

Immunthrombocytopenia és a thrombotikus microangiopathiák

Dr. Tóth Orsolya/Alizadeh
Hussain
PTE ÁOK KK
I.sz. Belklinika, Hematológiai
Tanszék
2026.06.05.



Thrombocytopenia

- A vérlemezkeszám $150000/\mu\text{l}$ alá csökkenése
- Csak $<50000/\mu\text{l}$ esetén hosszabbodik meg a vérzési idő.
- Életveszélyes spontán vérzések típusosan csak $<10000/\mu\text{l}$ fordulnak elő.
- A vérzések tipikus formái: Petechiák, nyálkahártya vérzések, vérömlenyek, orr- és ínyvérzések, menorrhagiák, ritkán intrakraniális vérzések.
- Okai: csökkent képzés - fokozott pusztulás - kombinált ok: csökkent képzés és fokozott pusztulás

A thrombocytopenia okai

- Pseudothrombocytopenia – EDTA-val antikoagulált vérben összezsapzódnak a thrombocyták – valójában normál TCT szám
- Veleszületett - ritka, többnyire trombocitopátiák esetén.
- Szerzett
 - Képzési rendellenesség - pl. csontvelő-elégtelenségben (pl. leukémia, MDS, AA, MM, B12-vitamin-hiány).
 - Fokozott lebontás (pl. ITP, szepszis, TTP, DIC, SLE, PTP, gyógyszer indukálta thrombocytopenia).
 - Megoszlási rendellenesség – hypersplenizmus
 - Dilúció - masszív vérátömlesztés miatt

- **Csökkent képzés** (amegakaryocytás thrombocytopenia)

Veleszületett: Fanconi, Wiscott-Aldrich, May-Hegglin anomalia, Bernard Soulier sy.

Szerzett:

- csontvelőkárosodás (gyógyszerek, sugár, vírusfertőzések, megakaryocyta ellenes antitest)
- csontvelőinfiltráció: leukaemia, carcinoma, osteomyelofibrosis
- ineffectiv képzés: B12, folsav hiány, MDS, alkohol

- **Fokozott pusztulás** (megakaryocytás thrombocytopenia)

Immun mechanizmus:

Autoimmun (ITP), alloimmun (neonatalis, posttranszfúziós),
gyógyszer okozta (heparin, kinidin, szulfonamid), secunder
(SLE, lymphoprolif. bet., AIDS)

Nem immun:

DIC, TTP, HUS, HELLP

hypersplenia, szívműbillentyű (mechanikus),
extrakorporális keringés (felszín okozta)

- 
- **Thrombocytopenia a képzés és a pusztulás egyidejű zavarával:**

-Alkoholos májcirrhosis

portalis hypertensio-splenomegalia

alkohol direkt toxikus hatása

- **Redistributio, fokozott sequestratio:** splenomegalia (májbetegség, myelofibrosis), hypersplenia
- **Dilúció:** masszív transzfúzió

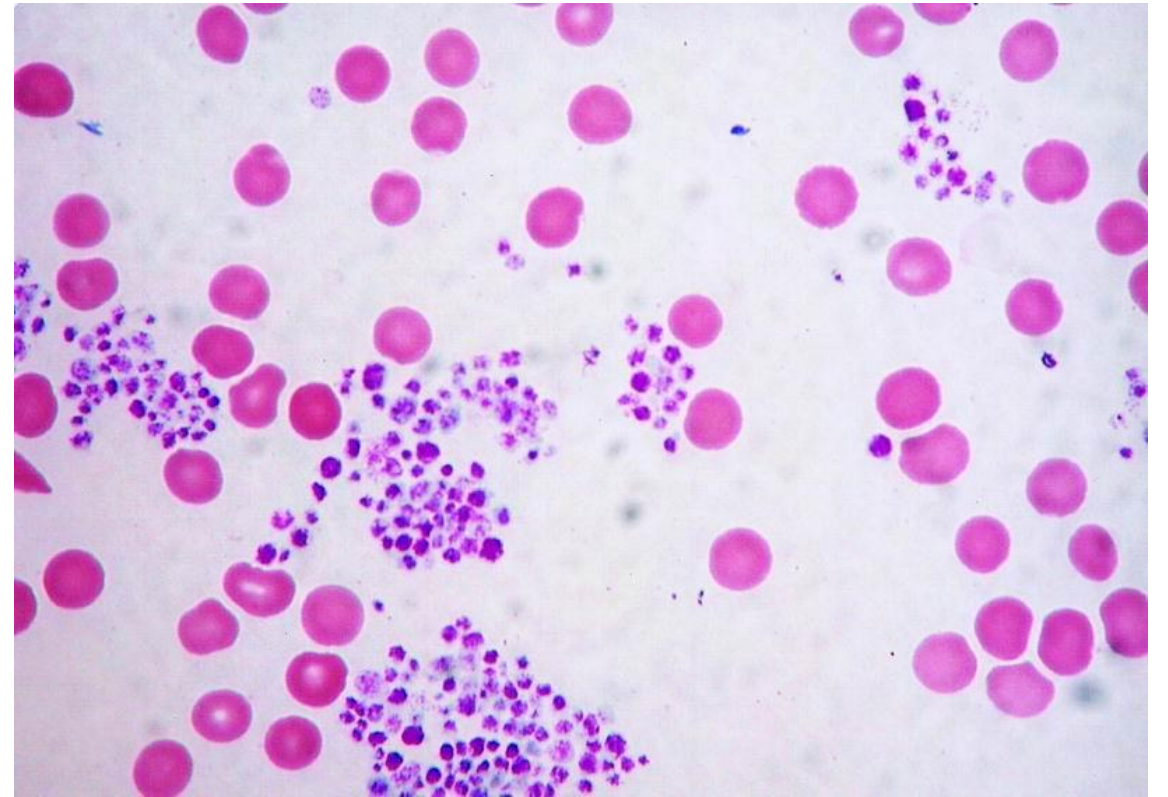
Pseudothrombocytopenia

Az összes vérkép vizsgálatok 0.07-0.11%-ban.
Többnyire EDTA-val antikoagulált vérben.

EDTA → Ca kötés → GPIIb/IIIa konformáció
változás → addig rejtett epitópok felszínre
kerülése → agglutininek kötődése, keresztkötés
a thrombocyták között → aggregátumok
létrejötté.

Ártalmatlan jelenség, lehet tartós vagy átmeneti.

