

무증상골수종이 동반된 경쇄아밀로이드증 환자의 출혈 경향

Bleeding Tendency of a Light Chain (AL) Amyloidosis Patient Accompanied by Asymptomatic Plasma Cell Myeloma

이화진¹ · 김지은¹ · 박선양² · 김현경¹Hwa Jeen Lee, M.D.¹, Ji-Eun Kim, M.S.¹, Seon-Yang Park, M.D.², Hyun Kyung Kim, M.D.¹서울대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

We present a case of abrupt-onset hemorrhagic tendency in a patient with amyloidosis who also had asymptomatic plasma cell myeloma. The patient was a 66-yr-old man with no previous history of hemorrhagic tendency and no family history of hemorrhagic disease. On examination, the prothrombin time and activated partial thromboplastin time were found to be prolonged and were not corrected even after a mixing test; moreover, the levels of coagulation factors I, II, V, VII, and X were almost normal. We therefore considered the presence of a nonspecific coagulation inhibitor. Although the von Willebrand factor (vWF) activity and vWF antigen level were normal due to sampling following transfusion, the increased closure time on PFA-100 (Siemens) analysis and the absence of ristocetin-induced platelet aggregation suggested the presence of acquired von Willebrand syndrome (vWS). After chemotherapy, the patient showed alleviation in the bleeding symptoms. Therefore, testing for acquired vWS should be considered when a patient has a history of recent bleeding with underlying amyloidosis.

Key Words: Amyloidosis, Plasma cell myeloma, Hemorrhagic tendency, Acquired von Willebrand syndrome

증례소개

66세 남자가 상복부 동통을 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 평소 건강하였으나 18개월 전부터 잦은 잇몸출혈이 있었으며, 내원 17개월 전 발치 시 심한 출혈로 타 병원에서 치료받았다. 10개월 전 엉덩방아를 찢은 후 복부통증이 발생하였으나, 특별한 치료 없이 지내왔다. 1주일 전 특별한 외상 없이 발생한 왼쪽 무릎의 부종과 동통으로 정형외과 외래를 방문하여 혈관질환으로 확인되었다.

Corresponding author: Hyun Kyung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-0853, Fax: +82-2-747-0359, E-mail: lukekhk@snu.ac.kr

Received: January 25, 2013

Revision received: February 22, 2013

Accepted: April 22, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

응급실에서 시행한 복부초음파와 컴퓨터단층촬영에서 비장피막하혈종(splenic subcapsular hematoma)과 간종대(hepatomegaly)가 관찰되었다(Fig. 1). 일반혈액검사에서 혈색소 9.5 g/dL, 백혈구수 5,600/μL (중성구 70%, 림프구 24%, 단구 5%, 호산구 1%), 혈소판수 76,000/μL이었으며, 일반화학검사에서 총단백/알부민 6.3/3.0 g/dL, AST/ALT 34/19 IU/L, 총빌리루빈 0.8 mg/dL, 칼슘 8.8 mg/dL이었으며, 요검사에서 알부민 1+ 이외에는 정상소견이었다. 혈청단백전기영동검사(CAPILLARYS™ 2, Sebia, Lisses, France)에서 단클론단백이 1.03 g/dL 관찰되었고, 혈청면역전기영동검사(Sebia)에서 IgG, lambda (람다)형의 단클론감마병증이 확인되었다. 골수검사에서 람다경쇄에만 염색되는 클론성 형질세포가 전체유헤세포의 21.8%를 차지하였다(Fig. 2). 콩고레드(Congo red) 염색에서 골수 내 간질(interstitial space)과 일부 혈관벽에 사과녹색이 중굴절(apple green birefringence) 양상을 보였다. 골수 내에 형질세포가 10%이상이나 골수종의 특이한 증상이 관찰되지 않아, 무증상골수종을 동반한 경쇄아밀로이드증으로 진단하였다. 환자에서 잇몸출혈이 지속되어, 출혈경향의 원인을 찾기 위해 혈액내과와 진단검사의학과와의 협진이 진행되었다.

