

HOMOZYGOUS QUANTITATIVE ALPHA₂-ANTIPLASMIN DEFICIENCY IN A FAMILY FROM MIDDLE SLOVAKIA

ZARNOVICANOVA M, MOCIKOVA K

HOMOZYGOTNÝ KVANTITATÍVNY DEFEKT ALFA₂-ANTIPLAZMÍNU V RODINE ZO STREDNÉHO SLOVENSKA

Abstract

Zarnovicanova M, Mocikova K:
Homozygous quantitative alpha₂-antiplasmin deficiency in a family from middle Slovakia
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (1): 28–30

Alpha₂-antiplasmin is the main inhibitor of plasma fibrinolytic system. An inborn defect of alpha₂-antiplasmin was first described by Koie et al. in 1978 in connection with severe haemorrhage syndrome.

The authors present a case report of 45 years old woman living in middle Slovakia with severe haemorrhagic syndrome started in childhood (epistaxis, skin and muscle hematomas, appendectomy with 6 weeks recovery, hardly manageable haemorrhage after teeth extractions, menorrhage, metrorrhage). Laboratory tests were negative for platelet function defects and coagulation system defects. Low level of alpha₂-antiplasmin activity (10 %) was detected with use of synthetic chromogenic substrate method and low amount (2 %) with ELISA method. In asymptomatic daughter was decreased level of alpha₂-antiplasmin (activity 51 %, quantity 32 %) detected.

On the basis of patient history, laboratory investigations and comparison with published cases the haemorrhagic syndrome is considered to be an inborn homozygous quantitative defect of alpha₂-antiplasmin.

Detection of the defect in further haemorrhagic and risk situations (including laparotomy, multiple teeth extractions, obstetric surgery) led to following therapeutic measures: careful local care [by procedures], tranexamic acid in sufficient dose [4 g/day in continual i.v. infusion, or 4x1 g in 1/hour infusions, 4x1 g perorally], in sufficient duration [14 days by procedures]. Therapeutic approach after detection of the defect is efficient. (Tab. 2, Ref. 13.)

Key words: inborn haemorrhagic syndrom, hyperfibrinolysis, alpha₂-antiplasmin.

Alfa₂-antiplazmín (alfa₂-AP) je hlavným inhibítorom fibrinolytického systému plazmy. Hlavnou funkciou alfa₂-AP je inhibícia plazmínu a ďalšie pôsobenie ako väzba k plazminogénu a fibrínu

Department of Hematology, Regional Centre of Hemostasis and Thrombosis, F.D. Roosevelt's Hospital, Banská Bystrica. bl@fmed.uniba.sk
Address for correspondence: M. Zarnovicanova, Dpt of Hematology, Nam. gen. L. Svobodu 1, SK-975 17 Banská Bystrica, Slovakia.
Phone: +421.88.4413 515, Fax: +421.88.4137 240

Abstrakt

Žarnovičanová M., Mociková K.:
Homozygotný kvantitatívny defekt alfa₂-antiplazmínu v rodine zo stredného Slovenska
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 1, s. 28–30

Alfa₂-antiplazmín je hlavným inhibítorom fibrinolytického systému plazmy. Koie a spol. roku 1978 ako prví opísali vrodený defekt alfa₂-antiplazmínu v súvislosti s ťažkým krváčavým syndrómom.

Autori uvádzajú kazuistiku 45-ročnej ženy zo stredného Slovenska s ťažkým krváčavým syndrómom od detstva (epistaxý, kožné a svalové hematómy, apendektómia so 6-týždňovým hojením, ťažko zvládnuteľné krvácania po zubných extrakciách, menorágie, metrorágie).

Pri laboratórnom vyšetrení nezistili defekt doštičkových funkcií, ani defekt koagulačného systému. Zistili nízku aktivitu alfa₂-antiplazmínu (10 %) metódou syntetického chromogénneho substrátu a nízku kvantitu (2 %) metódou ELISA. U asymptomatickej dcéry zistili zníženú hladinu alfa₂-antiplazmínu (aktivita 51 %, kvantita 32 %).

