

Faktor-X-Mangel bei systemischer Amyloidose

N. Duthiers^a, M. Zoppi^b, U. Müller^a

Fallbeschreibung

Eine 71jährige, bis dahin gesunde Patientin wurde wegen Gewichtsverlust, diffusen Abdominalbeschwerden, strumpfförmiger Hypästhesie und Parästhesien der Füße zugewiesen. Die Gastroduodenoskopie, Kolonoskopie und die Computertomographie des Abdomens waren normal ausgefallen. Klinisch fielen eine indolente Hepatomegalie und abgeschwächte Achillessehnenreflexe auf. Die Laboruntersuchungen ergaben bis auf eine Prothrombinzeit von 49% (normal 70–130%), INR 1,85 (normal 0,85–1,12) und eine erhöhte alkalische Phosphatase von 214 U/l (normal 38–126 U/L) nor-

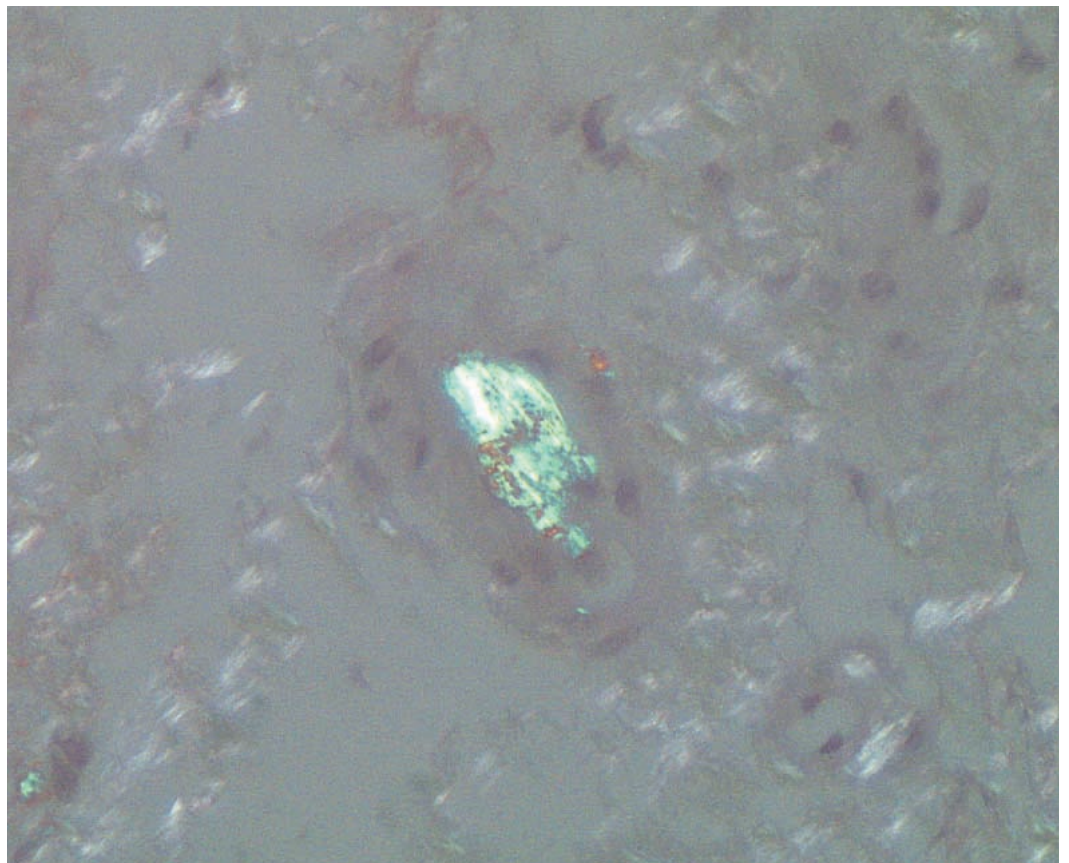
male Befunde. Drei Monate später traten erstmals Unterschenkelödeme auf, dies bei einer Hypalbuminämie von 29 g/L (normal 37–51 g/L), klinisch zeigte sich eine Zunahme der peripheren Neuropathie.

