

ITP, TTP, HUS

2021.06.04.

(Idiopathias)Immun Thrombocytopenia (ITP) története

- Első leíró: Werlhof 1735
- Kaznelson (1916): TCT destrukció a lépben
 - Első splenectomia: 1917 (Schloffer)
- Etiológia: Harrington (1951)
 - Önkísérlet: ITP-s beteg plazmája egészséges önkéntesben TCTpeniát okoz
 - Humorális thrombocyta-ellenes faktor
- Shuman (1975): A homológ és autológ TCT ellenes plazmafaktor: IgG

ITP klinikai tünetek

- Akutan kialakuló forma
- Gyakran fiataloknál
- Kritikusán alacsony tct szám ($<5,000$ per μl $<10,000$ per μl)
- Nyálkahártyavérzések
- Purpurák
- Lehet életet veszélyeztető vérzés (pl.:subaracnoidealis)
- Gyakran infectio után alakul ki
- Lép nagyság normális

ITP pathogenesis

- **Örökletes:** Adams 13 génmutáció [9q34.2](#)
- **Nem örökletes:**
 - 60 %-ban kimutatható tct ellenes antitest
 - A leggyakrabban IgG típusú glycoprotein IIb-IIIa vagy
 - glycoprotein Ib-IX ellenesek
 - Tct élettartam megrövidül akár néhány órára is
 - Sequestráció a májban és a lépben
 - Acut ITP esetében megakrocyta szaporulat a csontvelőben

Immun Thrombocytopenia

3 féle klinikai megjelenés:

- Új betegség (< 3 hónap)
- Persistens (3-12 hónap)
- Chronicus (> 12 hónap)^[1]
 - Miért szükséges ez az újabb besorolás?
 - Az acut és a chronicus felosztás retrospectív meghatározás; az új definíció a betegek jobb felosztását jelenti a klinikai vizsgálatok számára.
- **Refracter:** Olyan beteg, aki a splenectomy után relabál

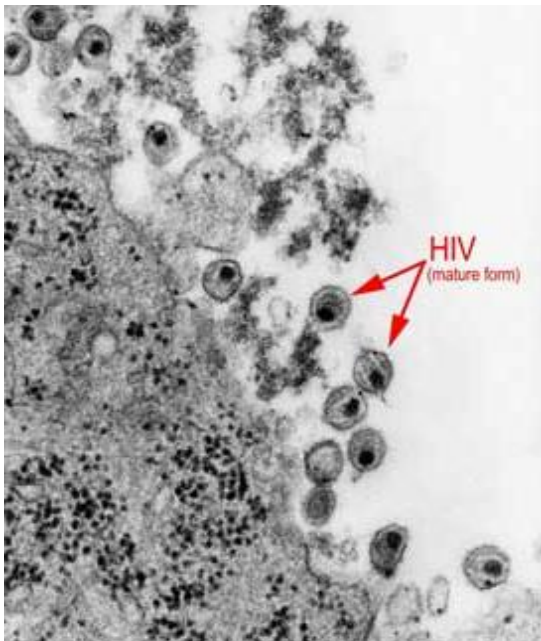
Az ITP epidemiológiája

- Felnőtt ITP éves incidenciája:
66/1.000.000 lakos/év¹
- Gyermekkori ITP esetében az incidencia:
50/1.000.000 lakos/év
- Évszakok szerint nincs különbség
- Átlagos életkor: 55 56 év

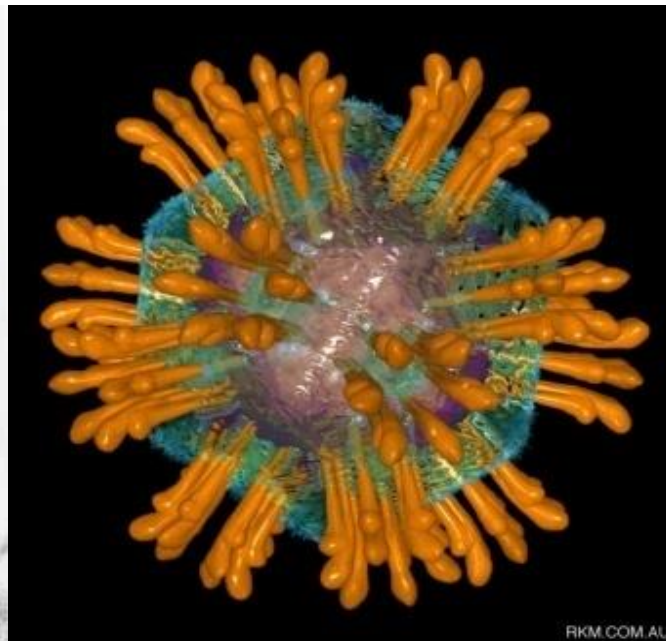
Immune Thrombocytopenia

Postinfecióós megjelenés

HIV



HCV



H. pylori



Helicobacter pylori fertőzés

- *H. pylori* (HP) jelenléte autoimmun betegségekben, elsősorban ITP-ben
 - HP kezelésekor javult az ITP (más kezelésekre refrakter esetekben is)
 - Sikeres HP eradikáció javítja a TCT számot a HP pozitív betegekben (ORR: 50%, CR: 42%)
 - Prevalencia: USA: ~21.6%, Más országokban: 46- 90%
- Szerológia és kilégzési teszt ajánlható

ITP diagnózis

Kizárásos diagnózis

Thrombocyta szám: $10\text{-}50 \times 10^9/\text{l}$

Kenet: csökkent tct-szám és nagyobb tct-k

Csontvelő: normális vagy magasabb megakaryocytaszám (csak 60 év felett ajánlott)

Antitestek: Thrombocyta ellenes IgG, vagy igM antitest *GPIIb/IIIa* vagy *GPIb* ellen

Thyreoglobulin ellenes antitest:

Antinuclearis faktor: SLE is lehet a háttérben

AIHA-val társulhat, direkt Coombs pozitivitás (**Evans' syndroma**)

Immunglobulinok, IgA, immunhiányos állapot kizárására

Alvadási tesztek: PT,APTI,TI,Fibrinogén, D-dimer

Tct élettartam megrövidül

Diff. dg.

Causes of thrombocytopenia in adults

Falsely low platelet counts (pseudothrombocytopenia)
In vitro platelet clumping caused by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-dependent agglutinins (naturally occurring antibodies)
In vitro platelet clumping caused by an insufficiently anticoagulated specimen
In vitro platelet clumping caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (eg, abciximab) (NOTE: these can also cause true thrombocytopenia)
Giant platelets counted by automated counter as white blood cells rather than platelets
Common causes of thrombocytopenia
Primary immune thrombocytopenia (ITP)
Drug-induced immune thrombocytopenia (DITP)
Heparin (NOTE: special case, also can cause thrombosis)
Quinine (as in over-the-counter tablets for leg cramps; also in beverages)
Sulfonamides (eg, trimethoprim-sulfamethoxazole [Bactrim; Septra])
Acetaminophen (Tylenol, Panadol)
Cimetidine (Tagamet)
Ibuprofen (Advil, Motrin)
Naproxen (Aleve, Midol)
Ampicillin (Omnipen, Apo-Ampi)
Piperacillin (Pipracil, Zosyn)
Vancomycin (Vancocin)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (abciximab [ReoPro], tirofiban [Aggrastat], eptifibatide [Integrilin])
Food and beverages
Quinine-containing beverages (tonic water, Schweppes bitter lemon)
Walnuts
Certain herbal teas
Infections
HIV
Hepatitis C
Epstein-Barr virus (EBV; can be associated with infectious mononucleosis)
<i>Helicobacter pylori</i> (suspected in patients with symptoms of dyspepsia or peptic ulcer disease)
Sepsis with disseminated intravascular coagulation (DIC)
Intracellular parasites (eg, malaria, babesia)
Hypersplenism due to chronic liver disease

Diff. dg.

