

A KORÁNYI SÁNDOR TÁRSASÁG TUDOMÁNYOS ÜLÉSEI

XVII.

THROMBOEMBOLIÁK ÉS HAEMORRHAGIÁS
DIATHESISEK

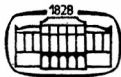
Szerkesztette:

SCHULER DEZSŐ
GÖRGÉNYI ÁKOS

PTE OEC KÖNYVTÁRA



00023855



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST 1983

VÉRALVADÁSI ZAVAROK AMYLOIDOSISBAN

Kézikönyvekben és tankönyvekben olvasható adatok szerint az amyloidosis vérzékenységgel jár és ezért biopsia végzése ebben a kórfolyamatban veszélyes (25, 26, 30, 35). Mi a kongo-próbát 1967-ben elhagytuk és azóta a haemostasis szoros ellenőrzése mellett biopsiás anyagon igazoltuk az amyloidosist.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

1967. augusztus és 1977. június között 16 amyloidosisban szenvedő beteget figyeltünk meg. Betegeink fontosabb adatait táblázatban összegeztük (1. táblázat). A kilenc férfi és hét nőbeteg átlagos életkora 57,3 év. Háromnak primer, 13-nak szekunder amyloidosisa volt. A szekunder amyloidosis öt esetben tuberculosissal, három-három esetben bronchiectasiával, ill. rheumatoid arthritis, egy-egy alkalommal pedig pyelonephritis chronica és psoriasis következtében alakult ki. Nephrotikus szindróma jellegzetes tünetei mindegyik betegünkön megtalálhatók voltak. Betegeink felében alakult ki uraemia. A diagnózist, egy kivétellel, kórszöveti vizsgálat erősítette meg. Hat esetben a vese, egy esetben a máj és a csontvelő immunhistológiai vizsgálatát is elvégeztük. Egy betegünknek masszív gyomorvérzése volt, egynek perirenalis haematómája támadt Syncumar-kezelés közben. Egy esetben figyeltünk meg végtag-thrombosist, egy esetben pedig sectio alkalmával fedeztünk fel vese-vena thrombosist.

Vizsgálómódszereink a következők voltak:

1. Capillaris próbák

- a) LANDIS (22)
- b) GÖTHLIN (11)
- c) RUMPEL—LEEDE (23)
- d) BORBÉLY (2).

2. Thrombelastographia. HARTERT (13) szerint. A TEG három paraméterét értékeltük: az r-időt, a k-időt és a thrombus maximális elasticitását ($m\epsilon$), amit a maximális amplitúdóból számítottunk ki.

3. Coagulogramm. A GERENDÁS (10) által ajánlott 12 tesztet használtuk, de ezek közül többet az eredetitől eltérő módon határoztunk meg. Így a prothrombin felhasználást a serum négyórás inkubációja után vizsgáltuk, a thrombocyta számot

1. TÁBLÁZAT

Amyloidosisos betegek fontosabb klinikai adatai (1967—77)

| | |
|-------------------------------------|--------------------|
| <i>Betegek száma</i> | 16 |
| <i>Neme</i> | |
| Férfi | 9 |
| Nő | 7 |
| <i>Kora</i> | 34—70 év (57,3) |
| <i>Alaphettség</i> | |
| Primer amyloidosis | 3 |
| Szekunder amyloidosis | 13 |
| Tuberculosis | 5 |
| Bronchiectasia | 3 |
| Rheumatoid arthritis | 3 |
| Pyelonephritis chronica | 1 |
| Psoriasis | 1 |
| <i>Nephrotikus syndroma</i> | 16 |
| <i>Uraemia</i> | 8 |
| <i>Diagnózt biztosító vizsgálat</i> | |
| Kongo-próba | 1 |
| Rectumbiopsia | 4 |
| Rectum- + vese-biopsia | 1 |
| Rectum- + gyomor-biopsia | 1 |
| Vese-biopsia | 2 |
| Vese- + gyomor-biopsia | 3 |
| Vese-, máj- + csontvelő-biopsia | 1 |
| Sectio | 3 |
| <i>Vérzés/Thrombosis</i> | |
| Haematemesis et melaena | 1 |
| Perirenalis haematoma (Syncumar) | 1 |
| Végtag thrombosis | 1 |
| Vese-vena thrombosis | 1 |

fáziskontrasztmikroszkóppal, direkt számolással állapítottuk meg (8), a fibrinolytikus aktivitás meghatározására az euglobulin-lysis idő mérésének módszerét alkalmaztuk (18). Az ábrázolási módot megtartottuk. A körön belüli értékek hypercoagulabilitást, a körön kívüliek hypocoagulabilitást jelentenek. A kör eltorzulását olyan értékek okozzák, melyek a normális értékek szélső határain kívül esnek.

4. Parciális thromboplastin idő, PROCTOR és RAPAPORT módszerével (33).

5. Thrombocyta-funkciós vizsgálatok

a) thrombocyta-aggregáció ADP hatására (39)

b) thrombocyta 3-as faktor felszabadítás, HARDISTY és HUTTON szerint (12).