Dg.: alternatív antikoaguláns (citrát), perifériás
kenet

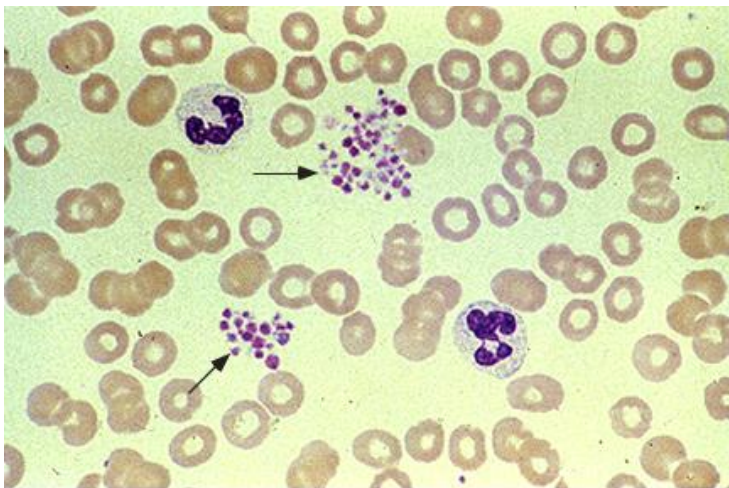




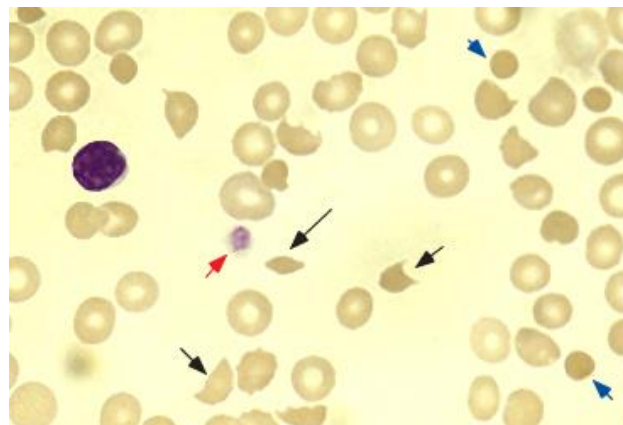
Diagnosztika

- Anamnézis (veleszületett vagy szerzett, akut vagy krónikus (akut ITP, gyógyszer), előzetes fertőzés, gyógyszer-anamnézis, terhesség, transfúzió)
- Fizikális vizsgálat (bőr, máj-lép, nyirokcsomók)
- Laborvizsgálatok (vérkép, alvadási panel, vírus serológia (hepatitis), kiváltó betegség keresése)
- Perifériás kenet (thr. szám és morfológia), fvs és vvt morfológia
- Csontvelő

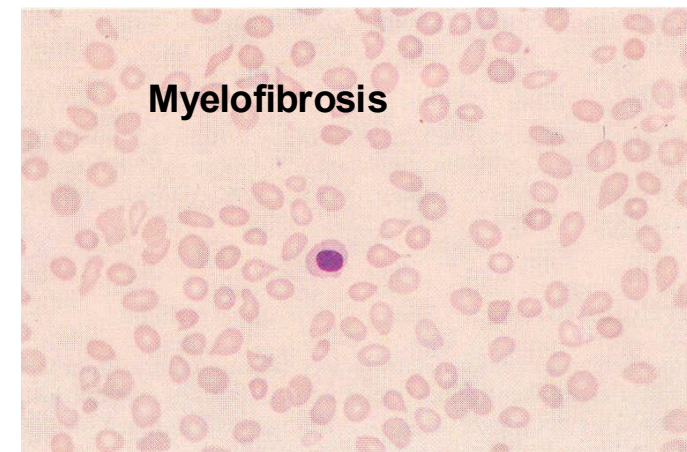
Pseudothrombocytopenia



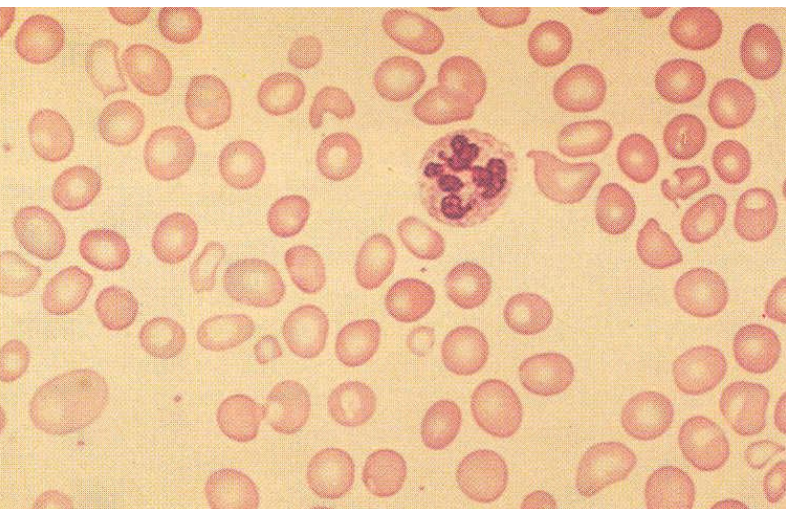
Mikroangiopathiás hemolízis



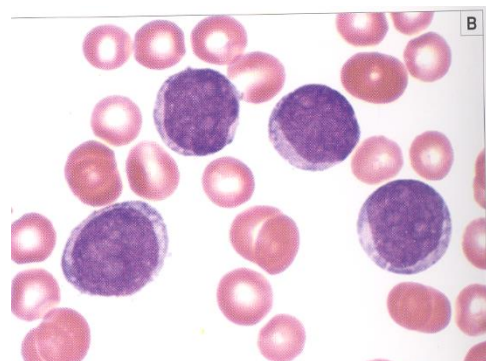
Myelofibrosis



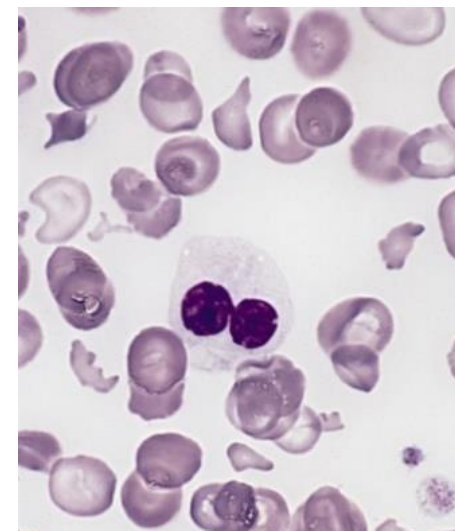
Thrombocytopenia: a perifériás kenet szerepe a differenciál diagnosztikában