Na základe anamnézy, laboratórnych vyšetrení a porovnaní s publikovanými prípadmi hodnotia príčinu krváčavého syndrómu ako vrodený homozygotný kvantitatívny defekt alfa₂-antiplazmínu. Rozpoznanie defektu viedlo pri ďalších krváčavých a rizikových situáciách (včítane laparotómie, viacpočetnej zubnej extrakcie, gynekologickej operácie) k nasledovným terapeutickým opatreniam: dôkladné lokálne ošetrovanie (pri výkonoch), kyselina tranexamová v dostatočnej dávke (4 g/deň v kontinuálnej i.v. infúzii, alebo 4x1 g v hodinových infúziách, 4x1 g perorálne), dostatočný počet dní (14 dní pri výkonoch). Terapeutický prístup po rozpoznaní defektu je účinný. (Tab. 2, lit. 13.)

Kľúčové slová: vrodený krváčavý syndróm, hyperfibrinolýza, alfa₂-antiplazmín.

napomáha tejto funkcii (2). Výsledkom je ochrana fibrínového koagula, ktoré zahrnuje hemostatickú zátku, pred predčasným rozpustením (3).

Hematologické oddelenie, Regionálne centrum hemostázy a trombózy, NsP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici
Adresa: MUDr. M. Žarnovičanová, Hematologické oddelenie, Nám. gen. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica.

Tab. 1. Summary of reported cases with congenital alpha₂-antiplasmin deficiency.

No	Authors	Propositus Age (years) /gender (m/f)	Country
Homozygous quantitative deficiency			
1	Koie et al., 1978 (7)	25/m	Japan
2	Kluft et al., 1979 (6)	17/m	Netherlands
3	Yoshioka et al., 1982 (13)	5/f	Japan
4	Miles et al., 1982 (10)	35/f	USA
5	Kettle et al., 1985 (4)	33/m	UK
6	Guerhazi et al., 1997 (1)	33/m	Tunisie
Homozygous qualitative deficiency			
1	Kluft et al., 1987 (5)	15/m	Netherlands
Heterozygous deficiency			
1	Stormorken et al., 1983 (12)	70/m	Norway
2	Kordich et al., 1985 (9)	45/m	Argentina
3	Knot et al., 1986 (8)	81/m	Netherlands
4	Shahian et al., 1990 (11)	75/m	USA 5
	Ikematsu et al., 1996 (3)	83/m	Japan

Legend: m – male, f- female

Tab. 1. Súhrn publikovaných prípadov vrodeného defektu alfa₂-antiplazmínu.

Č.	Autori	Proband Vek (roky) /pohlavie (m/ž)	Krajina
Homozygotný kvantitatívny defekt			
1	Koie a spol., 1978 (7)	25/m	Japonsko
2	Kluft a spol., 1979 (6)	17/m	Holandsko
3	Yoshioka a spol., 1982 (13)	5/ž	Japonsko
4	Miles a spol., 1982 (10)	35/ž	USA
5	Kettle a spol., 1985 (4)	33/m	UK
6	Guerhazi a spol., 1997 (1)	33/m	Tunisie
Homozygotný kvalitatívny defekt			
1	Kluft a spol., 1987 (5)	15/m	Holandsko
Heterozygotný defekt			
1	Stormorken a spol., 1983 (12)	70/m	Nórsko
2	Kordich a spol., 1985 (9)	45/m	Argentína
3	Knot a spol., 1986 (8)	81/m	Holandsko
4	Shahian a spol., 1990 (11)	75/m	USA 5
	Ikematsu a spol., 1996 (3)	83/m	Japonsko

Legenda: m – mužské, ž – ženské

Koie a spol. (1978) ako prví opisali vrodený defekt alfa₂-AP v súvislosti s ťažkým krvávacím syndrómom (7).

Našli sme publikované správy o 12 rodinách s vrodeným defektom alfa₂-AP (tab. 1). V 6 rodinách je opísaný homozygotný kvantitatívny defekt (1, 4, 6, 7, 10, 13), v 1 rodine homozygotný kvalitatívny defekt (5), v 5 rodinách len heterozygotné defekty (3, 8, 9, 11, 12).