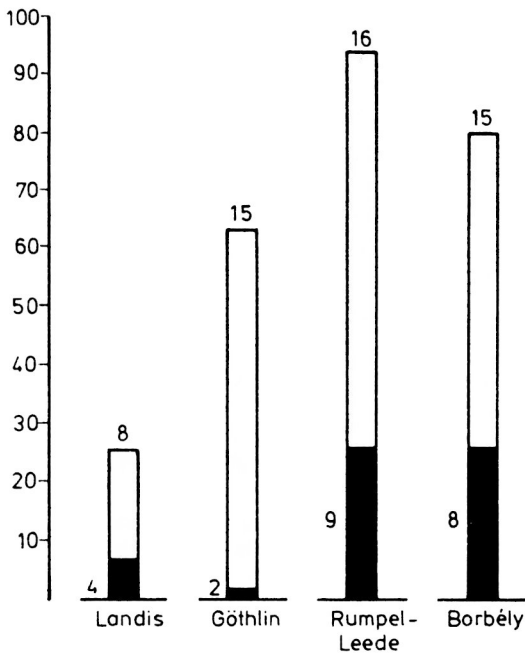
A tizenhat beteg összesen 260 capillaris próbát, 116 coagulogrammot és TEG-et készítettünk. A PTI-t 12 beteg 97, a thrombocyta-funkciókat ugyancsak 12 beteg 50 alkalommal határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

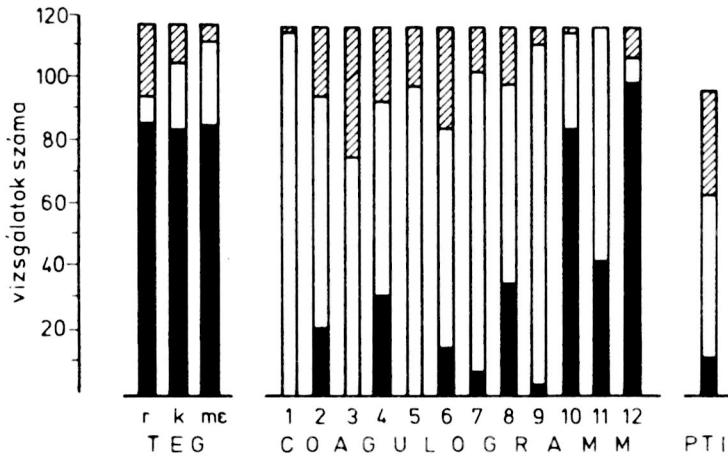
A capillaris próbák összesített eredménye az 1. ábrán látható. Az egyes módszerek közül a Rumpel—Leede- és a Borbély-próba betegeink felében jelezte a capillaris-permeabilitás növekedését, a másik két vizsgálat kevésbé volt érzékeny.

Az ismételt coagulatio vizsgálatok eredményeit oszlopdigrammokon tüntetjük fel (2. ábra). Az oszlopok fekete része a thrombotikus, a fehér a normális, míg a vonalazott rész a haemorrhagiás irányú eltéréseket mutatja. Látható, hogy a TEG három értékelt paramétere a vizsgálatok nagy többségében hypercoagulabilitásra utalt. Ennél is több alkalommal csökkent a plasma fibrinolytikus aktivitása. A fibrinogen szint a vizsgálatok több mint 70%-ában emelkedett. Gyakori volt a labilis fibrinogen felszaporodása. A haemorrhagiás jellegű eltérések közül a prothrombin idő, a thrombin idő és a parciális thromboplastin idő megnyúlása volt a leggyakoribb.

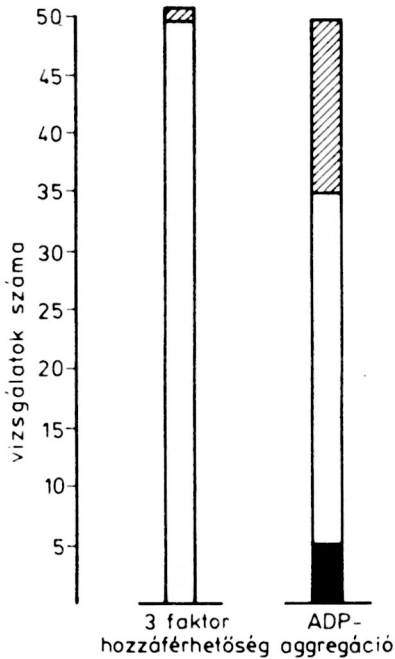
A vizsgált thrombocyta-funkciós tesztek közül az ADP hatására bekövetkező thrombocyta aggregációt a vizsgálatok 29%-ában csökkentnek találtuk (3. ábra). Ez az eltérés csaknem kivétel nélkül uraemiás betegeinken jelentkezett.