Im Verlauf der folgenden Wochen klagte die Patientin über zunehmenden orthostatischen Schwindel, Gehunsicherheit und Inappetenz. Das Blutbild war normal, die Elektrophorese zeigte eine Dysproteinämie vom Alpha-2-Typ, im Urin fand sich ein Paraprotein vom Typ Bence-Jones-lambda. Aufgrund der primären differentialdiagnostischen Überlegungen, welche ein lymphoproliferatives Syndrom mit Paraproteinurie, POEMS (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, skin changes) und eine Amyloidose umfassten, wurde eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt. Diese zeigte eine leichte, diffuse, insgesamt nicht diagnostisch verwertbare Vermehrung der Plasmazellen, die Färbung mit Kongorot zeigte keine Amyloid-Ablagerungen. Ergänzende serologische und immunhistochemische Untersuchungen ergaben keine weiteren ätiologischen Hinweise. In Annahme einer Plasmazell-Dyskrasie wurde eine Therapie mit Cyclophosphamid (Endoxan®) und Prednison begonnen.

Nach wenigen Wochen trat ein störender Rektalprolaps auf, der saniert werden sollte. Im Rahmen von präoperativen Abklärungen wur-

Abbildung 1.

Rektumschleimhautbiopsie mit homogenem Material in der Wand eines kleinen submukösen Gefässes, welches sich mit Kongorot eosinophil anfärbt und im Polarisationslicht grünlich erscheint. Mit bestem Dank an das Pathologische Institut der Universität Bern.



^a Medizinische Klinik,
Zieglerspital, Bern

^b Praxis für Innere Medizin,
spez. Onkologie-Hämatologie,
Bern

den bei wiederholt erniedrigter Prothrombinzeit Gerinnungsuntersuchungen vorgenommen. Diese ergaben eine plasmatische Gerinnungsstörung mit verlängerter Thrombinzeit 1 von 18,3 Sek. (normal 11,5–15 Sek.) und verlängerter Reptilasezeit von 23 Sek. (normal 14–19 Sek.) sowie einen isolierten Faktor-X-Mangel mit einem Faktor-X-Wert von 26% (normal 68–145%) ohne Nachweis eines Faktor-X-Inhibitors im Mischversuch mit Normalplasma (Tab. 1). Aufgrund dieser Befunde wurde die Vermutungsdiagnose einer Amyloidose mit erworbenem Faktor-X-Mangel gestellt, welche histologisch aus der Rektumschleimhautbiopsie bestätigt werden konnte (Abb. 1). Die unauffällige Familienanamnese, die Bence-Jones-lambda-Proteinurie und der isolierte Faktor-X-Mangel sprachen für eine primäre Amyloidose Typ AL, auf eine eigentliche Typisierung wurde verzichtet.

Im Verlauf kurzer Zeit verschlechterte sich der Zustand der Patientin weiter, es bildete sich ein nephrotisches Syndrom aus mit einer Proteinurie von 40 g/d, massiven Ödemen und invalidisierender orthostatischer Hypotonie, zudem ein erheblicher Aszites. Unter diuretischer Therapie und Albuminsubstitution konnte die Symptomatik etwas gebessert werden und es wurden drei Zyklen Chemotherapie mit Melphalan (Alkeran®) und Prednison verabreicht. Der Zustand der Patientin und die Laborparameter verschlechterten sich jedoch weiterhin rasch (Prothrombinzeit 35%, Albumin 16 g/L), so dass die weitere Therapie auf rein palliative Massnahmen beschränkt werden musste. Die Patientin verstarb dreizehn Monate nach Diagnosestellung. Eine Autopsie konnte nicht durchgeführt werden.

Kommentar

Unser Fall zeigt eine nicht alltägliche Manifestation der seltenen, wahrscheinlich auch unterdiagnostizierten systemischen Amyloidose mit vorwiegend Leberbefall, mit erworbenem Faktor-X-Mangel und den vor allem bei der primären Amyloidose mit Multiorganbefall oft raschen, therapeutisch nur wenig beeinflussbaren Krankheitsverlauf.

