

以获得性因子X缺乏起病的原发性轻链型淀粉样变一例报告并文献复习

魏冲 冯俊 朱铁楠

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:朱铁楠,Email:zhutn@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.012

Primary light chain amyloidosis onset with acquired FX deficiency: a case report and literature review

Wei Chong, Feng Jun, Zhu Tianan

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Tianan, Email: zhutn@pumch.cn

原发性轻链型淀粉样变(pAL)是一种克隆性浆细胞病,其特征是一种由具有反向 β 折叠结构的单克隆免疫球蛋白轻链沉积于器官和组织内,并造成相应器官、组织功能异常^[1]。该病表现为多系统受累,其中肾脏、心脏、肝脏和周围神经是最为常见的受累器官,15%~41%的轻链型淀粉样变(AL)患者存在出血表现^[2-3]。本文报道1例以出血表现起病的AL淀粉样变伴获得性凝血因子X(FX)缺乏症的病例并进行文献复习。

病例资料

患者,男,68岁,于2017年11月无诱因反复出现肩关节、膝关节、踝关节肿痛伴皮肤大面积瘀斑,休息后可好转,未重视。2018年6月无诱因出现右髌关节疼痛及活动受限而就诊于我院,血常规:WBC $3.39 \times 10^9/L$,HGB 92 g/L,PLT $426 \times 10^9/L$;凝血:凝血酶原时间(PT)47.5 s(参考值10.4~12.6 s),纤维蛋白原4.18 g/L(参考值1.80~3.50 g/L),活化部分凝血活酶时间(APTT)63.1 s(参考值23.3~32.5 s),凝血酶时间(TT)16 s(参考值14~21 s)。腹盆CT平扫右侧髂腰肌巨大血肿(图1)。因患者凝血指标明显延长,行1:1正浆纠正试验:PT及APTT即刻和2 h均可完全纠正。凝血因子II、V、VII、VIII、IX活性均正常,FX活性仅为2%。凝血因子抑制物阴性。诊断考虑为获得性FX缺乏。为明确病因,筛查血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳(-);血游离轻链: κ 102 mg/L, λ 21 mg/L, κ/λ 4.09(参考值0.26~1.65);尿免疫固定电泳:轻链 κ 阳性;ANA、抗ENA抗体、ANCA(-);CMV-DNA、EBV-DNA、感染四项、肿瘤标志物均阴性。

输注凝血酶原复合物(PCC)1 800 U前后检测PT、APTT及FX活性,显示PCC替代治疗效果极差(表1)。于输注PCC 1 800 U后1 h内完成腹壁脂肪、舌体、齿龈活



图1 患者腹盆CT示髂腰肌部位巨大血肿

检及骨髓穿刺+活检。骨髓涂片:浆细胞比例9.5%。骨髓活检:可见散在浆细胞浸润,约占造血组织10%,局部见粉染物沉积及小血管壁增厚,刚果红染色(+);免疫组化:CD38(散在+),CD138(散在+),CD20(散在+)。最终明确诊断:①pAL(轻链 κ 型);②获得性FX缺乏。受累脏器评估:①心脏:本例患者心肌酶阴性、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)112 ng/L。心电图大致正常,未见肢体导联低电压表现。心脏超声未见室壁增厚及舒张功能障碍。因患者右髌关节呈被动屈曲体位,无法配合心脏MRI检查,无心脏受累依据。②肾脏:患者尿常规:蛋白1 g/L,24 h尿蛋白1.89 g,提示存在肾脏受累。③肝脏:患者查体发现肝脏明显增大(肋缘下5横指),质硬,ALP 233 U/L,腹部CT亦提示肝大。受累脏器主要为肝脏、肾脏。2004及2012梅奥分期均为1期。

入院后患者HGB由92 g/L逐步下降至65 g/L,考虑仍存在髂腰肌血肿部位活动性出血。予PCC 30 U/kg 每12 h 1次及血浆400 ml 每日1次替代治疗,右髌部疼痛好转,HGB逐步回升。原发病治疗:BCD方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞

表1 输注凝血酶原复合物1 800 U前后患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)及凝血因子X(FX)活性

检测时间	PT(s)	APTT(s)	FX活性(%)
输注前	57.0	71.8	1.9
输注后即刻	31.0	58.4	5.3
输注后1 h	30.6	58.2	5.4
输注后4 h	31.0	57.4	5.2
输注后8 h	37.0	63.5	3.4
参考值	10.4~12.6	23.3~32.5	80.0~120.0