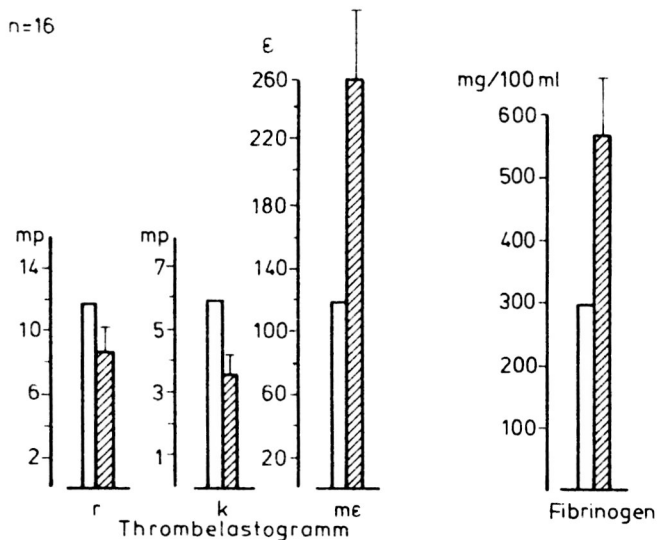
1. ábra. A capillaris próbák eredménye amyloidosisban. A fehér oszlopok a pozitív vizsgálatok számát jelzik. Az oszlopok felett levő számok azt mutatják, hogy az egyes vizsgálatokat hány betegen végeztük el, a fekete oszlopok melletti számok pedig azt, hogy a pozitív vizsgálatok hány beteg között oszlottak meg



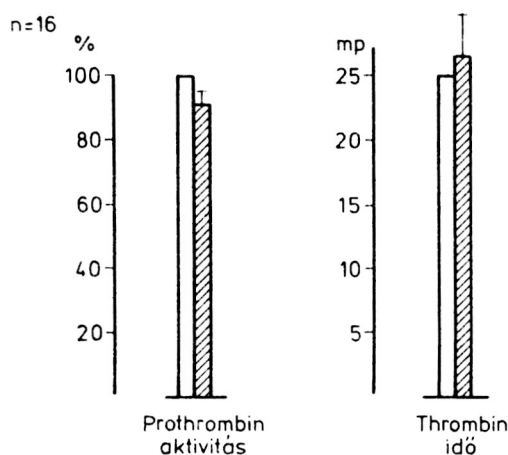
2. ábra. Tizenhat amyloidosisban szenvedő beteg coagulációs vizsgálatainak eredménye. Az oszlopok fekete része a thrombotikus, a fehér a normális, a vonalkázott rész a haemorrhagiás irányú eltéréseket mutatja. A coagulogram egyes tesztjeit Gerendás szerint számoztuk



3. ábra. A thrombocyta-funkciók alakulása amyloidosisban

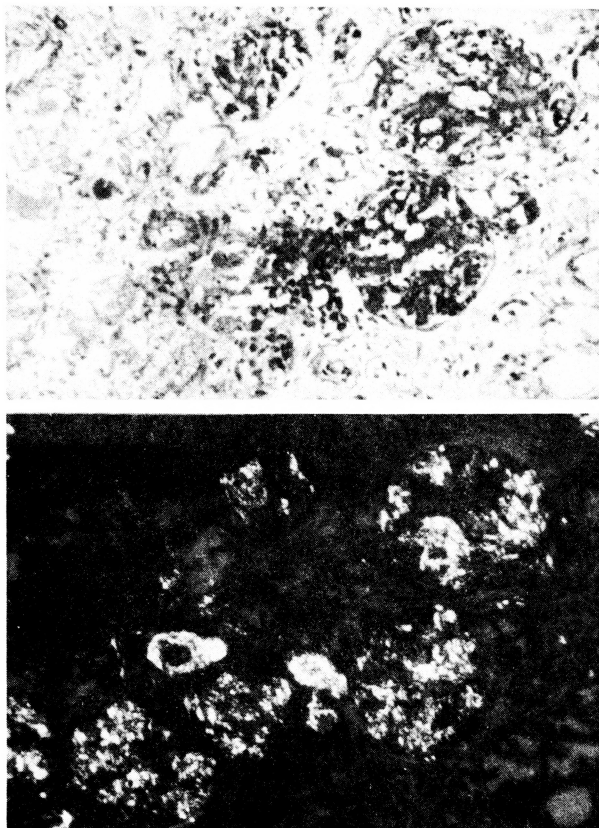


4. ábra. A TEG és a plasma fibrinogen-szint átlagértékei 16 amyloidosisos betegen. A fehér oszlopok a normális értéket jelzik



5. ábra. A prothrombin aktivitás és a thrombin idő átlagértékei 16 amyloidosisos betegen

A 16 beteg első vizsgálatakor nyert, a normális értékektől szignifikáns módon eltérő coagulációs adatokat a 4. és az 5. ábrán tüntettük fel. A thrombelastogramm r-, és k-ideje rövidült, a maximális elaszticitás pedig jelentősen fokozódott. A plasma fibrinogen szintje a normális kétszeresére nőtt. Ugyanakkor a protrombin