Alcohol
Nutrient deficiencies (eg, vitamin B12, folate, copper)
Rheumatologic/autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis)
Pregnancy
Gestational thrombocytopenia
Preeclampsia
HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver function tests, low platelets)
Other causes of thrombocytopenia
Myelodysplasia
Suspected in older patients, in whom a bone marrow biopsy may be appropriate
Cancer with disseminated intravascular coagulation
Cancer with bone marrow infiltration or suppression (eg, lymphoma, leukemia, some solid tumors)
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
Thrombotic microangiopathy (TMA)
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is manifested by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia; fever, renal failure, and/or neurologic symptoms may or may not be present
Hemolytic uremic syndrome (HUS) is typically seen in children following infection with a Shiga-toxin producing organism (<i>Escherichia coli</i> or <i>Shigella</i>)
Drug-induced TMA may occur with quinine, certain cancer therapies, calcineurin inhibitors, and others
Antiphospholipid syndrome (APS)
Aplastic anemia
Hereditary thrombocytopenias
An important consideration, especially in young patients who do not respond to treatment. Some specific syndromes are listed. However, many patients appear to have autosomal dominant thrombocytopenia with no other clinical features.
Von Willebrand disease type 2B
Wiskott-Aldrich syndrome
Alport syndrome
May-Hegglin anomaly
Fanconi syndrome
Bernard-Soulier syndrome
Thrombocytopenia absent radius syndrome

The table lists possible causes of isolated thrombocytopenia. Refer to the UpToDate topics on thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia, and drug-induced thrombocytopenia for further details and a more complete list of drugs that can cause drug-induced thrombocytopenia.

UpToDate

Krónikus ITP

A thrombocytopenia és/ vagy neutropenia anaemia nélkül: ennek leggyakoribb oka az ITP

- Manifesztáció: 12-50 év közötti nőknél
- Ok: idiopathiás, vagy más betegséggel való társulás: SLE, HIV, CLL, Hodgkin kór, AIHA.
- Pathogenesis: Thrombocyta ellenes autoantitest (IgG) komplex képződés melyet a makrophagok rövid idő alatt eltávolítanak a keringésből
- A tct féléletidő: pár órára rövidülhet
- A teljes megakaryocyte tömeg és a tct turnover fokozott (5x-szörösre)

Klinikai kép

Lassú kialakulás petechiás vérzésekkel vagy menorrhariával, főleg nyálkahártyavérzések a jellemzőek, ritka az agyvérzés

A vérzékenység enyhébb, mint ami a várható hasonlóan alacsony thrombocyta-számnál pl. csontvelőelégtelenség esetén

Ok: főleg fiatal funkcionálisan sokkal aktívabb tct-k vannak a keringésben

Sok aszimptomatikus eset kerül felfedezésre.

A lép nem tapintható !!!!!

ITP diagnóza

Basic evaluation	Tests of potential utility	Tests of unproven benefits
<ul style="list-style-type: none"> • Patient history • Family history • Physical examination • Complete blood count and reticulocyte count • Peripheral blood film • Quantitative immunoglobulin level measurement* • Bone marrow examination (in selected patients) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glycoprotein-specific antibody • Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant) • Anti-thyroid antibodies and thyroid function • Pregnancy test in women of childbearing potential • Antinuclear antibodies • Viral PCR for parvovirus and CMV 	<ul style="list-style-type: none"> • TPO • Reticulated platelets • PaltG • Bleeding time • Platelet survival study • Serum complement
<ul style="list-style-type: none"> • Blood group (Rh) • Direct antiglobulin test • H. pylori** • HIV** • HCV** 	<p><i>*Quantitative immunoglobulin level measurement should be considered in children with ITP and is recommended in those children with persistent or chronic ITP as part of reassessment evaluation</i></p> <p><i>**Recommended by the majority of the panel for adult patients regardless of geographic locale</i></p> <p>Rh, rhesus; H. pylori, Helicobacter pylori; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; PCR, polymerase chain reaction; CMV, cytomegalovirus; TPO, thrombopoietin; PaltG, platelet associated immunoglobulin G</p>	

This research was originally published in Blood Online. Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. Prepublished October 21, 2009; DOI 10.1182/blood-2009-06-225565

**Csontvelő vizsgálat javasolt: csak atípusos esetnél >60 év,
és splenectomia előtt**

ITP osztályozása

- **Gyermekekori ITP:**

- Akut ITP: 75% reverzibilis
- Többség szekunder, infekció (morbilli, varicella), allergia, vakcináció váltja ki