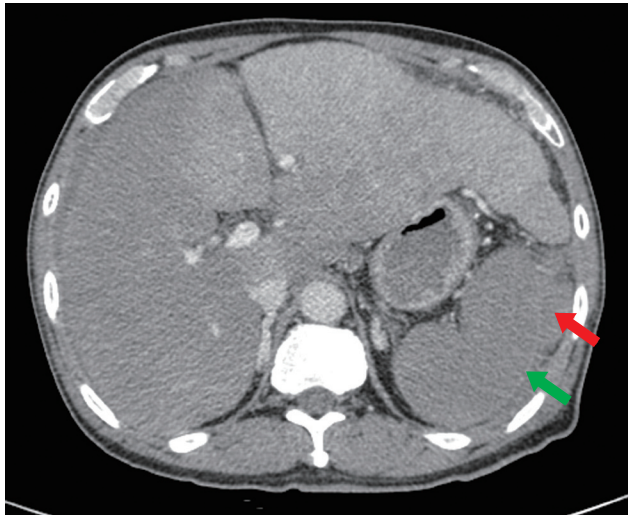


Fig. 1. Abdominal computed tomography showed splenic subcapsular hematoma (red arrow). Spleen showed increase in size, lobulating contour, decreased perfusion with delayed capsular enhancement (green arrow) on portal phase and increased amount of perisplenic fluid.

증례 해결 과정

환자에서 출혈성 질환의 가족력은 없었고, 과거력에서도 성장기에는 출혈경향이 없었으며, 불과 내원 18개월 전부터 출혈경향을 보여 후천적으로 발생하는 출혈성 질환의 가능성이 높았다. 환자는 항고혈압제 복용 중이었으며, 다른 항응고제나 민간보조식품 섭취는 없었다. 이학적 검사에서 혀에 멍이 여러 군데 관찰되었으나 그 외 다른 부위에서는 특이소견이 없었다.

환자의 혈소판 수는 81,000/ μ L로 중등도로 감소되어 있었으나, 자발성 출혈 성향을 보이는 혈소판수치(10,000/ μ L)보다 상당히 높아 환자의 중등도 감소된 혈소판수가 출혈경향을 설명할 수는 없었다. 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)이 17.1초(참고범위 9.5-12.5초)로 연장되었으며, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 33.2초(참고범위 26.0-35.3초)로 정상이었다. 우선 PT 결과가 연장되었기 때문에 혼합PT 시험(mixing PT test)을 시행한 결과, 정상혈장과 혼합 후 즉시 측정된 PT는 14.5초, 2시간 항온 후 측정된 PT는 14.8초로 정상 참고