Uvádame kazuistiku našej pacientky s ťažkým krvávacím syndrómom, ktorého vysvetlením je zistenie vrodeného defektu alfa₂-AP.

Kazuistika

Osobná anamnéza: Pacientka je 45-ročná žena narodená v obci Hiadel na strednom Slovensku. Rodičia pochádzali z tej istej obce, nie je známy však konsangvinný vzťah v rodine.

Od detstva mávala epistaxy, kožné a svalové hematómy častejšie po minimálnej traume ako spontánne. Roku 1967 mala vykonanú apendektómiu komplikovanú prolongovaným krvácaním a hojením 6 týždňov. Zubné extrakcie boli sprevádzané rozvojom dramatického krvácania s určitou latenciou od momentu extrakcie. Problémom boli aj menorágie, po prvom pôrode metrorágia, v druhej gravidite pre gynekologické krvácanie supravaginálna hysterektómia. Na zvládnutie krvácania bola často potrebná hospitalizácia so symptomatickou liečbou. Od roku 1972 sa predpokladala zvýšená fibrinolytická aktivita na základe skráteného času lýzy euglobulínov a charakteru krvácania. Roku 1993 bola potvrdená vrodená hyperfibrinolýza zistením nízkej aktivity alfa₂-AP. Kvantitatívny charakter defektu konštatovali roku 1996 zistením nízkej kvantity alfa₂-AP. Rozpoznanie defektu viedlo pri ďalších krvávacích a rizikových situáciách hneď v úvode k dôkladnému lokálnemu ošetrovaniu, k aplikácii antifibrinolytík (prevažne kyseliny tranexamovej) v dostatočnej dávke, vhodným spôsobom, dostatočný počet dní, čo zabránilo obrazu dramatického krvácania známemu z predchádzajúcich rokov. Roku 1994, dva dni od úrazového momentu, bola hospitalizovaná v hemoragickom šoku, robili jej laparotómiu so sple-

nektómiou pre hemoperitóneum s ruptúrou lienu (úvodné transfúzie, inhibítory proteáz (aprotinin), antifibrinolytiká v kontinuálnej i.v. infúzii 6 dní, perorálne 14 dní). Roku 1996 mala vykonanú defokizáciu s extrakciou 6 zubov a radixov (dôkladná sutúra, kyselina tranexamová 4x1 g v hodinových i.v. infúziách 4 dni, 3x1 g perorálne 10 dní). Roku 1997 jej robili cervixektómiu vaginálnou cestou pre dysplastické zmeny (dôkladná sutúra, lokálne tamponáda, kyselina tranexamová 4x1 g v hodinových i.v. infúziách 7 dní, 3x1 g perorálne 7 dní). Roku 1996 (pred defokizáciou) pri počte trombocytov 800x10⁹/l paradoxne po úraze pravého predkolenia sa manifestovala distálna flebotrombóza (overená sonograficky, pozitívny D-dimér), ktorú riešili v úvode kuratívnu, neskôr pre sufúzie polovičnou dávkou nízkomolekulového heparínu 6 týždňov.

Rodinná anamnéza: Rodičia, 3 súrodenci a dcéra nemali krvávacé prejavy.

Metódy

Rozhodujúce laboratórne parametre boli vyšetrené nasledovným spôsobom: plazminogén (metóda syntetického chromogénneho substrátu, kinetické meranie): Berichrom Plasminogen (Behringwerke AG, Marburg, SRN); alfa₂-antiplasmin (metóda syntetického chromogénneho substrátu, kinetické meranie): Berichrom-alpha₂-Antiplasmin (Behringwerke AG, Marburg, SRN); alfa₂-antiplasmin (ELISA): alpha₂-AP Reagents (Technoclone GmbH, Viedeň, Rakúsko).