B12, folsav hiány



Akut leukémia



MDS

Immunthrombocytopenia (ITP)

- Immunthrombocytopenia (ITP, korábbi elnevezés: idiopátiás thrombocytopeniás purpura) egy autoimmun hematológiai betegség
- Vérlemezék elleni immunfolyamat + csökkent vérlemezke termelés eredménye
- Klinikai következmény: csökkent vérlemezke szám, ami fokozott vérzéses rizikót eredményez
- Első leírás: 1735 - Paul Gottlieb Werlhof



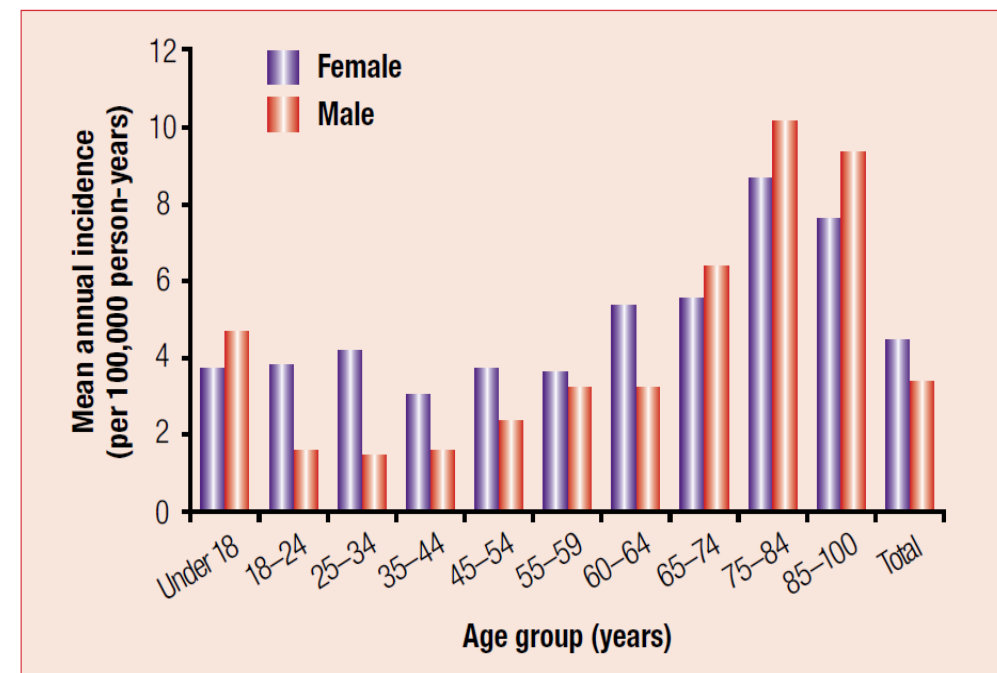
Epidemiológia

- ITP mindkét nemet érinti, minden életkorban, bár idősebb korban gyakoribb
- Thrombocytopenia háttérében diagnosztizált ITP/ év:

Felnőttek: ~1/30,000

gyerek: 1/12,000

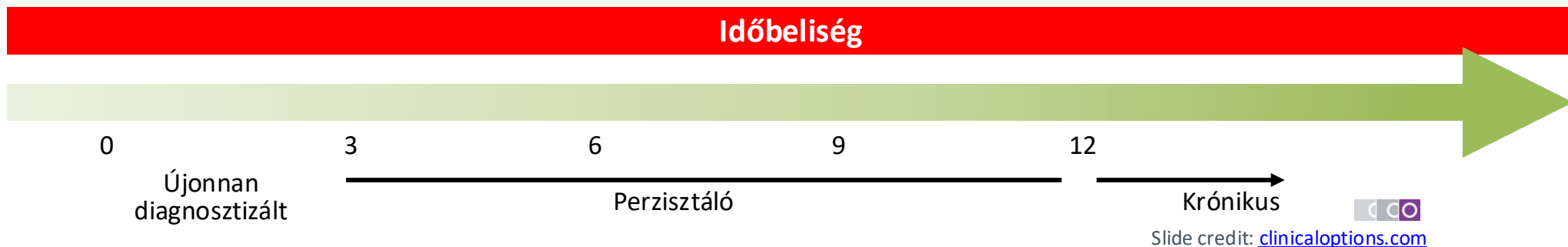
- ITP-s esetek >20%-ában egyéb immun betegség vagy krónikus infekció is található

