagulacijskih faktorjev zaradi zavrte sintetske sposobnosti jeter. Vendar smo ugotovili izključno pomanjkanje koagulacijskega faktorja X. Pri AL amiloidozi se motnje hemostaze pojavljajo pri 45 % do 51 % bolnikov.^{4,5} Kopičenje amiloida zveča krhkost kapilar in zavira vazokonstrikcijo. Zavrto agregacijo trombocitov, ki je bila prisotna tudi pri naši bolnici, opisujejo v 71 % primerov.⁶ Zaradi vezave na amiloidna vlakna v jetrih, vranici in žilnih stenah pride do povečanega odstranjevanja koagulacijskih faktorjev. Pomanjkanje faktorja X se pojavlja pri 8 % do 30 % bolnikov, faktorjev II, V, VII, VIII, IX, XI pa redkeje.^{5,6,8} Na moteno strjevanje krvi vplivata še okrnjena funkcija faktorja X in hiperfibrinoliza. Nenormalni so lahko vsi testi hemostaze, a le podaljšan PČ ima klinično napovedno vrednost za pojav krvavitve.^{5,6} Spontane krvavitve nastopijo pri 15 % do 44 % bolnikov s primarno amiloidozo, najpogosteje v koži, podkožju, prebavni cevi in sečilih. Resnejše krvavitve so praviloma pri aktivnosti faktorja X pod 25 %, a so redko vzrok smrti.^{4-6,8} Po uporabi faktorjev protrombinskega kompleksa ali sveže zmrznjene plazme pride zaradi narave bolezenskega dogajanja le do kratkotrajnega izboljšanja.^{6,9} Pomembno povečanje aktivnosti faktorja X so dosegli s splenektomijo, saj so tako odstranili razmeroma veliko količino amiloida.⁶ Za preoperativno pripravo bolnika za splenektomijo in tudi pri pojavu življenjsko ogrožujočih krvavitvev priporočajo uporabo rekombinantnega faktorja VIIa.^{6,10} Čeprav je imela naša bolnica zelo nizko aktivnost faktorja X, zaenkrat ni prišlo do resnejših krvavitvev. Neugodna je prizadetost srca, ki smo jo ugotovili z ultrazvočno preiskavo in zvečano koncentracijo N-T pro BNP. Povprečno preživetje bolnikov s primarno amiloidozo je manj kot 18 mesecev.¹¹ Odpoved srca je poleg starosti bolnika in ledvične odpovedi najslabši napovedni dejavnik in najpogostejši vzrok smrti.^{11,12} Serumski NT pro BNP je občutljiv pokazatelj okvare srca pri amiloidozi in ima tudi napovedni pomen.^{12,13} Poglavitni cilj zdravljenja primarne amiloidoze je zmanjšati klon plazmatk in ustaviti nastajanje amiloida. Pri mlajših bolnikih brez prizadetosti srca je uspešno zdravljenje z visokimi odmerki melfalana in avtologno PKMC, po katerem pride tudi do porasta ali normalizacije faktorja X.⁸ Pri

izbiri zdravljenja pa je ključnega pomena še število prizadetih organov. Opisujejo namreč znatno nižje preživetje po avtologni PKMC pri bolnikih, ki imajo prizadeta več kot dva organa.¹⁴ Tiste, ki niso kandidati za presaditev – takšen je tudi primer naše bolnice – zdravimo s kemoterapijo. Z zaviranjem nastajanja amiloida se izboljša delovanje obolelih organov. Po izsledkih zadnjih raziskav omogoča zdravljenje z deksametazonom 40 mg in melfalanom 10 mg/m² štiri dni zapored enkrat mesečno skoraj enak hematološki odgovor kot zdravljenje z visokimi odmerki melfalana ter PKMC (68 % oz. 66 %), a pomembno daljše povprečno preživetje (56,9 mesecev oz. 22,2 meseca).¹⁶ Nekateri avtorji so dosegli odgovor v povprečju po 4,5 mesecih, drugi so ponavljali tudi 12 do 25 krogov zdravljenja.^{15,16}

V našem primeru je verjetno še prezgodaj ocenjevati odgovor na zdravljenje. Pojav resnejših krvavitvev in popuščanje srca lahko dodatno zaplete potek bolezni, zato ta ostaja negotov. Splenektomija bi pomenila za našo bolnico poseg z visokim tveganjem.

Zaključki

Pri bolnikih s primarno AL-amiloidozo je potrebno opredeliti morebitne motnje hemostaze. Zaradi narave bolezenskega dogajanja je učinek kemoterapije počasen in čas do odgovora na zdravljenje razmeroma dolg. Medtem nastale krvavitve lahko dodatno zapletejo potek bolezni.

Literatura

- Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2005; 12: 1–4.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–95.
- Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249: 1322–4.
- Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110: 454–60.
- Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stockschlaeder M, Scharf RE. Amyloidosis et bleeding: pathophysiology, diagnosis and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 947–55.
- Furie B, Greene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis in vivo studies of metabolic fate of factor X. *N Engl J Med* 1977; 297: 81–5.
- Choufani EB, Sachorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: Incidence, bleeding manifestations, and response to high dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885–7.
- Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005; 1261–5.
- Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid-associated factor X deficiency. *Br J Haematol* 2001; 112: 1074–5.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long term survival in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999; 93: 1062–6.
- Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440–5.

13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881-7.
14. Raymond L, Comenco, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276-82.
15. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL(primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-8.
16. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-93.

Prispelo 2008-02-26, sprejeto 2002-03-06