Výsledky

Výsledky vyšetrenia počtu, funkcie doštičiek a koagulačného systému mali normálne hodnoty. Bol zistený skrátený čas lýzy euglobulínov. Lýza koagula celej krvi nebola urýchlená. Fibrin(ogén) degradačné produkty neboli zvýšené. Stanovenie kvantity inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-I), aktivity tkanivového aktivátora plazminogénu (t-PA) bolo identické s kontrolou. Pri stanovení aktivity a kvantity alfa₂-AP sa zistil ťažký defekt (tab. 2).

Tab. 2. Comparison of the principal laboratory results in the family.

Assay	Patient	Daughter	Sister	Normál values
Plasminogen, activity, % (chromogen. substr.)	86	88	–	75-150
Alpha ₂ -antiplasmin, activity, % (chromogen. substr.)	10	51	84	75-125
Alpha ₂ -antiplasmin, antigen, % (ELISA)	2	32	–	75-125

Legend: chromogen. substr. – the synthetic chromogene substrate method

Diskusia

Medzi publikovanými údajmi o vrodenom defekte alfa₂-AP sme našli opísaných 6 rodín s homozygotným kvantitatívnym defektom (tab. 1) (1, 4, 6, 7, 10, 13).

Konsangvinný vzťah sa vyskytol v 3 rodinách. V rodine našej pacientky sa nezistil.

Krvácavé prejavy sú skôr na minimálny mechanický podnet ako spontánne, v určitých situáciách s dobou latencie medzi úvodnou hemostázou a rozvojom dramatického krvácania. Poranenia, stomatochirurgické, chirurgické výkony do rozpoznania defektu sú sprevádzané ťažkou posthemoragickou anémiou a často i viaczŕňovým hojením.

Pozoruhodné boli umbilikálne krvácania v 3. rodine, svalové krvácania v 1., 2. a 6. rodine, kĺbové krvácanie v 1., 2. a 4. rodine, epistaxy v 3. a 5. rodine, menorágie a ovariálne krvácanie v 4. rodine, hematúria v 2., 4. a 5. rodine, hemotorax v 1. rodine a krvácanie do CNS v 2. rodine. U našej pacientky krvácavá tendencia bola rovnakého charakteru. Nápadné boli epistaxy, svalové hematómy, menorágie. Na rozdiel od ostatných mala paradoxne aj poúrazovú hlbokú žilovú trombózu pri vysokom počte trombocytov pri stomatologických fokusoch.

Pri laboratórnym vyšetrení bol skrátený čas lýzy euglobulínov v 3 rodinách (zo 6), lýza koagula celej krvi bola urýchlená v 3 rodinách (zo 4). Naša pacientka mala skrátený čas lýzy euglobulínov, nemala urýchlenú lýzu koagula celej krvi.

Pri stanovení aktivity alfa₂-AP metódou syntetického chromogénneho substrátu mali probandi v porovnávaných 6 rodinách aktivitu: 3 %, 2 %, <10 %, 10 %, 15 %, 14 %. Naša pacientka má aktivitu alfa₂-AP 10 %.

Pri stanovení kvantity alfa₂-AP imunologickou metódou bola uvedená nemerateľná kvantita vo všetkých 6 rodinách. Aj u našej pacientky je kvantita alfa₂-AP takmer nemerateľná — 2 %.

Heterozygoti v 4 rodinách nemali krvácavé prejavy, v 2 rodinách niektorí boli krvácaví, bez súvislosti s mierou defektu. Aktivitu a kvantitu alfa₂-AP mali približne 50 %. Dcéra našej pacientky nemá krvácavé prejavy, má aktivitu alfa₂-AP 51 % a kvantitu 32 %.

Spôsob dedičnosti je autozomálnerecesívny, s čím je v súlade aj anamnéza a výsledky laboratórných vyšetrení našej pacientky a jej dcéry.

Rovnako ako v už opísaných 6 rodinách bolo terapeuticky účinné aj u našej pacientky podávanie kyseliny tranexamovej. Zdôrazňujeme potrebu dostatočnej dávky, primeraný spôsob aplikácie, dostatočný počet dní. Rovnako dôležité je starostlivé lokál-

Tab. 2. Porovnanie hlavných laboratórných výsledkov v rodine.