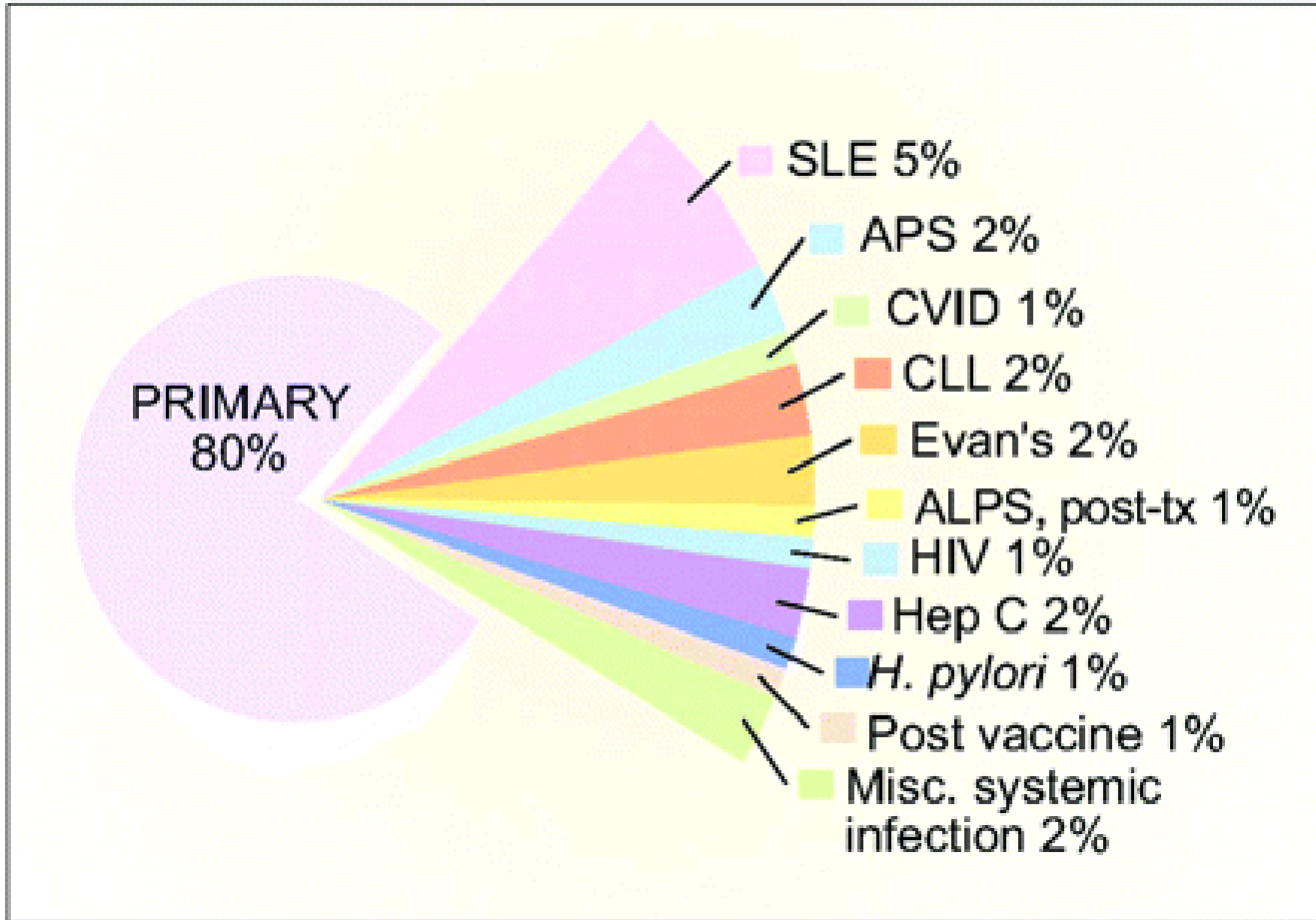


Schoonen WM, et al. Br J Haematol 2009;145(2):235-244. Image reproduced used with permission from Br J Haematol

ITP felosztása

Társul egyéb betegséggel?	
Primer ITP	Szekunder ITP
<ul style="list-style-type: none">■ Izolált thrombocytopenia (más okkal vagy betegséggel nem társul)■ Tct-szám < 100,000/μL■ Esetek 80%-a	<ul style="list-style-type: none">■ Minden egyéb immunmediált thrombocytopenia<ul style="list-style-type: none">□ Infekciók (HCV, HIV, <i>H pylori</i>, CMV), immundeficiencia (CVID, WAS), autoimmun betegségek (pl. SLE), lymphoproliferatív betegségek (pl. CLL, non-Hodgkin lymphomák), gyógyszer-indukált





Hematology 2010; 377-384

További diff. Dg:

Hereditaer thrombocytopenia,
thrombocytopathia

Gyógyszer indukálta
thrombocytopenia (DITP)

Chinin típus, Heparin típus

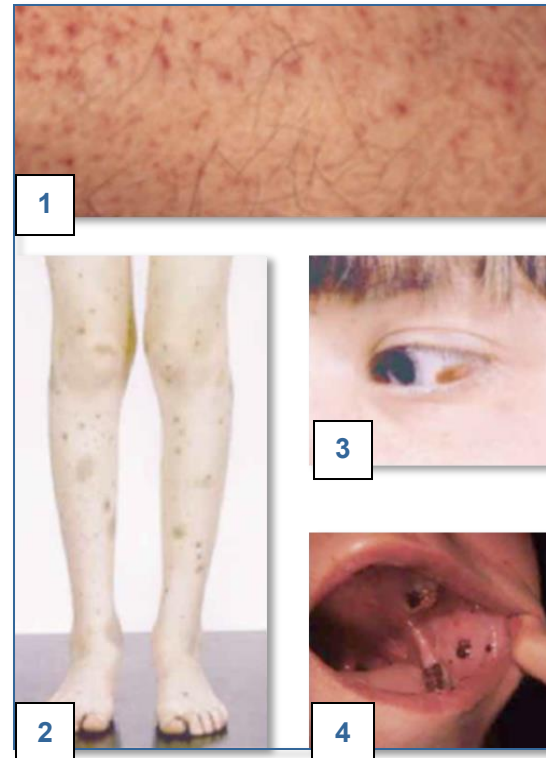
PTP, NAIT

DIC, TM

Infekció

ITP következménye: fokozott vérzéses rizikó

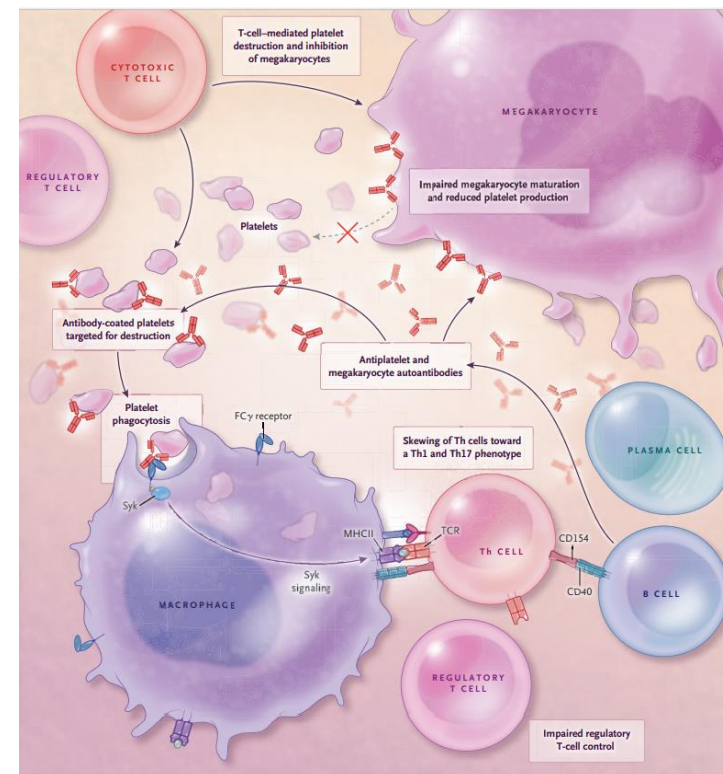
Tct-szám (x 10 ⁹ /L)	Tünetek
> 50	Tünetmentes
30 – 50	Minor traumára jelentősebb bőrbevérzés
10 – 30	Spontán petechiák és bőrvérzések
< 10	Belső vérzés fokozott rizikója