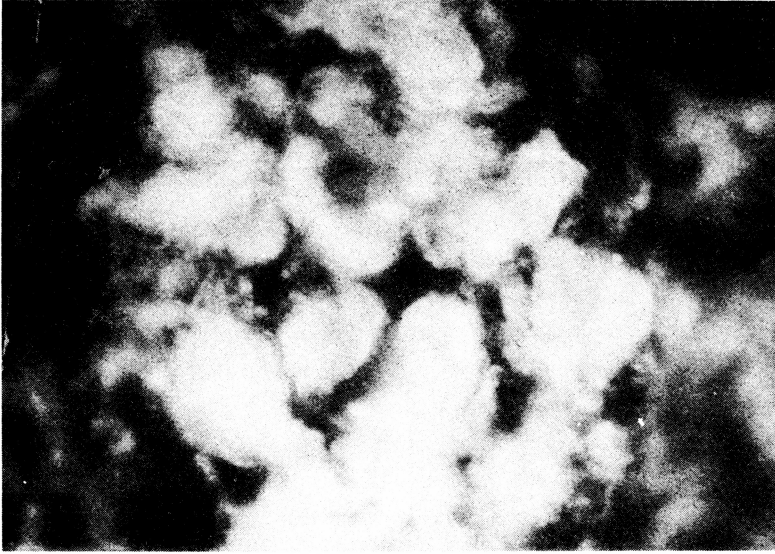


6. ábra. T. I. 38 éves férfi. Vese-biopsia paraffin metszet, haematoxilin-kongovörös festés, $\times 100$. Fent: fénymikroszkópos kép. Lent: ugyanazon látótér keresztezett polarizátorok között. A glomerulusokban és az arteriolákban kongovörössel intenzíven festődő, keresztezett polarizátorok között erősen kettőtörő amyloid-depozitumok

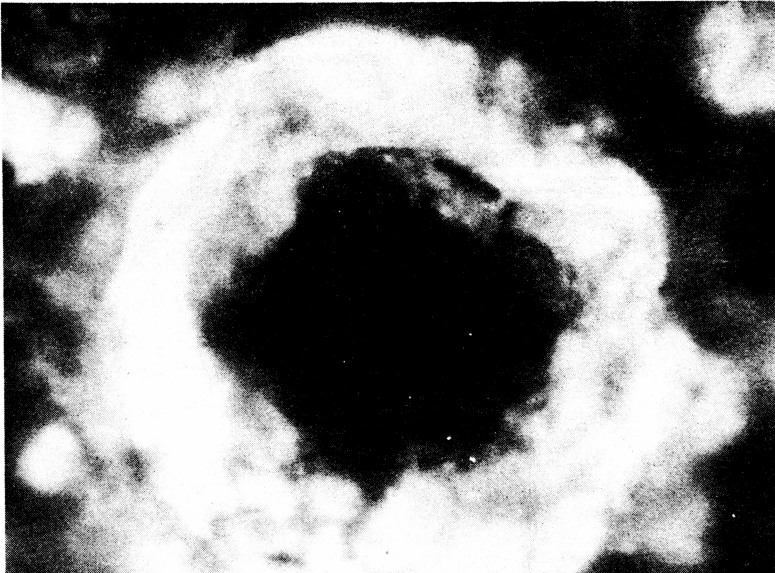
aktivitás szignifikánsan csökkent és a thrombin idő jelentősen meghosszabbodott a normális kontrollhoz képest.

Az alvadáseltérések alapján felmerült krónikus intravascularis coagulatio lehetőségét két betegünk biopsiás mintáinak szövettani képeivel kívánjuk demonstrálni.

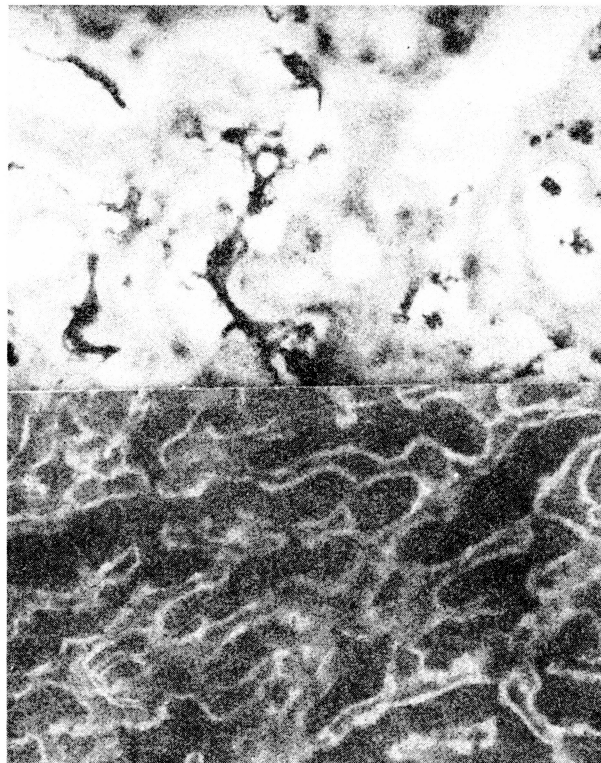
I. eset: T. I. 38 éves férfi. g: Rheumatoid arthritis talaján kifejlődött szekunder amyloidosis. A vese-biopsiás metszet kongovörössel festett fény- és polarisációs mikroszkópos felvételén jól megfigyelhető a jellegzetes kettős törést mutató amyloid-lerakódás (6. ábra). Immunfluorescens vizsgálattal az amyloidnak megfelelően a glomerulusok mesangiumában durva granularis IgG-depositio



7. ábra. T. I. Vese-biopsia, immunfluorescens vizsgálat. IgG-ellenes serummal a glomerulus mesangiumában durva granularis depositio látszik ($\times 550$)