Vyšetrenie	Pacientka	Dcéra	Sestra	Normálne hodnoty
Plasminogén, aktivita, % (chromogén. substr.)	86	88	–	75-150
Alfa ₂ -antiplazmin, aktivita, % (chromogén. substr.)	10	51	84	75-125
Alfa ₂ -antiplazmin, antigén, % (ELISA)	2	32	–	75-125

Legenda: chromogén. substr. – metóda syntetického chromogénneho substrátu

ne ošetrovanie zabráňujúce vzniku koagúl, ktoré sú zdrojom plazmínu, proti ktorému pacientka nemá inhibítor.

Záver

Anamnéza, výsledky laboratórných vyšetrení, porovnanie s už dokumentovanými prípadmi nás vedú k hodnoteniu príčiny ťažkých krvácavých prejavov u našej pacientky ako vrodený homozygotný kvantitatívny defekt alfa₂-AP.*

Literatúra

1. Guermazi S., Khelif A., Conard J., Ennabli S., Dellagi K.: Bleeding syndrome and isolated alpha₂ antiplasmin deficiency. A case report. *Pathol. Biol.*, 45, 1997, s. 483–486.
2. Holmes W.E., Lijnen H.R., Nelles L., Kluft C., Nieuwenhuis H.K., Rijken D.C., Collen D.: Alpha₂-antiplasmin Enschede: alanine insertion and abolition of plasmin inhibitory activity. *Science*, 238, 1987, s. 209–211.
3. Ikematsu S., Fukutake K., Aoki N.: Heterozygote for plasmin inhibitor deficiency developing hemorrhagic tendency with advancing age. *Thromb. Res.*, 82, 1996, s. 129–136.
4. Kettle P., Mayne E.E.: A bleeding disorder due to deficiency of alpha₂-antiplasmin. *J. Clin. Pathol.*, 38, 1985, s. 428–429.
5. Kluft C., Nieuwenhuis H.K., Rijken D.C., Groeneveld E., Wijngaards G., van Berkel W., Dooijewaard G., Sixma J.J.: Alpha₂-antiplasmin Enschede: dysfunctional alpha₂-antiplasmin molecule associated with an autosomal recessive hemorrhagic disorder. *J. Clin. Invest.*, 80, 1987, s. 1391–1400.
6. Kluft C., Vellenga E., Brommer E.J.P.: Homozygous alpha₂-antiplasmin deficiency. *Lancet*, 1979, s. 206.
7. Koie K., Kamiya T., Ogata K., Takamatsu J.: Alpha₂-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet*, 30, 1978, s. 1334–1336.
8. Knot E.A.R., Cate J.W., Lamping R.J., Gie L.K.: Alpha₂-antiplasmin: functional characterization and metabolism in a heterozygote deficient patient. *Thromb. Haemost.*, 55, 1986, s. 375–378.
9. Kordich L., Feldman L., Porterie P., Lago O.: Severe hemorrhagic tendency in heterozygous alpha₂-antiplasmin deficiency. *Thromb. Res.*, 40, 1985, s. 645–651.
10. Miles L.A., Plow E.F., Donnely K.J., Hougie C., Griffin J.H.: A bleeding disorder due to deficiency of alpha₂-antiplasmin. *Blood*, 59, 1982, s. 1246–1251.
11. Shahian D.M., Levine J.D.: Open-heart surgery in a patient with heterozygous alpha₂-antiplasmin deficiency. Perioperative strategies in the first reported case. *Chest*, 97, 1990, s. 1488–1490.
12. Stormorken H., Gogstad G.O., Brosstad F.: Hereditary alpha₂-antiplasmin deficiency. *Thromb. Res.*, 31, 1983, s. 647–651.
13. Yoshioka A., Kamitsuji H., Takase T., Iida Y., Tsukada S., Mikami S., Fukui H.: Congenital deficiency of alpha₂-plasmin inhibitor in three sisters. *Haemostasis*, 11, 1982, s. 176–184.

*Práca bola prednesená na VI. česko-slovenskej konferencii o trombóze a hemostáze, ktorá sa konala 27.—29.5.1999 v Hradci Králové