1. Petechia
2. Purpura és haematoma
3. Conjunctivalis vérzés
4. Submucosalis vérzés

ITP patomechanizmusa

- komplex & pontos mechanizmus nem ismert
- Autoantitestek termelését kiváltó egyértelmű faktor legtöbbször nem ismert
- Korábban teljes mértékben az autoantitestek okozta fokozott tct-destrukció következményének tartották
- Tct-ellenes antitestek az esetek 50%-ában nem mutathatók ki (egyéb mechanizmust feltételez)
- ITP-ben a Tct-k termelése a csontvelőben csökkent
- Megakaryociták is károsodnak az Tct-ellenes antitestek által – ezáltal csökkent Tct-termelés
- T-sejt eltérések is kimutathatók
- CD8+ T-sejtek szerepe!



1. Kaushansky K. N Engl J Med 1998;339(11):746-754. 2. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23(6):1193-1211. 3. McMillan R, et al. Blood 2004;103(4):1364-1369. 4. Provan D. Eur J Haematol 2009;82(Suppl 71):8-12.

ITP - Diagnosztika

- Nincsen 'arany-standard' teszt!
- Kizáráson alapszik
- Anamnézis
 - vérzésemes anamnézis (trauma, fogászat, sebészet), családi anamnézis
- Fizikális vizsgálat
 - ITP-ben norm. status
 - láz, fogyás, hepatosplenomegalia, adenomegalia egyéb okra utal
- Laboratóriumi vizsgálatok
 - vércép (anaemia?)
 - perifériás kenet
 - csontvelő vizsgálat:
 - 60 éven felüliek
 - a klinikai kép felveti egyéb folyamat gyanúját
 - splenectomia előtt

ITP - Terápia

- Általában 30 G/L felett nem szükséges (ha nincs vérzés, sebészeti beavatkozás vagy trauma)
- Nem szükséges, ha nincs tünet vagy panasz
- Több tényezőt szükséges mérlegelni, pl:
 - vérzékenység mértéke
 - életkor (a vérzésem rizikó a korral nő)
 - sebészeti-fogászati beavatkozások
 - társbetegségek (vérzésre hajlamosító)
 - egyéb gyógyszerek (antikoaguláns, thrombocytogátló szerek)
 - életmód, foglalkozás
 - mellékhatások toleranciája
 - a kezeléshez ellátáshoz való hozzáférés
 - életminőség, beteg preferenciái (pl. esztétikai faktorok)
 - félelem és szorongás a vérzéstől

Sebészeti beavatkozásokhoz szükséges célértékek

- Fogászati beavatkozás $\geq 20-30 \times 10^9/L$
- Foghúzás (1 fog) $\geq 30 \times 10^9/L$
- Többszörös extrakció $\geq 50 \times 10^9/L$
- Minor sebészet $\geq 50 \times 10^9/L$
- Major sebészet $\geq 80 \times 10^9/L$
- Major idegsebészet $\geq 100 \times 10^9/L$
- Spinalis anaesthesia $\geq 75 \times 10^9/L$
- Császármetszés $\geq 50 \times 10^9/L$

ITP terápiás megközelítései

- Autoantitest termelés csökkentése
 - Kortikoszteroidok
 - Azathioprine
 - Cyclophosphamide
 - Rituximab
 - Cyclosporine/MMF
- Lépbeli Tct-clearance megszüntetés
 - Splenectomy
- Makrofágok általi Fc-mediált Tct-clearance csökkentés
 - kortikoszteroidok
 - IVIG/Anti-D IgG
 - Danazol
 - Fostamatinib
- **Tct-termelés fokozása**
 - **Trombopoetin (TPO) -RA**
 - **Kortikoszteroidok**
 - **Dapsone?**

Aktív vérzés kezelése ITP-ben

■ Speciális beavatkozások:

- Antikoagulánsok és trombocita aggregáció gátlók elhagyása
- Trombocita transfúzió adható jelentős vérzés esetén
- Glukokortikoidok - nagy dózisban
- Intravénás immunglobulin (IVIG)

- IVIG emeli a Tct-számot 1-4 napon belül az esetek 80%-ában, de csak 1-2 hétig hat - súlyos aktív vérzés és súlyos trombocitopenia esetén indikált
- Párhuzamosan adott glukokortikoid + IVIG => tartósabb hatás
- Életet veszélyeztető vérzéses helyzetekben antifibrinolytikus kezelés (**tranexamic acid**) segíthet (különösen mucosalis vérzésben), menorrhagia esetén hormonális terápia

Egyéb gyógyszerek: Thrombopoetin (TPO)-Receptor Agonisták

Eltrombopag, avatrombopag és romiplostim

- ✓ Krónikus ITP-ben, egyéb terápiára refrakter (>3 hónap) esetben
- ✓ Betegek 70 - 95%-ában megfelelő tct-szám emelkedés klinikai vizsgálatban