8. ábra. T. I. Vese-biopsia, immunfluorescens vizsgálat. Antihuman fibrinogen serummal a vese-arteriola falában tömeges fibrin-kiválás figyelhető meg ($\times 550$)



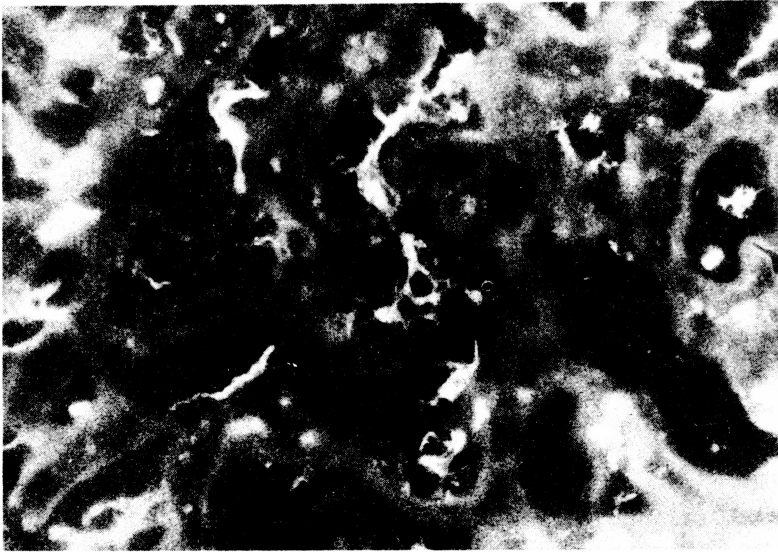
9. ábra. H. I. 67 éves nő. Dg: Primer amyloidosis. Máj-biopsia, paraffin metszet, K-permanganat-tripsin emésztés, kongovörös festés, $\times 250$. Fent: fénymikroszkópos felvételen főként a sinusok falára lokalizálódó enzim-rezisztens amyloid. Lent: keresztezett polarizátorok között az amyloid intenzív kettőstöréssel tűnik fel

látható (7. ábra). Antihuman fibrinogennel reagáltatott metszetben pedig a vese-arteriolák falában tömeges fibrin kiválás figyelhető meg (8. ábra).

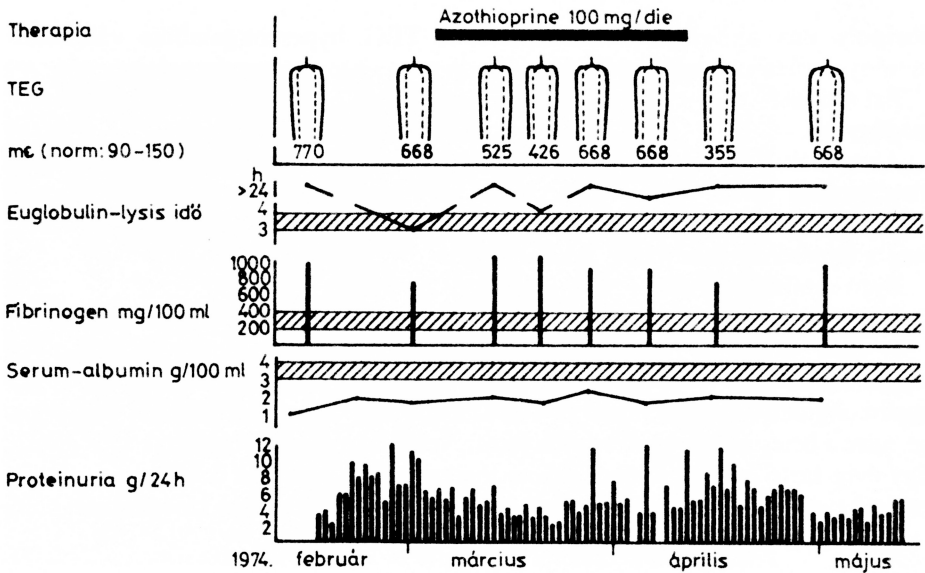
2. eset: H. I. 67 éves nőbeteg. Dg.: Primer amyloidosis. A máj-biopsiás mintában kongo-festéssel a máj-sinusok falára lokalizálódó enzim-rezisztens amyloid mutatható ki, mely polarisációs felvételen intenzív kettőstörést mutat (9. ábra). Fluorescens antifibrinogen serummal a máj-sinusokban nagymennyiségű fibrin kiválás demonstrálható (10. ábra).

Az alvadási zavarok és az amyloidosis körlefolása közötti összefüggést első esetünkkel és egy másik betegünkkel kapcsolatban szeretnénk ismertetni.