米松)化疗2个疗程,后换用MD(美法仑+地塞米松)方案治疗4个疗程。化疗后查血、尿免疫固定电泳(-)、血清游离轻链比值正常,血液学疗效评估CR;血碱性磷酸酶(ALP)217 U/L,24 h尿蛋白降至0.37 g,评估肝脏稳定、肾脏获得器官学缓解。治疗半年后复查PT 41.2 s,APTT 51 s,FX活性1.7%。随访至2019年9月,患者应用MD方案治疗中(共10个疗程),复查PT 34 s,APTT 66 s,FX活性4.1%,未再发生关节血肿及其他出血事件。

讨论及文献复习

本例患者以反复自发关节腔血肿、肌肉血肿起病,检查发现FX活性明显降低,尿免疫固定电泳及游离轻链证实存在M蛋白,骨髓浆细胞比例升高,骨髓活检刚果红染色阳性,最终确诊为pAL。

AL淀粉样变患者的临床出血倾向由多种因素共同作用导致。其中,淀粉样物质在血管壁的沉积,导致血管壁的脆性增加,是淀粉样变者出血表现的首要原因^[4]。患者临床主要表现为一期凝血障碍,如自发或咳嗽、呕吐后的眶周瘀斑,颈部及其他易摩擦部位的皮肤瘀斑等。凝血功能异常亦为AL淀粉样变者出血表现的重要原因。在一项纳入337例AL淀粉样变性患者的回顾性研究中,51%的患者存在凝血检查的异常,包括TT延长(32%)、PT延长(24%)和APTT延长(14%)^[3]。导致PT、APTT延长最常见的原因因为FX缺乏。AL淀粉样变者中获得性FX缺乏的发生率为7%~14%^[3,5-6]。此外,也有获得性凝血因子V、VII、IX、XII缺乏的报道^[7-9]。

早在40余年前,就已有AL淀粉样变导致获得性FX缺乏的病例报道^[10],并发现对于此类患者,即使大量输注含FX的新鲜冰冻血浆或PCC也只能极其短暂及有限地提高FX活性^[11]。Furie等^[12]用¹³¹I标记的FX注入AL淀粉样变者体内,发现FX迅速从血液循环中消失,半衰期仅30 s。24 h内尿液中的排出量也仅为12.6%。全身体表放射性检测发现¹³¹I的放射性遍布全身,肝、脾区存在浓聚。进一步研究发现,从AL淀粉样变者脾脏分离出淀粉样物质可在体外与FX结合^[13]。目前普遍认为,AL淀粉样变者FX缺乏的发病机制为:凝血因子与淀粉样纤维结合,快速从血浆中

清除,大量沉积于网状内皮系统(如脾脏)。

获得性FX缺乏的患者多表现为皮肤、黏膜出血,也表现为肌肉血肿、血尿、消化道出血等。出血的风险及严重程度与FX活性的相关性暂无定论。Thompson等^[14]回顾性分析了60例AL淀粉样变导致获得性FX缺乏患者手术/有创操作的出血相关并发症,发现基线FX水平并不能预测出血风险及并发症的发生。本中心13例AL淀粉样变合并获得性FX缺乏患者的FX活性与临床出血的严重程度存在相关性^[9]。此外,获得性X因子缺乏并非只见于梅奥分期晚期的患者,该研究13例患者中2004梅奥分期各期的患者比例相当^[9]。本例患者同样合并有肝脏、肾脏受累,2004及2012梅奥分期均为1期。

因FX参与凝血途径的共同通路,故可导致PT、APTT同时延长。如行1:1正浆纠正试验,PT和APTT通常即刻及2 h均可完全纠正。由于AL淀粉样变导致获得性FX缺乏的发病机制为患者体内的淀粉样物质与FX结合沉积于组织,并非抑制物效应,故抑制物筛查为阴性。