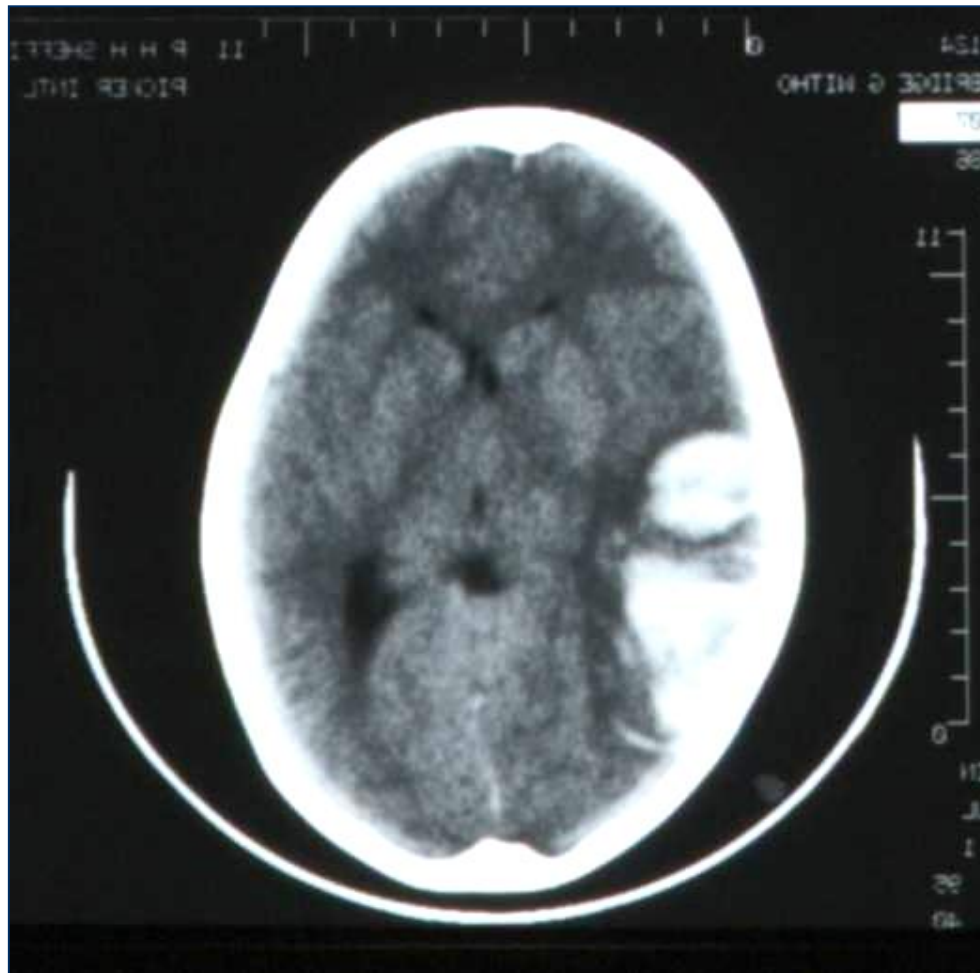
- **Felnőttkori ITP**

- Újonnan diagnosztizált
- Perzisztáló
- Krónikus ITP: 50-75%-a nem reverzibilis

Nyálkahártya vérzések

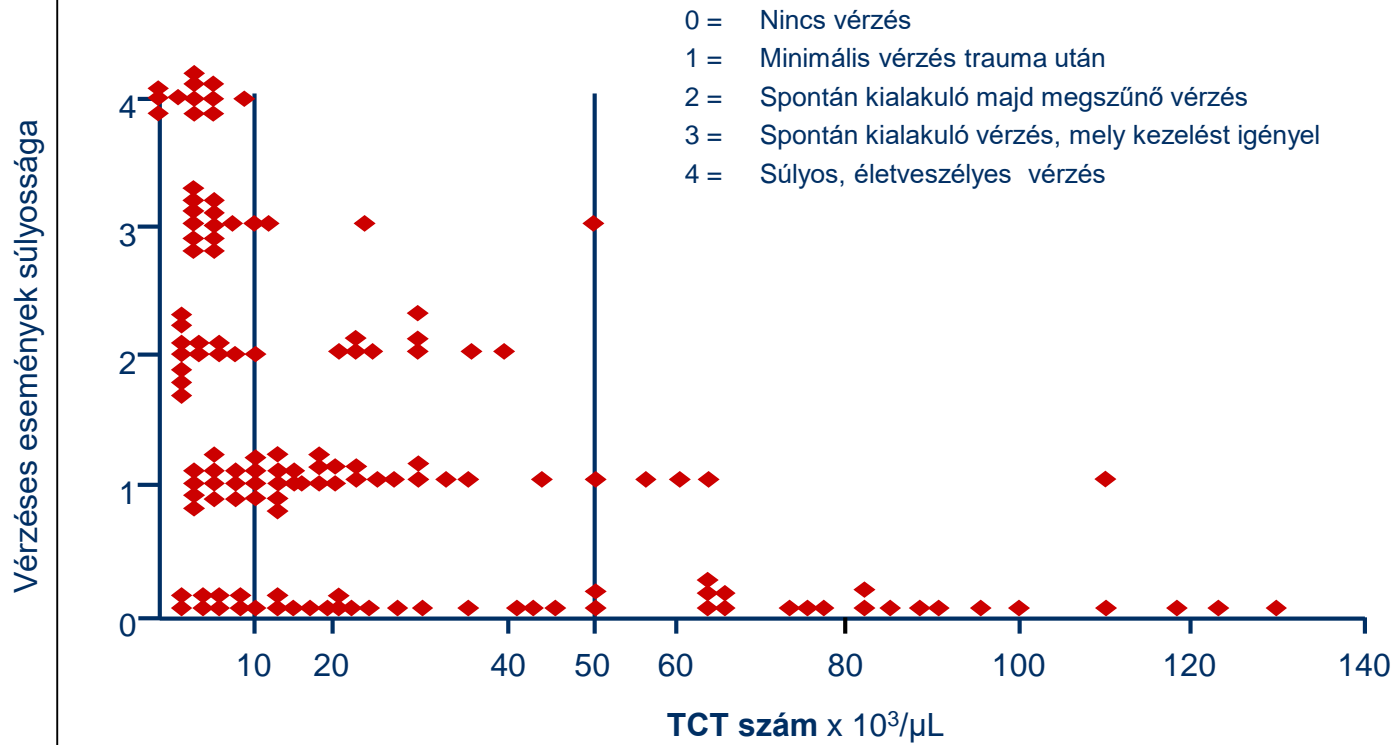


ITP-s beteg agyvérzése



Vérzéses rizikó felnőtt ITP-s betegekben

A TCT szám és a vérzés súlyosságának összefüggése



ITP kezelési alapelvek 1.

- Thrombocytopenia súlyossága **és** klinikai tünetek jelenléte alapján!
- **Nem cél a TCT szám normalizálása !!!**
- Nem kezelendő:
 - Tünetmentes beteg, TCT > 30.0 G/l

ITP kezelés alapelvek 2.

- A túlkezelést és a vérzést is el kell kerülni
- Kezelés: ha a tct szám $<20-30 \times 10^9/L$
- Sebészeti beavatkozások magasabb tct-számot kívánnak
- Az alacsony, de elfogadható tct-számot kell fenntartani

• **Minimalis toxicitás, az életminőség megőrzése**

ITP kezelési alapelvek 3.

- **Akceptálandó szempontok**

- A vérzés kiterjedtsége
- Komorbiditások, melyek vérzésre hajlamosítanak
- A speciális kezelésekből adódó komplikációk
- Aktivitás és életstílus
- Meg kell gondolni azokat a beavatkozásokat, melyek vérzékenységet okoznak.
- Figyelembe kell venni a beteg elvárásait

ITP kezelési módok

tct < $30 \times 10^9/L$ esetén

- **Az immunfolyamat megfékezése:**
 - Kortikosteroidok (max. 6 hétig)
 - Egyéb immunszuppresszív hatású gyógyszerek (Imuran, cytoxan)
 - AT termelő B sejt kiiktatása (anti-CD20 mAT)
- **A thrombocyta destrukció bénítása**
 - Intravénás immunglobulin (IVIg)
 - Anti D
- **A thrombocyta pusztulásban szereplő effektor kiiktatása**
 - Splenectomy
- **Kiváltó tényező kiiktatása:**
 - Helicobacter pylori eradikáció