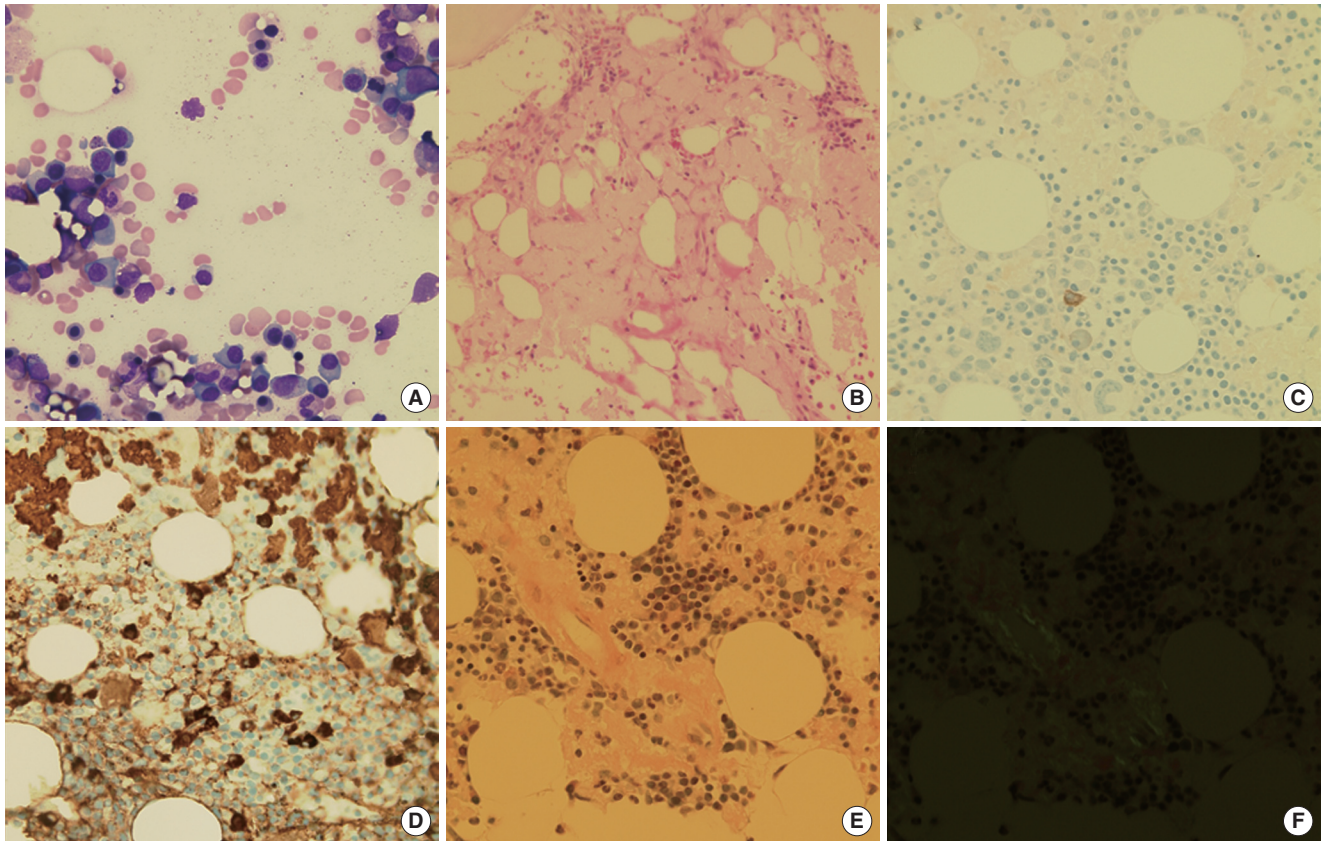


Fig. 2. (A) Bone marrow aspiration showed increased number of plasma cells (21.8% of total nucleated cells, Wright Giemsa, $\times 400$). (B) Bone marrow biopsy showed interstitial deposits of pink amorphous waxy-appearing substances (H&E, $\times 200$). (C, D) Increased clonal plasma cells are negative for cytoplasmic kappa light chain (C) and positive for lambda light chain (D) in bone marrow biopsy (Immunohistochemical stain, $\times 400$). (E, F) Congo red stain produced amyloid pink to red (E) by standard light microscopy and apple-green birefringence (F) under polarized light microscopy (Congo Red, $\times 400$).

범위 이내로 교정되지 않는 소견을 보여 응고인자에 대한 비특이적 억제인자의 존재가 의심되었다. 그러나 응고인자 II의 농도가 73% (참고범위 60-140%)로 정상이었으며 응고인자 V의 농도는 57% (참고범위 60-140%), 응고인자 VII 59% (참고범위 60-140%) 및 응고인자 X 58% (참고범위 60-140%)로 참고범위보다 경미하게 낮은 농도일 뿐, 출혈을 초래할 만큼 낮은 활성도(보통 응고인자 활성도의 10% 이하일 때 출혈경향 보일 수 있음)[1]를 보이지 않았다. 다음날 추적검사에서 PT 16.4초, aPTT 38.1초, 섬유소원(HemosIL fibrinogen-C XL, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA) 242 mg/dL (참고범위 230-380 mg/dL), D-dimer (HemosIL D-dimer HS, Instrumentation Laboratory) 17.2 µg/mL (참고범위 0.4미만)이었다. 문헌보고에 의하면 골수종 환자의 혈중에는 항응고단백의 일종인 heparan sulfate proteoglycan이 증가하여 이것이 섬유소원에서 섬유소(fibrin)로 활성화되는 과정을 억제하여 응고검사 결과들을 연장시킬 수 있다[2, 3]. 따라서 본 환자에서 PT와 aPTT의 연장, 혼합 PT검사에서 교정되지 않은 점, 응고인자 I, II, V, VII, X의 활성도가 거의 정상에 가까운 점 등의 소견으로 볼 때, 본 환자에서 PT와 aPTT의 연장의 원인으로 특정 응고인자에 대한 억제제보다는 heparan sulfate proteoglycan과 같은 항응고단백의 증가로 섬유소원에서 섬유소로 활성화가 억제되어 PT와 aPTT가 연

장되었을 가능성이 있다.