- ✓ 40 - 60% tartós válasz a fenntartott kezeléssel

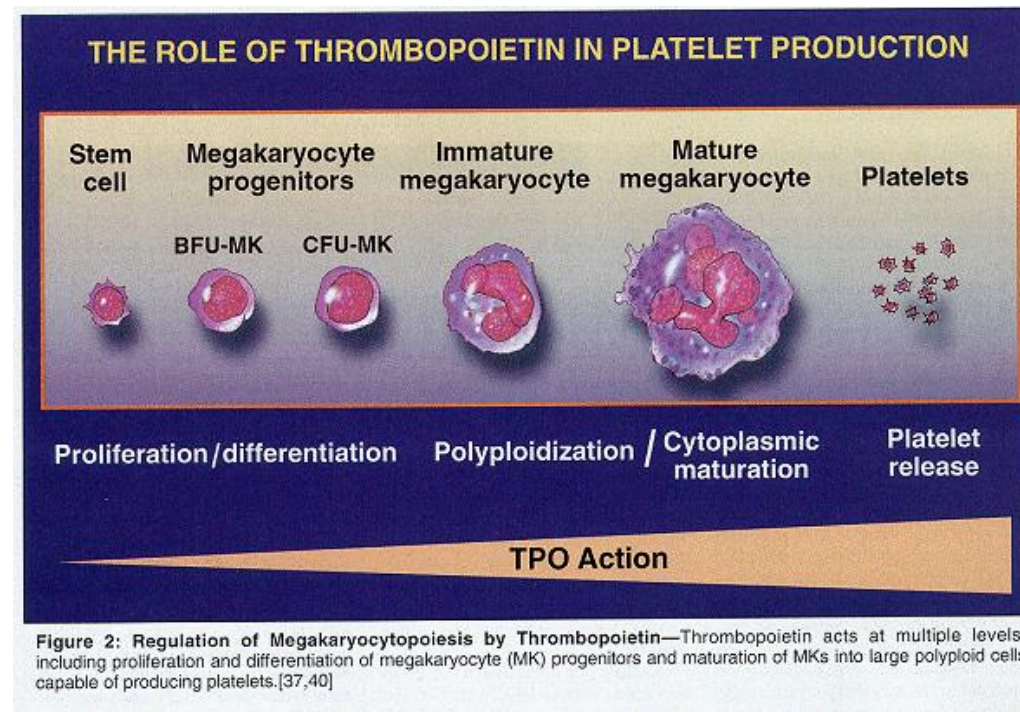
- Eltrombopag naponta **tablettás** kezelés,
- romiplostim hetente **subcutan injekció**.

- Ha az egyik inefektív, a másikra váltás az esetek 50%-ában vezet eredményre

- A kezdeti válasz általában 1-2 hét alatt jelentkezik

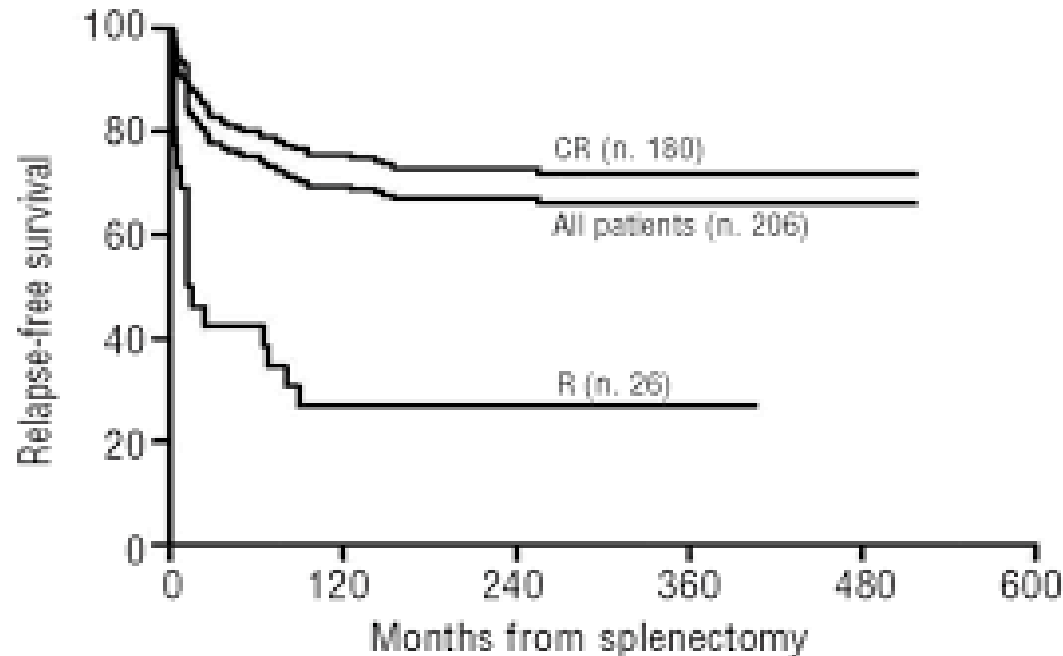
- Ha terápiás válasz kialakult, folyamatos kezelés szükséges a válasz fenntartásához

- Betegek 10-30%-ában több hónapos vagy éves kezelés után terápia elhagyáskor továbbra is remisszióban maradt, bár késői relapszusok náluk is előfordulhatnak



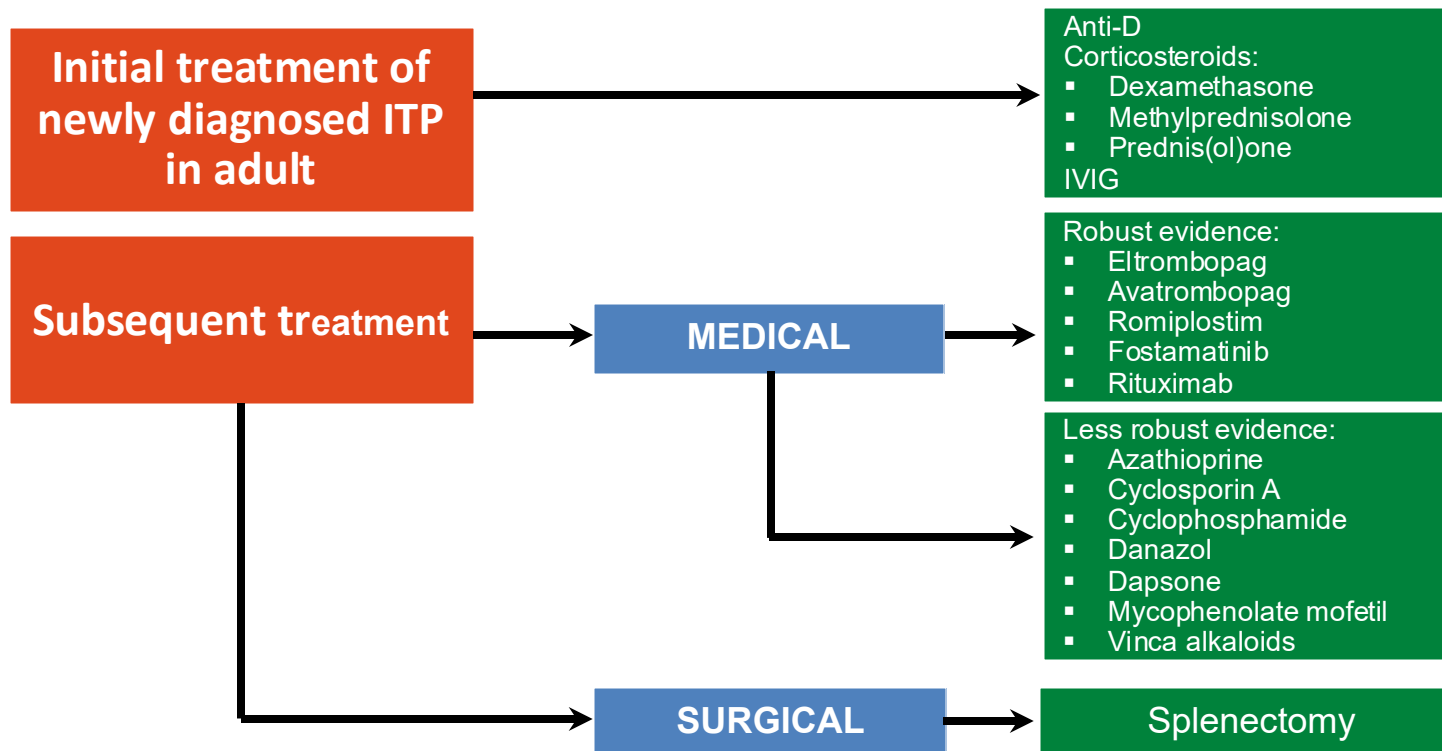
Splenectomy hosszú távú hatékonyság ITP-ben