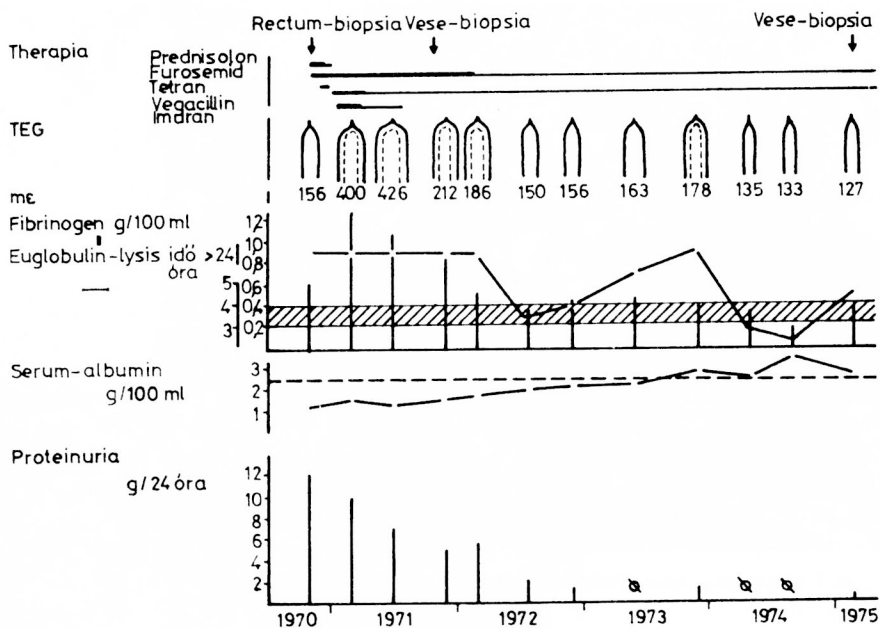
T. I. négyhónapos klinikai megfigyelése és ismételt coagulációs vizsgálatai alapján megállapítható, hogy az amyloidosis okozta nephrotikus syndroma perzisztálása vagy progressziója esetén a hypercoagulabilitás maradandóan kimutatható. A nagyfokú proteinuria, hypoalbuminaemia mellett a hyperfibrinogenaemia, a



10. ábra. H. I. Máj-biopszia, immunhistológiai vizsgálat. A sinusokban nagymennyiségű fibrin ($\times 550$)



11. ábra. T. I. A nephrotikus szindróma és a főbb coagulációs adatok alakulása a körlefolys során. A normális TEG-et szaggatott vonal, a normális értékek tartományát vonalkázott terület jelzi



12. ábra. S. J. 34 éves férfi. Az antibiotikum-therapiára a nephrotikus tünetek és ezekkel párhuzamosan a hypercoagulabilitás jelei visszafejlődtek

fibrinolytikus aktivitás csökkenése és a TEG hypercoagulabilis változásai törvényszerűen megtalálhatók (11. ábra).

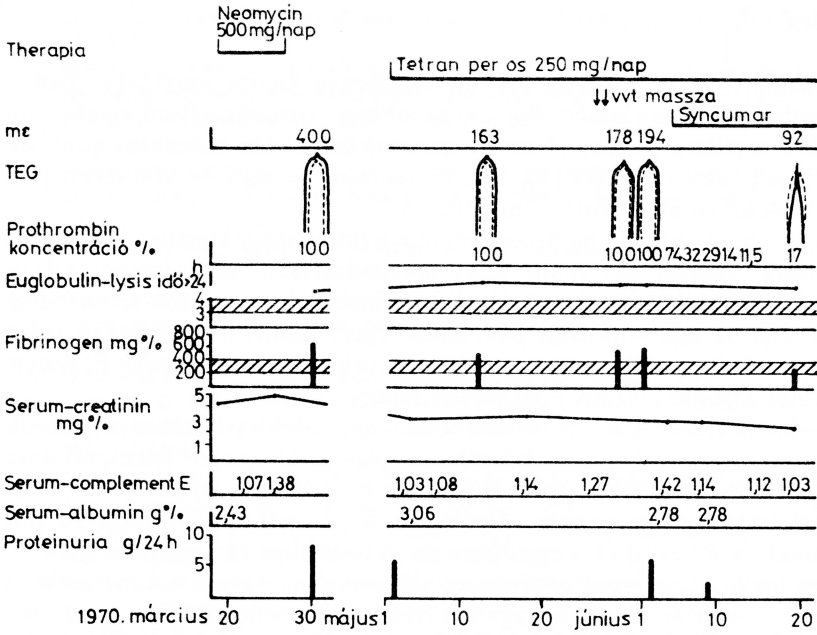
Ezt a típusú coagulációs zavart a 16 beteg közül nyolc betegen volt alkalmunk megfigyelni.

3. eset: S. I. 34 éves férfi. Bronchiectasia okozta szekunder amyloidosis. Az alapbetegség miatt alkalmazott, több éves antibiotikum-therapia hatására a nephrotikus tünetek visszafejlődtek. Ezzel párhuzamosan csökkent, majd szűnt meg a hypercoagulabilitás (12. ábra).

Ilyen remissziót a többi betegen nem sikerült elérnünk.

Vizsgálataink alapján egy betegünkön végeztünk anticoagulans therapiát.

4. eset: R. I. 58 éves nő. Bronchiectasia talaján fejlődött ki szekunder amyloidosisa. Az aktív nephrotikus syndromának megfelelően konzekvensen hypercoagulabilitás jellemezte az alvadási státuszt. Syncumar kezelést vezetünk be, mire a beteg stacioner állapotba jutott, vesefunkciói nem romlottak (13. ábra). Egy évig tartó hosszú anticoagulans therapia után azonban a betegen traumás eredetű perirenalis haematoma alakult ki (14. ábra), mely után röviddel meghalt.