혈소판기능과 폰빌레브란트인자(von Willebrand factor, vWF) 이상여부를 확인하기 위해 시행한 platelet function analyzer (PFA-100, Siemens, Deerfield, IL, US)에 의한 혈소판기능검사에서 아교질-에피네프린 카트리지(collagen/epinephrine cartridge)의 폐쇄시간(closure time)이 263초(참고범위 80-180초), 아교질-아데노신이인산 카트리지(collagen/ADP cartridge)에서 300초 초과(참고범위 63-109초)로 모두 연장되어 있어 폰빌레브란트병 또는 선천성 혈소판기능장애를 의심할 수 있었다. 환자가 어지럼증을 호소하여 적혈구 3단위를 수혈 후 다음날 ELISA법으로 시행한 vWF 항원은 200% (참고범위 47-197%), 응고법으로 시행한 vWF 활성도(ristocetin cofactor activity; Lumi-Aggregometer, Chrono-Log, Havertown, PA, USA)는 199.9% (참고범위 44-158%), western blot으로 측정된 vWF 중합체는 정상 형태를 보였으며, 응고인자 VIII 농도가 187% (참고범위 52-190%)로 정상이었다. 수혈 7일 후 시행한 혈소판응집검사(Lumi-Aggregometer, Chrono-Log)에서 아데노신이인산, 에피네프린, 아교질에 대한 응집반응은 정상을 보였으나, 리스토세틴에 대한 혈소판응집(ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA)이 소실되어(Fig. 3), 후천폰빌레브란트증후군이 의심되었다.