Terápiás döntésben figyelembe kell venni Vérzés súlyosságát

- **Életveszélyes**

pl. koponyaűri vagy GI vérzés

- Sürgősségi kezelés

- **Nem életveszélyes**

- **Súlyos**

pl. metrorrhagia, súlyos orrvérzés

- Sürgősségi kezelés

- **Enyhe vagy közepes**

pl. petechia, ecchymosis, gingiva vérzés

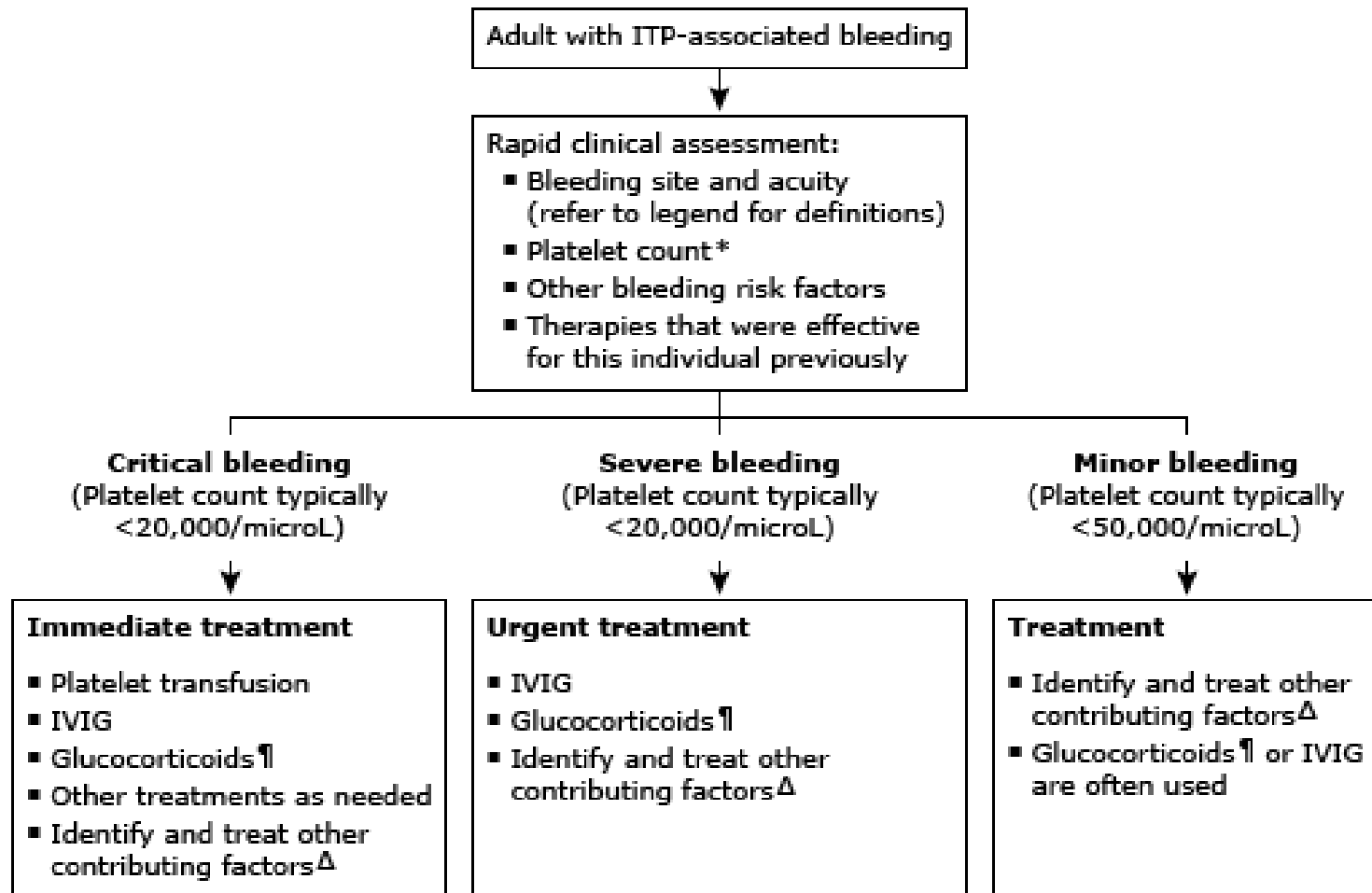
- Standard kezelés

Terápiás döntésben figyelembe kell venni: Thrombocyta szám

**Fatális vérzés:
0.0162–0.0389/beteg-év**

- **Kezelés szükséges**
 - Aktív vérzés
vagy
 - TCT szám $<10 \times 10^9/L$
- **Kezelés lehetséges**
 - Nincs vérzés, vagy enyhe vérzéses tendencia
és
 - TCT szám $10\text{--}30 \times 10^9/L$
- **Nem szükséges kezelés csak speciális esetekben (pl. sebészeti beavatkozás)**
 - Nincs vérzés
és
 - TCT szám $>30 \times 10^9/L$

Treatment of immune thrombocytopenia (ITP)-associated bleeding in adults



Tervezett beavatkozásokhoz szükséges tct szám

TCT szám

- Fogászat: $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$
- Foghúzás: $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$
- Regionális blokád: $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$
- Kis műtét: $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$
- Nagy műtét: $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$
- Nőgyógyászat:
 - Sectio Caesarea: $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$
 - Sectio Caesarea + epiduralis: $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$

Terápiás döntésben figyelembe kell venni: Kezeléssel összefüggő tényezőket

- Csak néhány terápia **evidencia-alapú** és az EMEA által törzskönyvezett
- A kezeléseknek komoly **hosszútávú mellékhatásai** lehetnek
- Az ITP **kezelése gyakran veszélyesebb**, mint az ITP

ITP sürgősségi terápia

- HD metilprednizolon:
 - 1 g/nap, 3 napig
 - ne legyen GI vérző
- Ivlg:
 - 1g/kg 1 vagy 2 napig, 2. akkor, ha a TCT szám $<50 \text{ G/l}$ - 0.4 g/kg 5 napig
 - RR: $80\% \text{ (TCT } >50 \times 10^9/\text{L})$
 $50\% \text{ (TCT } >100 \times 10^9/\text{L})$
- Iv antiD
 - (Rh+, nem splenectomizált beteg)
 - $75\mu\text{g/kg}$ (WinRho: kivonták Eu-ból)
- TCT transzfúzió (random dondor!)
 - 10 E/ 4–6 óránként vagy 3 E/óra
 - a vérzést akkor is kontrollálja, ha nem nő a TCT szám
 - $> 20 \times 10^9/\text{L}$ -el emeli a TCT számot a betegek 42%-ánál
 - Akut splenectomy IVIG-el, antifibrinolyticum: tranexamsav 3x1g/nap

Elsővonalbeli kezelés ITP-ben

- **Prednisolon** 0.5-2 mg/kg/nap 2-4 hétig per os —►
CR ~70%, tartós válasz ~10- 15%
- **Methyl-prednisolon** 30 mg/kg/nap 7 napig —►
ORR: 95%, tartós válasz kb. 23%
- **Nagy- dózisú dexamethasone** 40 mg/nap 4 napig —► **ORR** ~85%, tartós válasz >50%²
- **Steroid refrakter esetek**
 - **Iv immunglobulin (Ivlg)**: 0.5-1 g/kg/nap 1-2 nap, gyors, de átmeneti válasz ~80%-ban (3-4 hét, azoknál, akiknél jelentős vérzés észlelhető)
 - **IV Kortikosteroidok**
 - **anti-D**: 50-75 ug/kg 1 napig —> **RR**: ~70%¹ (kivonva EU-ból)

Másodvonalbeli kezelések

- **Két ok miatt szükséges:**

- **Relapszus:**

- Elsőként: az elsődleges kezelés megismétlése javasolt:
 - Kortikosteroid
 - Ivlg

- **Refrakter betegség:**

- Nem reagál → refrakter betegség
 - Két formája van:
 - Reagál a kezelésre, de folyamatos kezelést igényel
 - Nem reagál a kezelésre

Hazai gyakorlat: másodvonalbeli kezelések

1. Rituximab 70%

Rituximab hatástalan: splenectomia

2. Splenectomia 30%

- A splenectomiák száma jelentősen csökkent (kb. fele a korábbi gyakorlatnak)
- A jelenlegi trend az, hogy halasztják a splenectomiát és gyógyszeres kezelést javasolnak pl: rituximab

Splenectomy (1)

- **Indikáció:** 12 hónap után, mivel spontán remisszió addig következhet be
- **Hatás:** nem kuratív, a TCT destrukció effektor szervének eliminációja, opsonizáció megmarad
- **Várható terápiás válasz:**
 - Jó válasz várható:
 - Ha a szekvesztráció főleg splenikus: **96% reagál!**
 - Ha a kezdeti TCT >14.0 G/l
 - Ha jól reagál Ivlg-re
 - Hepatikus v. hepatosplenikus szekvesztráció esetén **is reagálhatnak** a betegek!
- **Splenectomy előtt védőoltás:**
- **Pneumococcus oltás:** Emlékeztető oltás 5 évente esedékes.
- **Haemophilus influenzae B** elleni oltás
- Ajánlott azoknak a betegeknek, akiket gyermekkorukban nem immunizáltak.
- Az oltást csak egyszer kell beadni.
- **Meningococcus oltás**