- 233 beteg minimum 10 éves utánkövetésének retrospektív vizsgálata



- ORR: **88%**
- CR: **77%**
- 20 éves számított relapszus-mentes túlélés: **67%**
 - 95% CI: 61.3% to 74.1% for all responding patients
- Kezdeti választ mutató betegek 33%-a relabált medián 15 hónap után (range: 1-255)

Frissített Nemzetközi Konszenzus (IC) javaslat (IC) primer ITP kezelésére vonatkozóan



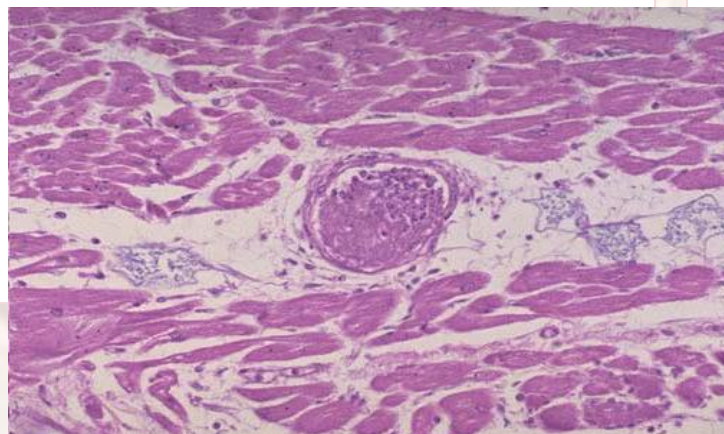
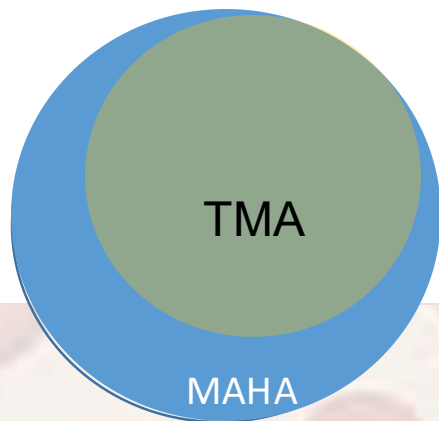
Thrombotikus mikroangiopathiák

KÖZÖS

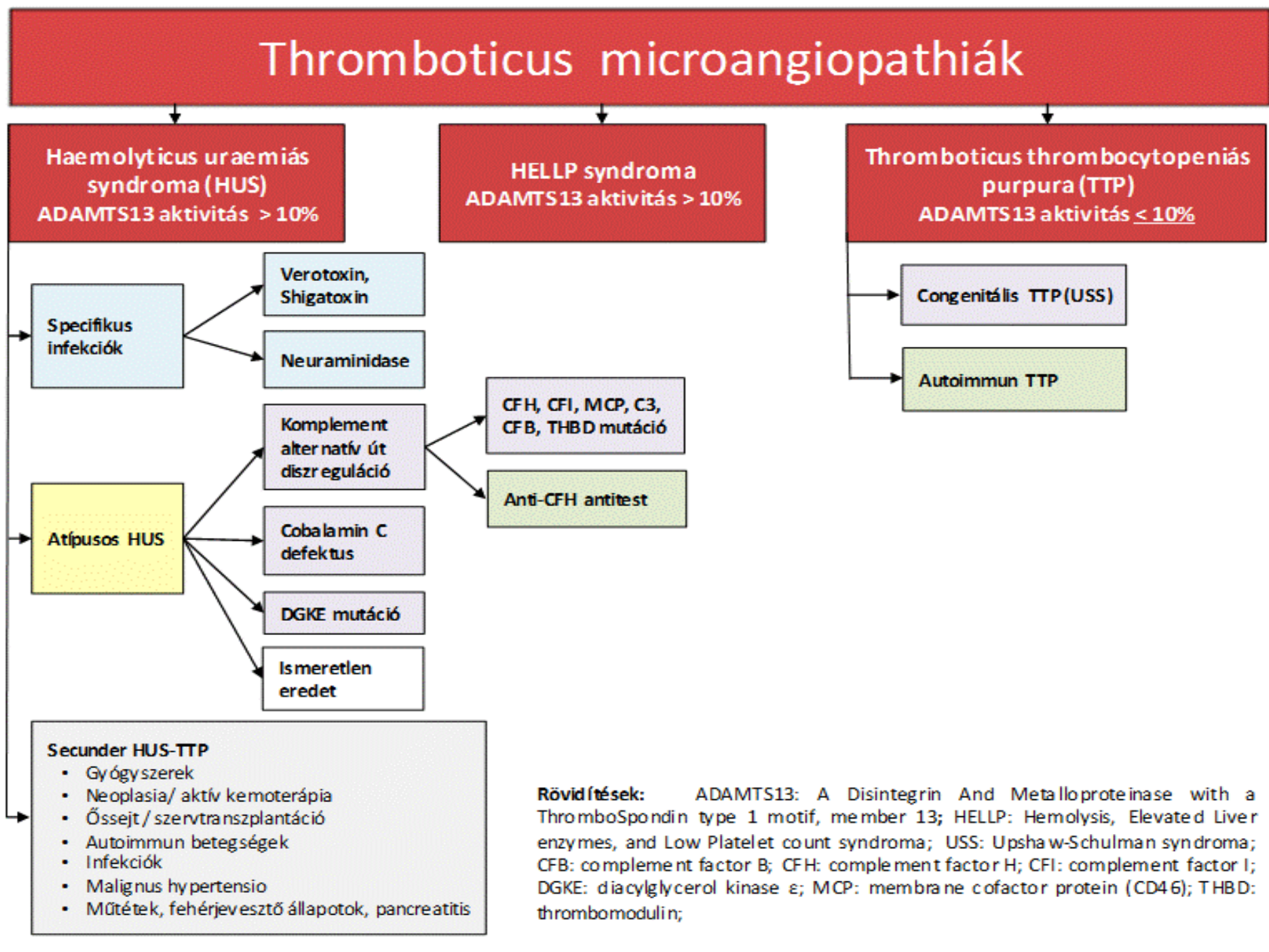
- Konsumptios thrombocytopenia
- Mikroangiopathiás haemolytikus anaemia
- Mikrocirkuláció zavar, endothel károsodás