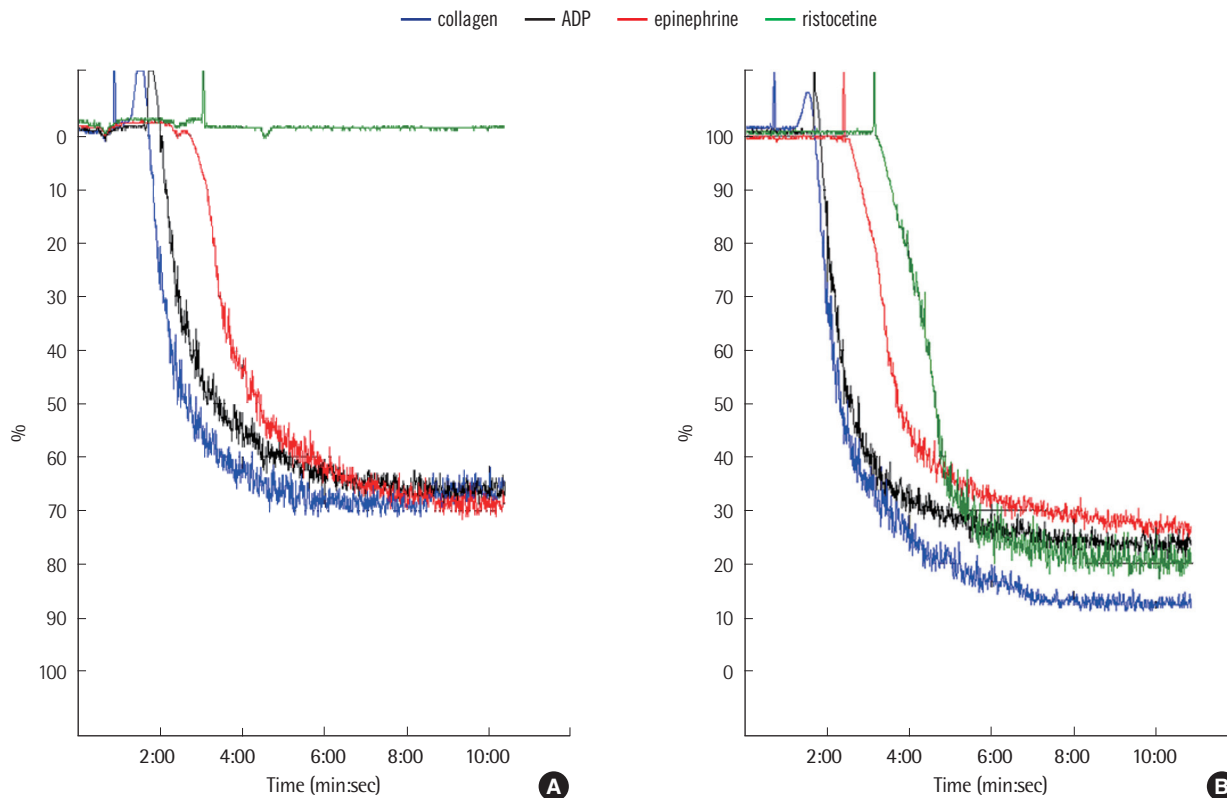


Fig. 3. Results of platelet aggregation test in the patient (A) and a healthy control (B). The patient showed normal aggregation response to 10 µM ADP (71%), 10 µM epinephrine (75%) and 2 µg/mL collagen (72%), but no aggregation response to 1.25 mg/mL ristocetin.

이후 환자는 6주 간격으로 melphalan과 dexamethasone 치료를 받았고, 현재 혈청단백면역고정전기영동에서 이상소견이 발견되지 않는다. 항암화학요법을 시행한 4년간의 추적관찰에서 첫 2년간은 잇몸출혈이 간헐적으로 발생했지만, 이후 현재까지 출혈양상을 보이지 않고 있다.

검사의학적 진단

무증상골수종을 동반한 경색아밀로이드증으로 확진된 환자에서 18개월 전부터 시작된 출혈 성향의 원인으로 mixing PT에서 교정되지 않는 heparan sulfate proteoglycan 같은 비특이적인 항응고단백의 존재가 의심되었고, PFA-100의 연장소견과 함께 혈소판 응집검사서 RIPA의 소실 소견으로 후천폰빌레브란트증후군(acquired von Willebrand syndrome)에 의한 것으로 생각되었다.

상호 토론

이화진(진단검사의학과): 본 환자와 같이 아밀로이드증 환자에서 관찰되는 출혈 성향의 원인들로 무엇이 있으며, 이를 진단하기 위한 검사방법으로는 어떤 것이 있습니까?

김현경(진단검사의학과): 아밀로이드증 환자에서 출혈의 원인들은 첫째, 조직에 침착된 아밀로이드섬유(amyloid fibril)는 응고인자들을 흡착하여 혈중 응고인자 농도를 감소시키는 후천응고인자결핍증을 일으킬 수 있습니다[4]. 응고인자 X 결핍이 흔하고, 응고인자 II, V, VII, IX결핍증도 발생할 수 있고, 복합응고인자결핍증도 보고되어 있습니다[4, 5]. 이러한 응고인자결핍증은 PT와 aPTT 검사로 선별하고 특정 응고인자의 활성도를 측정하여 진단합니다. 둘째, 본 환자와 같이 heparan sulfate proteoglycan과 같은 항응고단백이 증가하여 섬유소원에서 섬유소로 활성화되는 과정을 억제하여 PT, aPTT, thrombin time 등을 연장시키며 혼합검사에서 교정되지 않는 소견을 보일 수 있습니다[2]. 본 환자에서는 시행하지 못했지만 트롬빈시간(thrombin time)과 혼합트롬빈시간검사를 추가로 시행하여 트롬빈시간의 연장과 혼합트롬빈시간이 교정되지 않는 소견을 확인하면 항응고단백의 증가로 인한 섬유소원의 활성도 감소를 시사하는 간접적인 증거를 확보할 수 있습니다. 현재 국내 검사실의 검사들로는 이러한 항응고단백을 동정하기 어려워, 응고검사소견을 복합적으로 해석해서 유추해야 합니다. 셋째, 플라스미노겐(plasminogen)과 플라스미노겐 활성화인자(plasminogen activator) 증가, 항플라스민(antiplasmin) 감소 등과 같은 섬유소용해항진(hyperfibrinolysis)이 관찰될 수 있으나, 출혈과 연관성은 확인되지 않았습니다[4]. 넷째, 혈소판기능이 감소하여 출혈성향을 보일 수 있으며, 이 경우는 출혈시간(bleeding time), PFA-100, 혈소판