Splenectomy ITP-ben

- **Splenectomy végzésének kritériumai:**

- Súlyos thrombocytopenia (TCT szám $<10 \times 10^9/L$)
- Nagy vérzéses rizikó (TCT szám $<30 \times 10^9/L$)
- Folyamatos steroid alkalmazás szükségessége a megfelelő TCT szám eléréséhez

- ORR: **88%** (2116 betegben)²
- CR (TCT szám $>150 \times 10^9/L$): **66%**
2623 betegben (követési idő: 1-153 hónap)²
- Tartós válasz (>5 év): **64%**²
- Élethosszig tartó kissé fokozott fertőzésveszély
(mortalitás: 0.73/1000 beteg-év)

Splenectomy (2)

- **Laparoscopic splenectomy:** mortalitás 0.2%
 - Residualis lép nem ritka
- **Szövődmények:**
 - Halálos ritka
 - **Korai: embolia, vérzés, infekció: 26%**
 - **Késői: 5%**
 - 65 év felett nem ajánlott!
- **Postsplenectomiás infekciók megelőzése:**
 - **Vakcináció:**
 - Polyvalens pneumococcus (Pneumovax II, 5 évente revakcináció)
 - Meningococcus C
 - Haemophilus infl. B (Hib), évente influenza
 - **Antibiotikum profilaxis: nem ajánlott**

- Krónikus ITP kezelése

Thrombopoietin



**Thrombopoietin (TPO)
discovered by
Endre Kelemen (1958)**

c-mpl, TPO-receptor discovered
in 1991

TPO purified and cloned in 1994

Thrombopoetin

• **Thrombopoetin felfedezése:**

1. Kelemen E, Cserhati I, Tanos B. 1958. Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythaemic sera. *Acta Haematol.* 20:350–55

- c-Mpl (thrombopoetin) receptor felfedezése: 1991
- **TPO-t tisztították, klónozták: 1994**
- A rHuTPO-val és a PEG-rHu-MGDF megkezdődtek a klinikai vizsgálatok: 1995
 - Auto- antitest kialakulása a PEG-rHu-MGDF vizsgálatban
 - Fejlesztés leállt
- **TPO mimetikumok felfedezése: 1997**

Második-generációs thrombopoetikus növekedési faktorok

- Legalább 3 hónapos eredménytelen steroid kezelés után, vagy steroid kezelésre alkalmatlan beteg esetében.
- TPO peptide mimetikum
 - **Romiplostim**
- TPO nonpeptide mimetikum
 - **Eltrombopag**
 - AKR501
 - LGA-4665
 - S-888711
- TPO agonista antitestek



Eli Moschowitz 1925



AN ACUTE FEBRILE PLEIOCHROMIC ANEMIA WITH HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES

AN UNDESCRIBED DISEASE *

ELI MOSCHCOWITZ, M.D.
NEW YORK

This case is remarkable, clinically and anatomically.

REPORT OF CASE

History—K. Z., a girl, aged 16 years, was an elementary school graduate, had gone to business school, and had been employed for eight months preceding the illness. There were three other children, two younger and one older; all apparently were perfectly normal. There were no home difficulties, and poverty was not extreme. She had spent September 4 and 5 at Rockaway Beach, where she appeared in perfect health and spirits. She had returned home on the evening of September 5 and slept well. On the morning of September 6, she complained of weakness in the upper extremities and had pain on moving the wrists and elbows; she already had marked pallor and was slightly constipated. The symptoms increased in severity until she was admitted to the Beth Israel Hospital, September 15. While at home, she had a constant fever, the temperature rising once to 104 F. and staying at other times between 101 and 102 F.

Arch Intern Med 1925; 36: 89-93

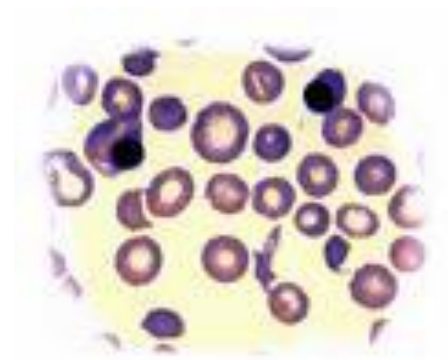
1. táblázat | TTP és HUS: ismert pathomechanizmusú kórképek életkori megjelenése [2]

Tipikus életkori kezdet	Valószínű diagnózis	Klinikum	A diagnózist igazoló tesztek
Újszülöttkortól a felnőtt korig	Congenitalis TTP (Upshaw-Shulman sy)	súlyos sárgaság „burgundi” vizelet jelentősebb hematuria nélkül, hasonló tünetek vérrokonoknál vagy testvéreknél, újszülöttkori halál magzati fejlődési elmaradás vagy magzati elhalás (42%), vagy klinikai TTP a 3. trimeszterben	ADAMTS13-aktivitás <10 % ADAMTS13-inhibitor hiánya ADAMTS13-génmutáció
Terhesség	'Late-onset' USS		
Újszülöttkor – < 6 hónapos életkor	Methylmalonil aciduria-HUS (Cobalamin-C defektus)	táplálási nehézség, növekedési és fejlődési elmaradás, hypotonia	hyperhomocysteinaemia, hypomethionaemia, methylmalonilaciduria, MMACHC-mutáció
Újszülöttkor - < 1–2 éves életkor	Diacylglycerol kinase epsilon-mutáció (DGKE)	hypertonia, hematuria, proteinuria, veseelégtelenség	DGKE-génmutáció
< 2 év	Pneumococcus-HUS (neuraminidase-HUS)	láz, invazív S. pneumoniae infekció: pneumonia, meningitis, septicaemia (emphyema, subduralis tályog)	pozitív direkt Coombs, T antigén aktiváció, pozitív tenyésztés (vér, liquor), PCR
> 6 hónap – < 5 év	STEC-HUS (régábban D+HUS)	(véres) hasmenés az elmúlt 2 hétben STEC vagy Shigella dysenteriae endemiás területen	széklettenyésztés: MacConkey agar: 0157: H7, PCR: Shiga-toxin savó: anti-LPS-antitestek
Serdülőkortól a felnőtt korig	Autoimmun-TTP	hematológiai tünetek idegrendszeri tünetek ± változó mértékű vesecérintettség láz	ADAMTS13-aktivitás <10 % ADAMTS13-inhibitor
Születéstől a felnőttkorig	Komplementmediált aHUS	hematológiai tünetek akut veseelégtelenség tünetei atípiára utaló tünetek (7. táblázat)	komplement C3, C4 alternatív összkomplement HF, BF, IF, MCP expresszió anti-HF-antitest komplementgenetikai vizsgálat