13. ábra. R. I. 58 éves nő. Az amyloidosis okozta nephrotikus syndroma kifejezett hypercoagulabilitással szövődött. Syncumar-kezelés



14. ábra. R. I. Syncumar-therapia alatt traumás eredetű vese körüli haematoma fejlődött ki

MEGBESZÉLÉS

Betegeinken végzett capillaris próbák eredménye szerint amyloidosisban a capillaropathia gyakori jelenség. Bár anyagunkban purpurás jellegű vérzés nem fordult elő, a capillaris permeabilitás növekedés lehet felelős esetenként a többek által megfigyelt bőrvérzésekért (30, 34). Ennek oka HURLEY és WEINBERG (17) szerint az erek amyloidokkal történt infiltrációja.

Alvadásvizsgálataink és a biopsiás mintákban immunhistológiailag kimutatott fibrin-depositio alapján úgy tűnik, hogy amyloidosisban olyan intravascularis coagulatio van, melyben az alvadásfaktorok felhasználódását azok termelődése túlkompenzálja. A túlkompenzált DIC lehetőségére bizonyos nephropathiákkal kapcsolatban MCKAY (27) mutatott rá. Egyéb kórformák esetén OWEN és BOWIE (31), valamint STRAUB (38) hívta fel rá a figyelmet.

Az alvadászavar betegeinken *in vitro* hypercoagulabilitás képében nyilvánult meg. A hypercoagulabilitás oka elsősorban a plasma fibrinogen felszaporodása volt. Ez azért figyelemre méltó, mert HOROWITZ és mtsai (15) szerint az amyloid-fehérje egyik lényeges komponense a fibrinogen. A fokozott alvadáskészség, amint arra KENDALL és mtsaival (19) egyidőben mi is ismételtelen rámutattunk (3, 4, 5, 6, 7, 14) a nephrotikus syndroma esszenciális vonása. Annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy az amyloidosis vagy a következményes nephrotikus syndroma a felelős-e a hypercoagulabilitásért, beteganyagunk nem alkalmas. Betegeink mindegyikén megtalálhatók voltak ugyanis a nephrosis-syndroma klasszikus jelei.

A skandináv (20), francia (28) és más szerzők (1, 9, 16, 32, 36, 37) által amyloidosisos betegeken leírt, szerzett X faktorhiány okozta vérzékenységet mi betegeinken nem észleltük. Ez az alvadászavar nagyon ritka. KRAUSE szerint (21) 1977-ig mindössze hat ilyen esetet közöltek. Ezek a betegek, és Krause két betege is klinikailag manifeszt vérzékenységben szenvedett. A mi betegeink közül egynek volt gyomorvérzése, de az ő prothrombin ideje normális volt. Több esetben megfigyeltük ugyan a Quick idő megnyúlását, de ez nem volt olyan mértékű, ami X faktorhiányra utalt volna. X faktor szint meghatározást betegeinken egyébként nem végeztünk.

Egy beteget részesítettünk anticoagulans terapiában. A Syncumar kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. Ezért, és a többi betegen kimutatott capillaropathia miatt a cumarin kezelést nem ajánljuk az amyloidosis gyógykezelésére. A subcutan heparin kezelésnek azonban, amint azt LOSONCZY és NAGY (24) is ajánlja, helye lehet az amyloidosis terapiájában.

IRODALOM

1. BERNHARDT, B.—VALETTA, M.—BROOK, J.—LEJNIEKS, I. Amyloidosis with factor X deficiency. Amer. J. Med. Sci. 264, 411—14, 1972.
2. BORBÉLY, F. Über die Blutungsbereitschaft der Haut. Münch. med. Wschr. 77, 886—88, 1930.
3. BOROS Gy. Goodpasture-syndroma. Orvostud. 48, 358, 1973.