응집능검사(platelet aggregation test)로 확인할 수 있습니다[4]. 다섯째, 아밀로이드섬유가 혈관벽 주위로 침착되어 혈관의 신축성을 감소시켜 출혈을 야기할 수 있습니다[4]. 마지막으로 아밀로이드섬유에 vWF가 흡착되어 vWF가 감소하는 후천폰빌레브란트증후군이 발생할 수 있으며, vWF 항원과 vWF 활성도 감소와 platelet aggregation test에서 RIPA의 감소로 확인할 수 있습니다[6].

이: 아밀로이드증에서 출혈은 주로 어디서 발생하고 그 양상과 치료방침은 무엇입니까?

박선양(혈액종양내과): 아밀로이드증의 약 30%에서 외부충격 없이 자발성(spontaneous) 출혈이 발생하며[4, 7-9], 특히 아밀로이드증의 진단을 위해 조직생검을 진행할 때 출혈의 위험이 높기 때문에 출혈 원인을 파악하는 진단검사가 반드시 필요합니다. 뇌출혈, 위장관출혈, 비출혈 및 조직생검과 연관된 출혈이 흔하며, 그밖에 비노생식세포나 심낭막의 출혈도 경험할 수 있습니다[4]. 출혈에 대한 치료로는 출혈 원인에 따라 대처하게 되는데, 응고인자결핍일 때는 신선동결혈장, 동결침전제, 유전자재조합활성화 7인자(recombinant activated factor VIIa, rFVIIa) 등을 사용하며, 혈소판 기능에 이상이 있거나 후천폰빌레브란트증후군에서는 데스모프레스인(DDAVP)을 일차적으로 사용하고 출혈이 심하면 혈소판수혈이나 rFVIIa의 투여를 시도해 볼 수 있습니다[4]. 무엇보다도 아밀로이드증 자체에 대해서 항암화학요법과 조절모세포이식 치료를 하면 출혈양상이 호전되거나 없어질 수 있습니다[4, 10].

이: 상기 환자에서와 같이 PFA-100검사서 연장소견이 나올 때 가능성 있는 원인으로는 어떤 것이 있습니까?

김: PFA-100은 혈소판부착과 응집정도를 측정할 수 있는 신속 장비입니다. 중증 혈소판기능이상(Bernard-Soulier syndrome, Glanzmann's thrombasthenia)을 검출하는 민감도는 거의 100%로 우수하나 경미한 혈소판기능이상(platelet secretion defect)을 검출하는 민감도는 낮습니다[11, 12]. 그러나 폰빌레브란트병의 진단에서 PFA-100 민감도는 85-90%로 높습니다[13]. 혈소판수가 80,000/μL 이하로 낮은 경우는 PFA-100이 연장될 수 있어 해석에 주의를 요합니다[14]. 본 환자에서는 혈소판수가 80,000/μL로 경미하게 낮으나 이로 인해 PFA-100의 폐쇄시간이 300초 이상으로 연장되었을 가능성이 적고, RIPA가 소실된 것으로 보아 vWF 활성도가 낮아서 연장되었을 것으로 추정할 수 있습니다.

이: 본 환자에서 출혈경향의 원인 중 하나로 제시된 후천폰빌레브란트증후군의 발생원인은 무엇입니까?

김: 후천폰빌레브란트증후군은 림프세포증식질환, 골수증식질환, 자가면역질환, 단일클론감마병증, 고형종양, 심혈관질환 등과 연관되어 주로 발생합니다[15]. 그 병인으로는 첫째, 림프세포증식질환, 단일클론감마병증, 전신홍반루푸스와 같은 자가면역 질환과 연관되어 나타날 경우, vWF에 대한 자가항체가 주된 병인입니다