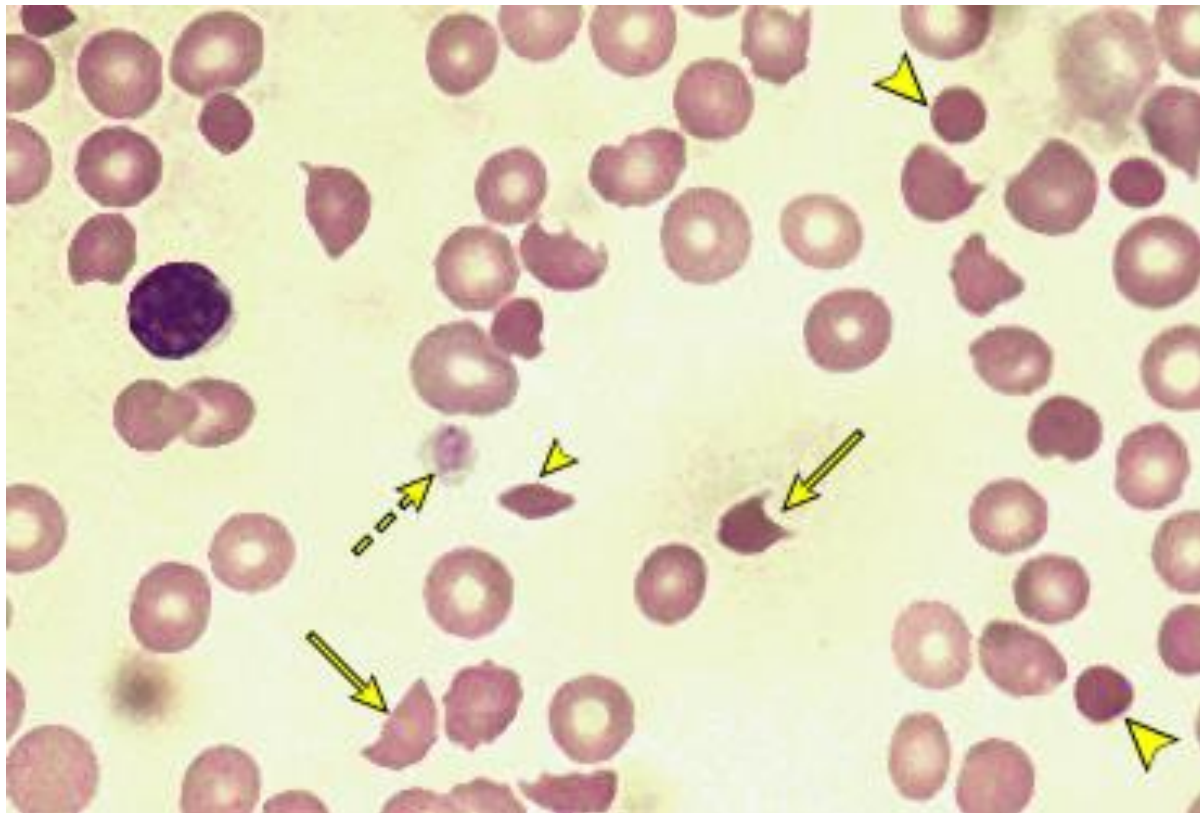
HUS: haemolytikus uraemiás szindróma; TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura; ADAMTS13: A desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; MMACHC: methylmalonil aciduria és homocysteinuria; PCR: polimeráz láncreakció; STEC: Shiga-toxin producing Escherichia coli; LPS: lipopolysacharid; HF: komplement H faktor; IF: komplement I faktor; BF: komplement B faktor; MCP: membrán kofaktor protein (CD46)

Microangiopathias anaemiák

- Thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP)
- Hemolyticus uremias szindróma (HUS)
- Terhesség asszociált (HELLP szindróma)
- DIC
- Vasculitis (SLE, stb)
- Metasztatikus malignómák
- Csontvelő transzplantáció
- Vese allograft kilökődés
- Pulmonális hipertenzió
- HIV fertőzés
- Más fertőzések (vírus, gomba)



Perifériás kenet microangiopathias haemolitikus anaemiában schistocyták jelenlétével



Systemic disorders that may present with MAHA and thrombocytopenia		
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	May be caused by infection, malignancy, postpartum hemorrhage with hypotension, or a vascular abnormality such as a giant hemangioma (eg, Kasabach-Merritt syndrome).	Thrombocytopenia, decreased fibrinogen, and elevated D-dimer are typical with acute or chronic DIC. MAHA may occur. Prolongation of the PT and aPTT are seen in acute DIC.
Systemic infection	May include bacterial, viral, rickettsial, or fungal organisms. High fever and shaking chills are common.	
Systemic malignancy	May occur with occult systemic malignancy. Breast, prostate, lung, pancreatic, or gastrointestinal tumors are often responsible.	Depends on specific tumor.
Pregnancy-related syndromes (eg, severe preeclampsia, HELLP)	Typically present in third trimester or postpartum. Severe hypertension and liver involvement are often present. Abnormalities resolve with delivery.	Elevated hepatic transaminases. Acute kidney injury is uncommon.
Severe hypertension	Typically, systolic BP >200 mm Hg and diastolic BP >100 mm Hg. Neurologic features including PRES may be present. Hypertension may also occur in primary TMAs with severe renal involvement, so the temporal relationship is important. Abnormalities resolve with control of the BP.	Often associated with severe renal failure. Renal biopsy demonstrates TMA identical to the primary TMA syndromes.
Systemic rheumatic diseases (eg, SLE, SSc, APS)	SLE may be associated with hypertension, renal insufficiency, and autoimmune cytopenias. APS typically presents with arterial and/or venous thromboembolism but can also produce a TMA.	Serologic testing may show autoantibodies characteristic of the underlying condition; APS may have prolonged aPTT. Renal biopsy may demonstrate TMA identical to the primary TMA syndromes.
Hematopoietic cell transplant	May occur with autologous or allogeneic transplant. May be associated with exposure to cytotoxic chemotherapy, radiation, systemic infection, or a calcineurin inhibitor.	No specific findings.
Solid organ transplant	May be associated with calcineurin inhibitor administration. May be associated with infection such as CMV in the setting of immunosuppression. In patients receiving a kidney transplant for a primary TMA syndrome, the syndrome may recur in the transplanted kidney.	Renal biopsy may have features of rejection.

2. táblázat | A thromboticus microangiopathiák (TTP és HUS) megállapításához és az azonnali kezelés megkezdéséhez szükséges, sürgősséggel elvégzendő vizsgálatok [10]

A diagnózishoz szükséges	Jellemző érték
direkt Coombs-teszt	negatív
teljes vérkép	thrombocytopenia (TTP < 50 G/l; HUS < 150 G/l), anaemia, reticulocytosis
perifériás kenet	fragmentocytosis ± magvas vörösvérsejtek, spherocyták, polychromasia basophil pettyezettség
sc-haptoglobin	alacsony/mérhetetlenül alacsony
sc-indirekt bilirubin	normális/enyhén kóros/ritkán emelkedett
LDH	magas (leggyakrabban 1000–5000 IU/l)
transzaminázok	normális/enyhén kóros
szűrő coagulogram (PT, APTT, fibrinogén)	normális/enyhén kóros
kreatininemelkedés	TTP: gyakran mérsékelt, kreatinin 200 mikromol/L alatt marad HUS: gyakran jelentős, az akut vesekárosodás mértékének pontos megítélését ld. a 6. táblázatban
troponin	normális/változó mértékű emelkedés
CRP	normális/enyhén kóros
procalcitonin	normális/enyhén kóros (veseelégtelenség: magas)
teljes vizelet	változó mértékű hemoglobinuria, proteinuria, (micro)haematuria