Die Initialsymptome der primären Amyloidose sind unspezifisch (Müdigkeit, Gewichtsverlust). Bei der häufigsten Organmanifestation, dem Nierenbefall, steht die Proteinurie, respektive das nephrotische Syndrom im Vordergrund. Häufig ist eine kardiale Beteiligung mit rechtsventrikulär betonter biventrikulärer Herzinsuffizienz. Das Zentralnervensystem wird nicht befallen, häufig sind jedoch autonome Neuropathien mit zum Teil schwerer orthostatischer Hypotonie und gastrointestinalen Motilitätsstörungen und distal betonte sensorische Neu-

ropathien. Die Leberbeteiligung zeigt sich mit Hepatomegalie, erhöhter alkalischer Phosphatase, Aszites und weiteren Leberfunktionsstörungen. Der Milzbefall ist eher selten. Gastrointestinale Manifestationen beinhalten neben der autonomen Dysfunktion Pseudoobstruktion und Malabsorption. Ablagerungen in Gefässen resultieren in verstärkter Verletzlichkeit mit Purpura auf kleinste Traumata. Selten ist die Amyloidose wie bei unserer Patientin mit einem Faktor-X-Mangel vergesellschaftet, seltener auch Faktor-IX- oder Prothrombin-Mangel. Dieser beruht auf vermehrter Clearance durch spezifische Absorption des Gerinnungsfaktors an subendotheliale Amyloidfibrillen im mikrovaskulären Bereich oder in der offenen Zirkulation der Milz und ist auch abhängig von der Affinität eines Amyloidproteintyps [5]. Die pulmonale Amyloidose ist erst bei ausgedehntem Befall symptomatisch. Der Nebennierenbefall mit Hypokortizismus muss gesucht werden, da Hypotonie und Hyponatriämie auch im Rahmen der autonomen Dysfunktion und der Herzinsuffizienz gesehen werden können. Die Infiltration von weiteren Geweben resultiert in Makroglossie, submandibulärer Schwellung, Heiserkeit, Geschmacksstörungen, Hypothyreose, Veränderungen der Haut (Papeln, Noduli) und Hautanhangsgebilde (Nageldystrophie, selten Alopezie), periartikulären Ablagerungen (shoulder-pad-sign), Arthritiden oder Myopathien.

Die Amyloidosen werden wie folgt eingeteilt [1]:

- die primäre Amyloidose mit AL-Amyloid (Fragmente von monoklonalen Immunglobulin-Leichtketten lambda oder kappa);
- die familiäre autosomal-dominante ATTR-Amyloidose (Mutation von Transthyretin);
- die sekundäre Amyloidose mit AA-Amyloid (Serum Amyloid A, Akutphasenproteine), assoziiert mit chronisch entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen wie Tuberkulose, Osteomyelitis, Bronchiektasien, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen oder familiärem Mittelmeerfieber;
- weitere heredofamiliäre Amyloidosen mit Mutationen von Apolipoprotein A-I, Gelsolin, Fibrinogen A alpha oder Lysozym;
- die mit Langzeit-Hämodialyse assoziierte Amyloidose mit Beta-2-Mikroglobulin und die lokalisierten Formen assoziiert mit Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus Typ 2, medullärem Schilddrüsenkarzinom und atrialer Amyloidablagerung.

Die Diagnose basiert auf dem histologischen Amyloidnachweis mit positiver Kongorotfärbung der ubiquitären, fokalen, meist perivaskulären Ablagerungen von fibrillärem Eiweiss in der extrazellulären Matrix (Abb. 1). Elektronenmikroskopisch zeigen die rigiden, nichtverzweigten Fibrillen die typische Beta-Faltblatt-