AL淀粉样变并发获得性FX缺乏的治疗包括急性出血的替代治疗和原发病的治疗。替代治疗包括输注新鲜冰冻血浆、PCC及重组人凝血因子VIIa。输注血浆及PCC可使患者凝血指标及FX活性得到一过性改善,但改善并不明显,且很快恢复到输注前水平。此外,大量输注血浆会加重患者的容量负荷,反复输注PCC有可能增加血栓风险。对于该疾病的患者,普通替代治疗的效果及获益十分有限。围术期及急性出血期输注重组人凝血因子VIIa在部分个案报道中取得良好止血效果^[15-16]。急性出血期的替代治疗只是暂时性的,患者最终需通过原发病的治疗才有可能获得疾病缓解。AL型淀粉样变的理想治疗目标是获得器官缓解,但现有的治疗都只是靶向于克隆性浆细胞,降低单克隆免疫球蛋白水平,并最终通过人体自我清除机制获得器官缓解。器官缓解往往发生在获得血液学缓解3~12个月后^[17-19]。对于主要表现为获得性FX缺乏的AL淀粉样变患者,无明确的器官缓解判定标准,临床出血倾向、凝血指标及FX活性均可作为判断依据。在本中心以往的一项回顾性分析中,7例AL淀粉样变合并FX缺乏的患者接受了以硼替佐米为基础的化疗并进行血液学疗效评估,其中5例获得非常好的部分缓解(VGPR)及以上疗效,4例患者FX活性提高(中位升高水平为12.9%)^[9]。Cordes等^[20]的研究中,27例AL淀粉样变合并FX缺乏的患者自体造血干细胞移植后FX水平均有升高(中位升高水平为32%),46.2%的患者FX活性恢复正常。本例患者应用BCD及MD方案治疗后血液学疗效获得CR,治疗1年后复查PT、APTT及FX活性部分改善,未再发生出血事件。凝血指标及FX活性可否进一步改善,有待后续随访评估。

参考文献

- [1] Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of

- Amyloidosis (ISA) nomenclature committee [J]. *Amyloid*, 2018, 25(4): 215-219. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
- [2] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases [J]. *Semin Hematol*, 1995, 32(1):45-59.
- [3] Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110 (2): 454- 460. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02183.x.
- [4] Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47 (6): 947- 955. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.036.
- [5] Choufani EB, Sanchorawala 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 [J]. *Blood*, 2001, 97 (6): 1885- 1887. DOI: 10.1182/blood.v97.6.1885.
- [6] Patel G, Hari P, Szabo A, et al. Acquired factor X deficiency in light- chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2019, 12 (1): 10-14. DOI: 10.1016/j.hemonc.2018.05.002.
- [7] McPherson RA, Onstad JW, Ugoretz RJ, et al. Coagulopathy in amyloidosis: Combined deficiency of factors IX and X [J]. *Am J Hematol*, 1977, 3: 225-35. DOI: 10.1002/ajh.2830030303.
- [8] Emori Y, Sakugawa M, Niiya K, et al. Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2002, 13 (6): 555-559. DOI: 10.1097/00001721-200209000-00011.
- [9] Xia Wu, Hui-Lei Miao, Tie-Nan Zhu, et al. Bortezomib-based treatment can improve factor X activity in immunoglobulin light-chain amyloidosis with factor X deficiency [J]. *Amyloid*, 2019, 26(4): 255-256. DOI: 10.1080/13506129.2019.1663815.
- [10] Girmann G, Wilker D, Stadie H, et al. Acquired isolated factor X deficiency associated with systemic amyloidosis. Case report and review of the literature [J]. *Klin Wochenschr*, 1980, 58(17): 859-862. DOI: 10.1007/BF01476996.
- [11] Duncan EM, Cole J, Clarkson AR, et al. Poor recovery and short survival of infused factor X in a case of acquired factor X deficiency and amyloidosis [J]. *Thromb Haemost*, 1999, 82 (10): 1375-1376. DOI: 10.1055/s-0037-1614403.
- [12] Furie B, Greene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis in vivo studies of the metabolic fate of factor X [J]. *N Engl J Med*, 1977, 297(2): 81-85. DOI: 10.1056/NEJM197707142970203.
- [13] Furie B, Voo L, McAdam KP, et al. Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 1981, 304 (14): 827-830. DOI: 10.1056/NEJM198104023041407.
- [14] Thompson CA, Kyle R, Gertz M, et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: a study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3): 171-173. DOI: 10.1002/ajh.21603.
- [15] Takabe K, Holman PR, Herbst KD, et al. Successful perioperative management of factor X deficiency associated with primary amyloidosis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(3): 358-362. DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.014.
- [16] Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid-associated factor X deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2001, 112 (4): 1074- 1075. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02667.x.
- [17] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4541-4549. DOI: 10.1200/jco.2011.37.7614.
- [18] Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 988-992. DOI: 10.3324/haematol.2012.079210.
- [19] Girnius S, Seldin DC, Cibeira MT, et al. New hematologic response criteria predict survival in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (21): 2749- 2750. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7736.
- [20] Cordes S, Gertz MA, Buadi FK, et al. Autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis with factor X deficiency [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27 (1): 101-108. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000367.

(收稿日期:2019-12-12)

(本文编辑:徐茂强)