Thromboticus thrombocytopeniás purpura, TTP

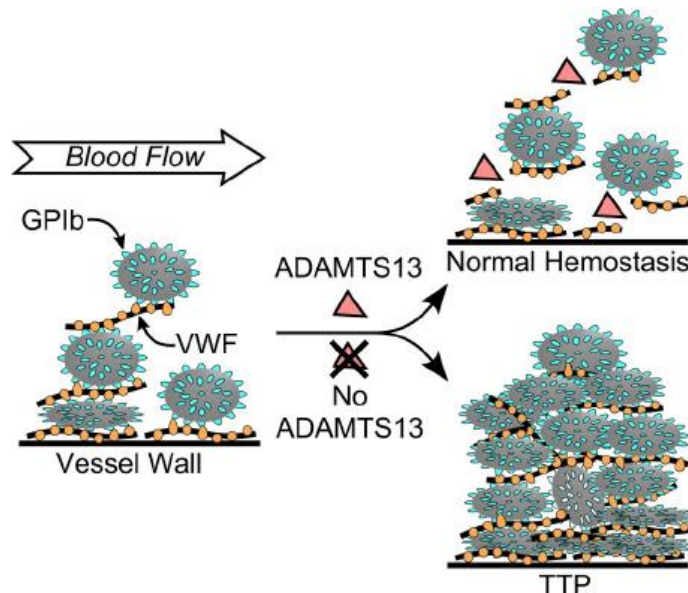
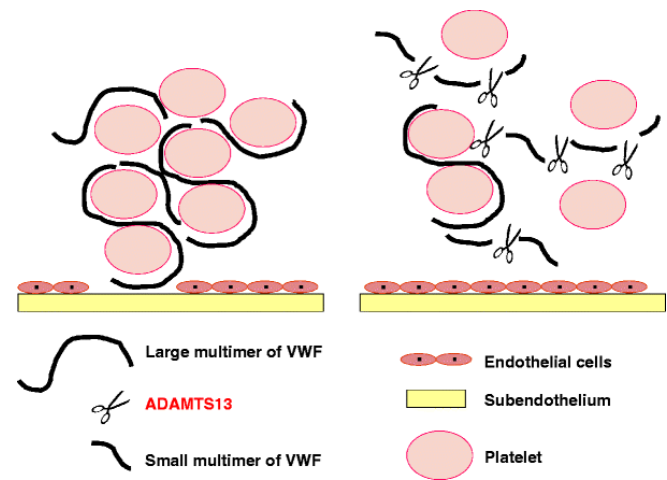
- A TTP ritka, potenciálisan fatális betegség.
- Incidencia 2-6/ millió/év
- A TTP súlyos ADAMS13 deficienciát okoz
- Két fő formája a hereditár (iTTP) és a congenitális (cTTP)
- A TTP és a HUS ADAMS13 aktivitásban különbözik egymástól.
- TTP: ADAMS13 aktivitás: $< 10 \text{ u/L}$
- HUS: ADAMS13 aktivitás: $> 10 \text{ u/L}$

TTP klinikai tünetek (pentád)

- Coombs negatív hemolitikus anaemia
- Trombocitopénia TCT: $<100 \times 10^9$
- Veseelégtelenség
- Hullámzó neurológiai tünetek
- Láz
- Az esetek 40%-ban van meg csak a klasszikus pentád

TTP örökletes forma ADAMTS13 gén deficiencia

- ADAMS 13 géndeficiencia
- A von Willebrand faktor hasításában vesz részt



TTP Szerezett forma, hajlamosító tényezők

ADAMTS13 fehérje ellenes antitestek jelenléte

Autoimmun betegség(SLE, etc)

HIV fertőzés

Terhesség

Malignus betegség

A legtöbb betegnél rizikótényező nem állapítható meg

TTP kezelés

- Plazmeferezis nélkül (80 %-ban fatális)
- Egymás utáni napokon ADAMS13 aktivitási szinthez illesztve, amíg a TCT szám nem normalizálódik.
- Steroid, Rituximab 100mg hetente 4 alkalommal
- **Caplacizumab:** bivalens anti-von Willebrand fehérje antitest (A1 domén) (mely a glicoprotein 1b-hez kapcsolódik.

blokkolja a TCT aggregációt, csökkenti

A szervkárosodást



Haemolytikus uraemiás szindróma TMA

A három fő tünet:

- Microangiopathias hemolyticus anaemia
 - Thrombocytopenia
 - Veseelégtelenség
-
- Leggyakoribb gyermekeknél (90%)
 - GI prodroma
 - Gyakran a fertőzés E. coli 0157: H7 vagy más exotoxin-termelő baktériumok
 - GI prodroma nélkül: komplement defektus
 - Th: spontán remisszió is lehetséges néha
 - Plazmaferezis
-
- Eculizumab anti C5 antitest

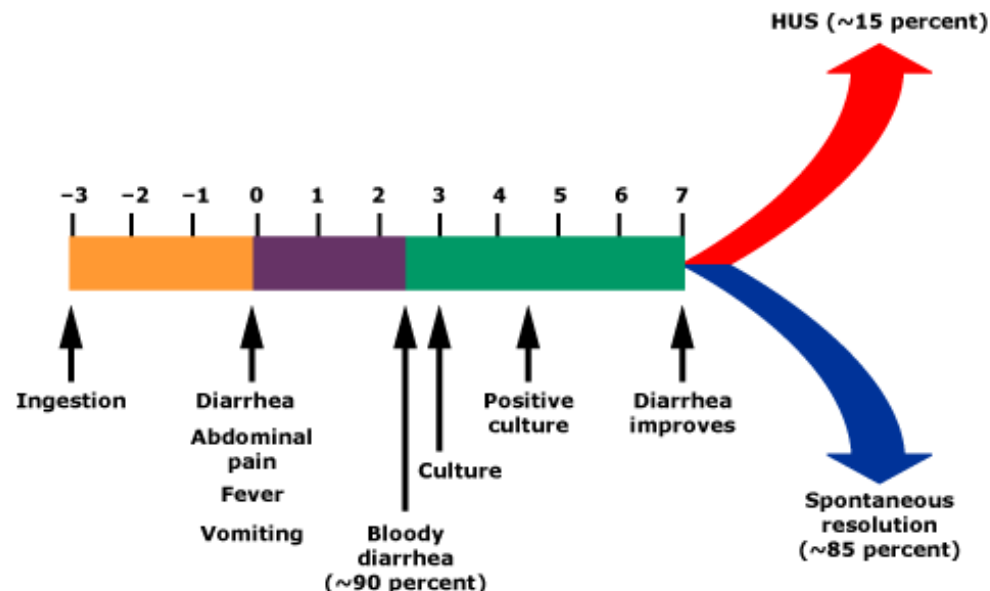
HUS

- 1. „Típusos” megnevezéssel a jellemzően egyetlen epizódként zajló, heveny gastroenteritist követően fellépő, szupportív kezelésre jól reagáló, súlyos krónikus vesekárosodáshoz vagy halálhoz csak ritkán vezető formákat soroljuk.
- 2. „Atípusos” jelzővel azokat a kórformákat jelezzük, melyek az esetek többségében nem reagálnak a szükséges mértékben szupportív és/vagy vesepótló kezelésre, klinikai kórlefolyásuk relap-szusokkal tarkított és/vagy családi halmozódást mutatnak.
- Gyakran progrediálnak, a veseműködés tartós hanyatlásához vezetnek; nem ritka a fatális kimenetel HUS-ban az ADAMTS13-aktivitás normális, vagy csak kissé csökkent.