[15, 16]. 이를 증명하기 위해서는 vWF에 대한 항체검사를 ELISA로 시행할 수 있습니다[17]. 둘째, 전단력의 증가에 의한 vWF의 단백질 분해 증가인데, 심실중격결손이나 대동맥판막협착증(aortic stenosis), 일차성폐고혈압(primary pulmonary hypertension)과 같은 심혈관질환에서는 혈관벽의 전단력이 증가하게 되어 a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13)에 의한 vWF의 단백질 분해가 증가할 수 있습니다[15, 16]. 따라서 고분자량 vWF 중합체가 고갈되고 2A형 폰빌레브란트병과 유사한 출혈성향을 보일 수 있습니다[16]. 이때는 vWF의 활성도는 감소하지만 vWF의 농도는 상대적으로 정상치를 나타냅니다. 셋째로는 vWF가 혈소판 혹은 종양세포에 흡착되어 제거되는 것으로, 골수증식질환에서 혈소판수치와 vWF 중합체의 크기가 역의 관계를 보이는 것을 관찰할 수 있는데, 증가된 혈소판에 vWF가 흡착되어 ADAMTS13에 의한 분해가 촉진되기 때문입니다. 골수증식질환에서 혈소판수치를 낮추면 vWF 중합체의 분포가 정상화되는 것을 볼 수 있습니다[18]. 그리고 드물게 이소성으로 당단백 Ib를 발현하는 비호지킨림프종, 다발성골수종, 부신 피질암종 등의 종양세포 표면에 vWF가 결합되어 제거되기도 합니다[19, 20]. 넷째로 갑상선기능저하증과 후천폰빌레브란트증후군의 연관성이 보고된 적이 있습니다. 갑상선기능이 저하된 상태에서는 vWF의 생성과 분비가 줄어들어 내인성 응고인자들에 영향을 미치고 aPTT가 연장됩니다[2, 16]. 다섯째로 몇몇 약물이 후천폰빌레브란트증후군을 유발할 수 있습니다. Valproic acid, ciprofloxacin, griseofulvin, hydroxyethyl starch 등이 vWF의 단백분해를 증가시키는 약물로 알려져 있습니다[15, 16]. 이와 같이 후천폰빌레브란트증후군의 발병기전은 상당히 이질적이고 증상 또한 가벼운 점막피부 출혈부터 생명을 위협하는 출혈까지 다양합니다[15].

이: 국제혈전지혈학회에서 제시한 후천폰빌레브란트증후군의 진단기준은 1) 후천적인 출혈경향을 보이면서, 2) vWF 활성도가 vWF 항원에 비해 상당히 감소되어 vWF 활성도/vWF 항원의 비율이 0.7 미만일 때 진단할 수 있는데[15], vWF 항원에 비해 vWF 활성도가 상대적으로 더 낮아지는 이유는 무엇입니까?

김: 후천폰빌레브란트증후군의 병리학적 기전 중에서 전단력의 증가나 혈소판 혹은 종양세포에 의해 vWF가 흡착되는 상황에서 고분자량의 vWF가 저기능성의 저분자량 vWF로 분해되면서 vWF 활성도가 감소될 수 있습니다[21]. 또한, 항-vWF 항체가 vWF의 제8인자 결합 부위에만 선택적으로 결합하여 기능만 억제하는 가능성 등을 생각해 볼 수 있습니다[21, 22].

이: 환자는 RIPA에 응집이 저하된 소견을 보여 후천폰빌레브란트증후군으로 추정되었으나, vWF 활성도 검사에서 정상소견을 보였는데 그 이유는 무엇입니까?

김: 본 환자는 아마도 수혈 후에 vWF 활성도 검사를 시행하여

수혈한 혈장 내 vWF가 환자의 체내에 있어 정상농도를 보였을 가능성이 있습니다. 후천폰빌레브란트증후군이 의심되면 수혈 전에 검사를 시행해야 하는 것이 바람직합니다.

이: 후천폰빌레브란트증후군의 발병률은 0.04%로 알려져 있는데[23], 국내에서는 후천폰빌레브란트증후군에 대한 보고가 어느 정도 이루어지고 있습니까?