struktur. Die Fibrillogenese ist nicht restlos geklärt; begünstigende Gewebeeigenschaften und lokale Umgebungsfaktoren spielen unter anderem eine Rolle bei der Ablagerung von amyloidogenen Proteinen. Das Material kann mittels Aspiration von abdominalem subkutanem Fettgewebe (Sensitivität etwa 80%) oder besser einer Rektumbiopsie (Sensitivität etwa 95%) gewonnen werden. Der erste Schritt zur Bestimmung des Amyloid-Typs ist eine Serum- oder Urineiweiss-Elektrophorese, ergänzt mit der Immunfixation. Sollten keine monoklonalen leichten Ketten vorliegen, kann mittels immunhistochemischer Färbung der Knochenmarksbioptie eine klonale Vermehrung der Plasmazellen identifiziert oder es können zytogenetische Untersuchungen vorgenommen werden. Vermutet man eine familiäre Amyloidoseform, können Mutationen mittels isoelek-

trischer Fokussierung und nachfolgender genetischer Analyse identifiziert werden. Die sekundäre Amyloidose ist eine Ausschlussdiagnose, das Serum-Amyloid A kann jedoch immunhistochemisch bestätigt werden. Zur Evaluation des Ausmasses der Amyloidablagerungen stehen szintigraphische und spektrometrische Verfahren zur Verfügung.

Die therapeutischen Möglichkeiten der prognostisch sehr schlechten AL-Amyloidose (mediane Überlebensrate weniger als 18 Monate, 10-Jahres-Überlebensrate etwa 5%) sind im allgemeinen sehr beschränkt und richten sich nach den betroffenen Organen. Prognostisch schlechte Faktoren sind Herz- oder Multiorganbefall. Bei nephrotischem Syndrom und Herzinsuffizienz werden Diuretika eingesetzt, neuropathische und gastrointestinale Beschwerden werden symptomatisch behandelt. Infektionen und Entzündungen sollten rasch bekämpft werden, da der Antigen-Stimulus die Amyloidablagerungen verstärkt. Eine Chemotherapie mit Melphalan (Alkeran®) und Prednison zeigt bei etwa 30% der Patienten eine gewisse Wirksamkeit, jedoch stellen sich Zeichen der Remission oft erst nach mehreren Zyklen ein und meist ist die Überlebenszeit bis dahin zu kurz [2, 4]. Die Resultate von Hochdosistherapien mit Stammzelltransplantationen sind ernüchternd; diese Therapieform kann jedoch bei jungen Patienten im Rahmen von Studien diskutiert werden [3]. Bei klinisch relevantem Faktor-X-Mangel kann Faktor-X-Konzentrat oder Frischplasma verabreicht werden, was aber nur von kurzer Wirkung ist. In seltenen Fällen mit Milzbeteiligung kann die Splenektomie evaluiert werden.

Tabelle 1.
Faktor-X-Mischversuch zum Ausschluss eines Faktor-X-Inhibitors.

	Faktor X sofort bestimmt	Faktor X nach Inkubation mit Normalplasma während 60 Minuten bei 37 °C
Arbeitspool	85%	78%
3 Teile Arbeitspool plus 1 Teil Patient	71%	64%
1 Teil Arbeitspool plus 1 Teil Patient	56%	51%
Patient	29%	22%

Literatur

- 1 Falk R, Comenzo R, Skinner M. The Systemic Amyloidosis, Review Article. *N Engl J Med*, 1997;337(13):898-09.
- 2 Gerz M, Lacy M, Lust J, Greipp P, Witzig T, Kyle R. Prospective Randomized Trial of Melphalan and Prednison versus Vincristine, Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide, and Prednison in the Treatment of Primary Systemic Amyloidosis. *J of Clin Oncol* 1999;17(1):262-7.
- 3 Moreau P. Autologous Stem Cell Transplantation for AL-Amyloidosis: A Standard Therapy?, *Leukemia* 1999;12:1929-31.
- 4 Hetzel G, Heering P, Grabensee B. Systemic AL-Amyloidosis. Clinical Course and Limits of Melphalan Therapy. *Med Klein* 1999;10:529-55.
- 5 Furie B, Voo L, McAdam K, Furie BC. Mechanism of Factor X Deficiency in Systemic Amyloidosis. *N Engl J Med* 1981;304(14):827-30.