Típusos HUS

- A verotoxint/shiga-like toxint termelő, enterohaemorrhagiás E. coli (VTEC/STEC, Magyarországon leggyakrabban E. coli 0157:NM) okozta fertőzésekhez kapcsolódó típusos, avagy STEC-HUS.
- A gyermekkori akut veseelégtelenség leggyakoribb formája, felnőttkorban sem ritka.
- A Magyarországon igazolt STEC-HUS megbetegedések kb. fele fordult elő felnőttekben
- A prodromális fázisban görcsös, vizes, majd gyakran véres hasmenés alakul ki, amelyet kb. 7–10 nap múlva követ az akut veseelégtelenség
- A típusos HUS felismerését segíti, hogy tipikusan akut gastroenteritist követően 7–10 nappal jelenik meg, gyakran ekkor a betegnek már nincs hasmenése.
- A típusos HUS diagnózisának megerősítését mikrobiológiai (tenyésztés, a kórokozó azonosítása, toxinkimutatás a székletmintában vagy az azonosított kórokozóban molekuláris biológiai vagy szerológiai eljárással) vagy immunológiai (STEC-törzsre jellemző LPS elleni szerológiai válasz igazolása) vizsgálatok segítik.

Typical clinical course of *Escherichia coli* O157:H7 infections



About three days after ingestion of the organism, the patient develops diarrhea, abdominal pain, fever, and vomiting. The diarrhea becomes bloody one to three days later, rarely on the first day. In 80 to 90 percent of infected children with positive cultures, visible blood is present in the stools. When bloody diarrhea first develops, the patient has a normal platelet count, creatinine concentration, and packed-cell volume, with no red cell fragmentation. However, if studies of the coagulation and fibrinolytic systems are done early in the illness, there is evidence that thrombin generation is increased, fibrin deposition is occurring, and plasminogen activation is suppressed.

HUS: hemolytic uremic syndrome.

Reproduced with permission from: Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005; 365:1073. Copyright ©2005 Elsevier.

UpToDate®

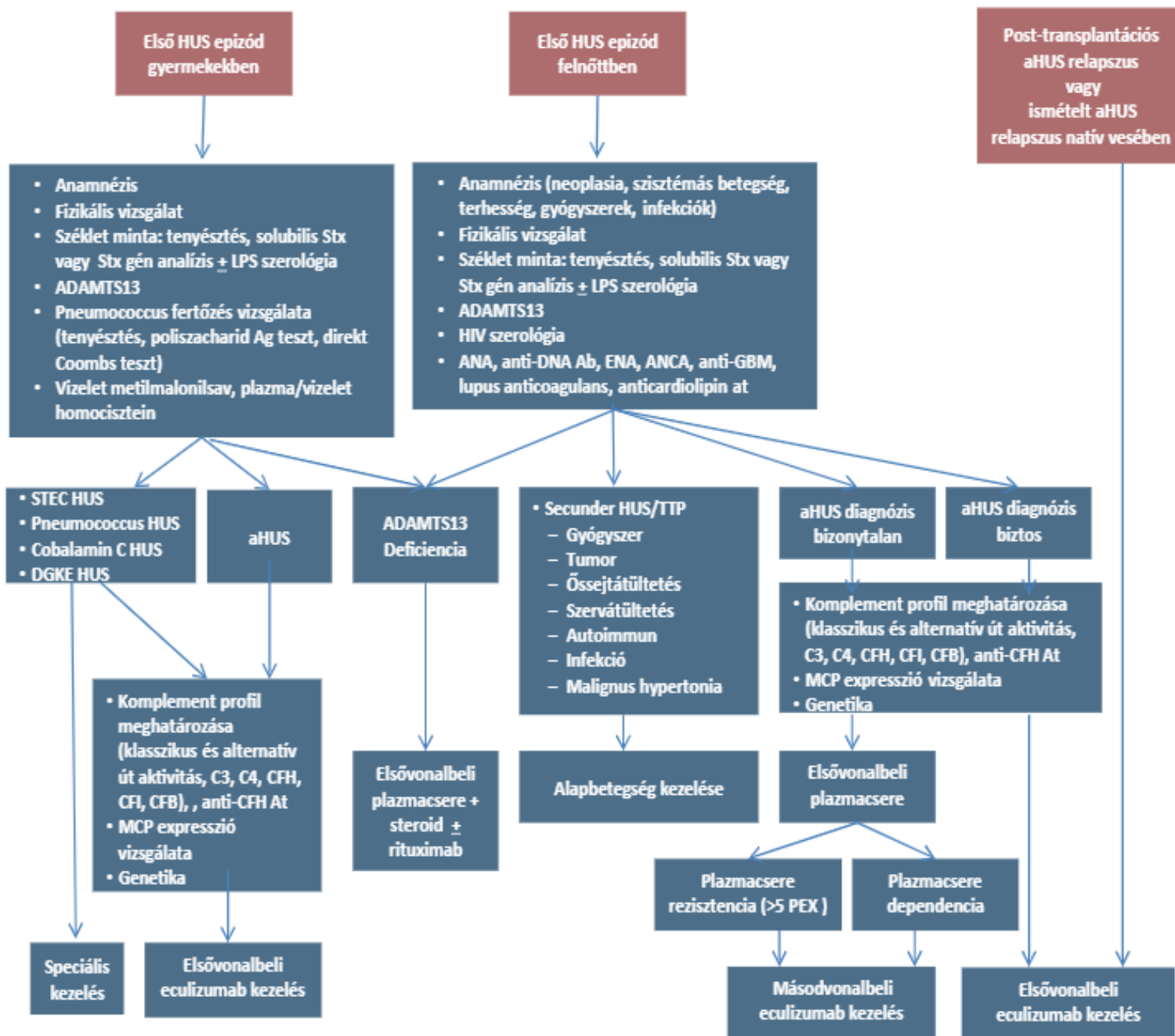
Komplement mediált atípusos aHUS

- Közös jellemzőjük a súlyos, progresszív lefolyás, egyes esetekben relapszusokra való hajlam.
- Minden életkorban előfordulhat, de főleg csecsemőket, gyermekeket és fiatal felnőtteket érintő betegség.
- Ritka; becsült incidenciája kb. 1–2/1 millió.
- H és I faktor mutációk

HUS kezelés

- Felőtt betegeknél aHUS klinikai diagnóza esetén első vonalú kezelésként plazmacsere javasolt.
- Eredménytelenség esetén felnőtt betegeknél is eculizumabra kell váltani, ha 5 plazmacserét követően nincs legalább 25%os javulás a szérumkreatinin szintben, függetlenül a hematológiai tünetek és paraméterek változásától, ha a szekunder okok nagy valószínűséggel kizárhatók.
- Az aHUS relapszusa esetén felnőtt betegnél is első vonalú eculizumabkezelés javasolt (1B) .

A felvételt követő 24 órán belül el kell kezdeni az ellátást



10. táblázat | Szekunder thromboticus microangiopathiák [1, 10–13, 15, 16, 19]

• Gyógyszeres kezelés:
– Kinin
– Tienopiridinek: tiklopidin, klopido g rel
– Kalcineurininhibitorok: ciklosporin, takrolimusz
– mTOR-gátlók: sziro l imus, evero l imusz
– Kemoterápiás szerek: mitomicin B, cisz pl atin, bleomicin, gemcitabin stb.
– Angiogenezisgátlók: bevacizumab
– Tirozin-kináz gátlók: szunitinib
– Egyéb szerek: orális fogamzásgátlók, interferon stb.
• Malignus hypertonia (gyakran tünetszegény IgA-nephropathia talaján)
• Disszeminált tumorok, gyakran mucintermelő adenocarcinomák
• Terhesség
• Infekciók:
– vírusinfekciók (pl. HIV, CMV stb.)
– sepsis: baktérium, gomba
• Allogén őssejtátültetés: graft versus host betegség
• Autoimmun kórképek:
– SLE,
– antifoszfolipid syndroma
– SSC renális krízis
– egyéb kórképek
• Műtétek, fehérjevesztő állapotok, pancreatitis