김: 외국보고에 비해서 국내에서 후천폰빌레브란트증후군의 보고가 아주 드문 편인데[21, 24], 대부분의 후천폰빌레브란트증후군 환자들은 중증 외상이나 주요 침습수술에 노출되기 전에는 출혈이 없거나 경미하므로 후천폰빌레브란트증후군을 의심하지 않았거나, 기저질환을 치료함으로써 출혈경향이 회복되기 때문에 실제 발병이 저평가되었을 수 있습니다. 이번 증례를 통해서 후천폰빌레브란트증후군에 대한 관심을 가졌으면 합니다. 특히 원인이 되는 기저질환을 가진 환자에서 출혈성향을 보일 경우, 후천폰빌레브란트증후군의 가능성을 염두에 두고 해당 응고검사를 진행하여 정확한 진단이 이루어지기를 기대합니다.

증례 중요점

무증상골수종이 동반된 경색아밀로이드증 환자가 출혈성향을 보이는 경우 기본적인 응고검사 이외에도 vWF 항원, vWF 활성도 및 혈소판응집검사를 시행하여 후천폰빌레브란트증후군 동반여부를 확인하는 것이 필요하다.

요 약

최근 발생한 출혈성 경향을 주소로 내원한 66세 남자 환자에서 무증상골수종이 동반된 아밀로이드증을 진단하였다. 이 환자에서 관찰되는 출혈경향의 원인을 파악하기 위해 시행된 응고검사결과, 첫째는 PT와 aPTT가 연장되면서 혼합검사에서 교정되지 않고, 응고인자 I, II, V, VII, 그리고 X가 거의 정상수치를 보여 비특이적 억제인자의 존재가능성이 제시되었다. 둘째로 PFA-100의 폐쇄시간의 연장과 ristocetin에 대한 혈소판응집반응도 소실된 소견으로 후천폰빌레브란트증후군이 의심되었다. 기저질환에 대한 치료 후, 환자의 출혈 증상은 호전되었다. 아밀로이드증 환자가 출혈성향을 보이는 경우 후천폰빌레브란트증후군의 가능성을 고려하고 이를 확인하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, Giansily M, Mannucci PM, Schved JF, et al. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders:

- its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost* 2002;88:576-82.
2. Khoory MS, Nesheim ME, Bowie EJ, Mann KG. Circulating heparan sulfate proteoglycan anticoagulant from a patient with a plasma cell disorder. *J Clin Invest* 1980;65:666-74.
3. Hwang KK, Grossman JM, Visvanathan S, Chukwuocha RU, Woods VL, Jr, Le DT, et al. Identification of anti-thrombin antibodies in the antiphospholipid syndrome that interfere with the inactivation of thrombin by antithrombin. *J Immunol* 2001;167:7192-8.
4. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stocksclaeder M, Scharf RE. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:947-55.
5. Enjeti AK, Walsh M, Seldon M. Spontaneous major bleeding in acquired factor X deficiency secondary to AL-amyloidosis. *Haemophilia* 2005;11:535-8.
6. Kos CA, Ward JE, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, O'Hara C, et al. Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2007;82:363-7.
7. Gamba G, Montani N, Anesi E, Palladini G, Capezzera M, Soldavini E, et al. Clotting alterations in primary systemic amyloidosis. *Haematologica* 2000;85:289-92.
8. Kyle RA and Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
9. 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.
10. Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG, 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.
11. Kratzer MA. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2006;4:1845-6.
12. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4:312-9.
13. Favaloro EJ. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:537-45.
14. Harrison P. The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 2005;130:3-10.
15. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-9.
16. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
17. Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2003;9:303-8.
18. Tatewaki W, Takahashi H, Shibata A. Multimeric composition of plasma von Willebrand factor in chronic myeloproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 1988;10:417-25.
19. Tefferi A, Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA, Dalton RJ, Nichols WL. Acquired von Willebrand's disease due to aberrant expression of platelet glycoprotein Ib by marginal zone lymphoma cells. *Br J Haematol* 1997;96:850-3.
20. Scrobahaci ML, Daniel MT, Levy Y, Marolleau JP, Brouet JC. Expression of GpIb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1993;84:471-5.
21. Pakk HW, Kim IH, Park SH, Lee DS, Park SY, Cho HI, et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with amyloidosis. *Korean J Hematol* 2009;44:310-4.
22. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2008;6:565-8.
23. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. *Am J Hematol* 2003;72:243-7.
24. Hong S, Lee J, Chi H, Lee C, Nah S, Kim Y, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by acquired von Willebrand's syndrome. *Lupus* 2008;17:846-8.