4. BOROS, GY.—GOFMAN, L. Blood coagulation and hereditary nephritis. *Int. Urol. Nephrol.* 11, 201—14, 1979.
5. BOROS, GY.—GOFMAN, L.—DEÁK, GY.—HÁMORI, A. Study of haemostasis in nephropathies associated with pulmonary haemorrhage. *Int. Urol. Nephrol.* 4, 303—16, 1972.
6. BOROS GY.—GOFMAN L.—ROMHÁNYI M.—AMBRUS M.—ÖRTÖ SZ.—DEÁK GY. Kryoglobulinaemia, illetve kryofibrinogenaemia és vese. *Orv. Hetil.* 115, 1048—52, 1974.
7. BOROS, GY.—GOFMAN, L.—SÁMIK, J.—NAGY, J.—HÁMORI, A.—DEÁK, GY. Blood coagulation abnormalities in the Schönlein-Henoch syndrome in adults. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 36, 151—66, 1977.
8. BRECHER, G.—CRONKITE, E. P. Morphology and enumeration of human blood platelets. *J. Appl. Physiol.* 3, 365—70, 1950.
9. GALBRAITH, P. A.—SHARMA, N.—PARKER, W. L.—KILGOUR, J. M. Acquired factor X deficiency. Altered plasma anti-thrombin activity and association with amyloidosis. *J. Amer. med. Assoc.* 230, 1658—660, 1974.
10. GERENDÁS M. Véralvadás és vérzéscsillapítás. *Medicina*, Budapest 1960.
11. GÖTHLIN, G. F. A method of establishing the vitamin C standards and requirements of physically healthy individuals by testing the strength of their cutaneous capillaries. *Skand. Arch. Physiol.* 61, 225—70, 1931.
12. HARDISTY, R. M.—HUTTON, R. A. The caolin clotting time of platelet rich plasma. A test of platelet factor 3 availability. *Brit. J. Haemat.* 11, 258—68, 1965.
13. HARTERT, H. Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. *Z. exper. Med.* 117, 180—203, 1951.
14. HÁMORI, A.—BOROS, GY.—GOFMAN, L.—PÁSZTORY, I. Coagulation defects in glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 28, 87—96, 1971.
15. HOROWITZ, R. E.—STUYVESANT, V. W.—WIGMORE, W.—TATTER, D. Fibrinogen as a component of amyloid. *Arch. Pathol.* 79, 238—244, 1965.
16. HOWELL, M. Acquired factor X deficiency associated with systematized amyloidosis: report of a case. *Blood* 21, 739—44, 1963.
17. HURLEY, H. J.—WEINBERG, R. Induced intralesional hemorrhage in primary amyloidosis. *Arch. Dermat.* 89, 678—81, 1964.
18. KAULLA, K. N.—SCHULTZ, R. L. Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *J. clin. Path.* 29, 104—8, 1958.
19. KENDALL, A. G.—LOHMAN, R. C.—DESSETOR, J. B. Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. *Arch. intern. Med.* 127, 1021—27, 1971.
20. KORSAN-BÆNGSTEN, H.—HUORT, P. F.—YGGE, J. Acquired factor X deficiency in a patient with amyloidosis. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 7, 558—66, 1962.
21. KRAUSE, J. R. Acquired factor X deficiency and amyloidosis. *Amer. J. clin. Path.* 67, 170—73, 1977.
22. LANDIS, E. M. Capillary pressure and capillary permeability. *Physiol. rev.* 14, 404—81, 1934.
23. LEEDE, C. S. Hautblutungen durch Stauung herforderufen als diagnostisches Hilfsmittel beim Scharlach. *Münch. med. Wschr.* 58, 293—95, 1911.
24. LOSONCZY H.—NAGY I. Subcutan heparin kezelés subacut és chronicus belgyógyászati disseminált intravascularis coagulatio (DIC) eseteiben. *Orv. Hetil.* 120, 1319—322, 1979.
25. MAGYÁR I. Rövid belgyógyászat. *Medicina*, Budapest 1975.
26. MAGYAR I.—PETRÁNYI GY. A belgyógyászat alapvonalai. III. *Medicina*, Budapest 1977.
27. MCKAY, D. G. Blood coagulation and renal disease. In: KINCAID—SMITH, P.—MATHEW, T. H.—BECKER, E. L. *Glomerulonephritis*. John Wiley and Sons, New York, 1973.
28. MENACHE, D.—BOLVIN, P. Déficit acquis en facteur X chez un malade atteint d'amylose primitive. Injection d'une fraction C. S. B. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 2., 868—87, 1962.
29. MITCHELL, J. R. A.—SHARP, A. A. Platelet clumping in vitro. *Brit. J. Haemat.* 10, 78—93, 1964.
30. OSSERMAN, E. F. Amyloidosis. In: Beeson, P. B., McDermott, W.: *Textbook of Medicine*. W. B. Saunders, Philadelphia—London—Toronto 1975.
31. OWEN, C. A. JR.—BOWIE, E. J. W. Chronic intravascular coagulation. A summary. *Mayo Clin. Proc.* 49, 673—79, 1974.

32. PECHET, L.—KASTRUL, J. J. Amyloidosis associated with factor X (Stuart) deficiency. *Ann. intern. Med.* 61, 315—18, 1964.
33. PROCTOR, R. R.—RAPAPORT, S. I. The partial thromboplastin time with caolin. *Amer. J. clin. Path.* 36, 212—19, 1961.
34. REDLEAF, P.—KUCINSKI, R.—HOILUND, L.—GANS, H. Amyloidosis with an unusual bleeding diathesis. Observations on the use of epsilon amino caproic acid. *Ann. intern. Med.* 58, 347—54, 1963.
35. SCHESSLER, G. *Innere Medizin II*. Georg Thieme, Stuttgart 1976.
36. SPERO, J. A.—LEWIS, J. H.—HASIBA, U.—ELLIS, L. D. Treatment of amyloidosis associated with factor X deficiency. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 35, 377—81, 1976.
37. STEFANINI, M.—WIGGISCHIFF, C. C. Stuart factor (factor X) deficiency associated with renal and adrenal cortical insufficiency. *Ann. intern. Med.* 64, 1285—91, 1966.
38. STRAUB, P. W. Chronic intravascular coagulation: localized or generalized? With evidence for thrombus turnover. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* 56, 1—10, 1973.