KÜLÖNBÖZŐ

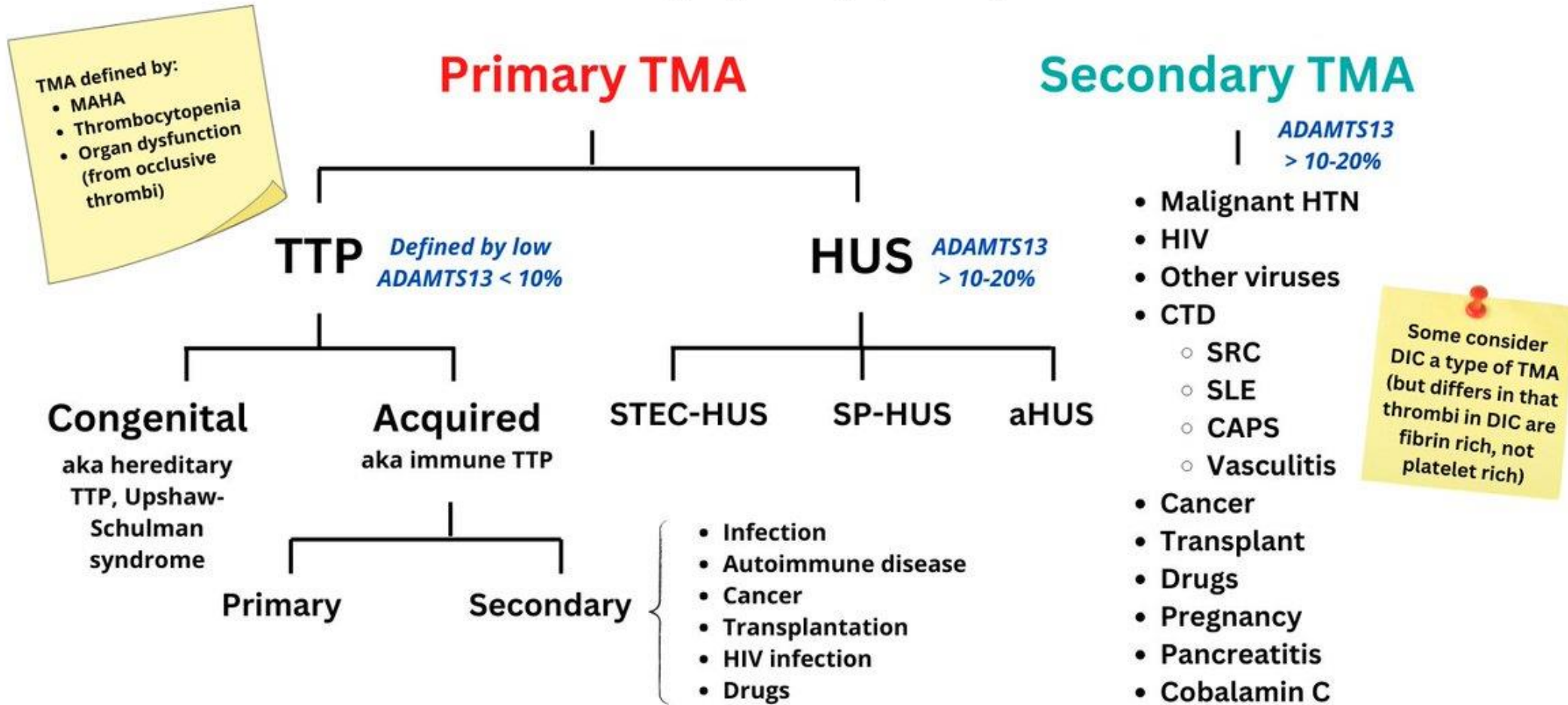
- Szövetkárosodás lokalizációja, kiterjedése
- A háttérben meghúzódó molekuláris mechanizmus
- Célzott terápia



TMA klasszifikáció



Thrombotic Microangiopathy (TMA) - Classification



TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS, hemolytic uremic syndrome; STEC, Shiga toxin-producing Escherichia coli; SP, Streptococcus pneumoniae; aHUS, atypical HUS; CTD, connective tissue disease; SRC, scleroderma renal crisis; SLE, systemic lupus erythematosus; CAPS, catastrophic antiphospholipid syndrome



Microangiopathiás haemolysisek

- TTP – Thromboticus thrombocytopeniás purpura
- HUS – Haemolyticus uraemiás syndroma
- DIC – Disseminált intravascularis coagulatio
- HELLP sy.

TTP - klinikum

Moschcowitz: 1924

- **konzumpciós thrombocytopenia**
- **microangiopathiás haemolytikus anaemia**
- fluktuáló neurológiai tünetek
- vese érintettség -veseelégtelenség
- láz

pentád: 40 %

triád: 70-80 %

HUS - klinikum

Gasser: 1955

- **consumptiós thrombocytopenia**
- **microangiopathiás haemolytikus anaemia**
- **akut veseelégtelenség**

	(D+) HUS típusos (90-95 %)	(D-) HUS atípusos (5-10 %)
• verotoxin / shigatoxin	igen	nem
• jellegzetes prodromalis fázis	van	nincs
• epidémiás	gyakran	nem
• jellegzetes életkor	< 5 év	> 5 év
• mortalitás	alacsony	magas
• relapsus vese TX után	ritka	gyakori

TTP - HUS aetiológia

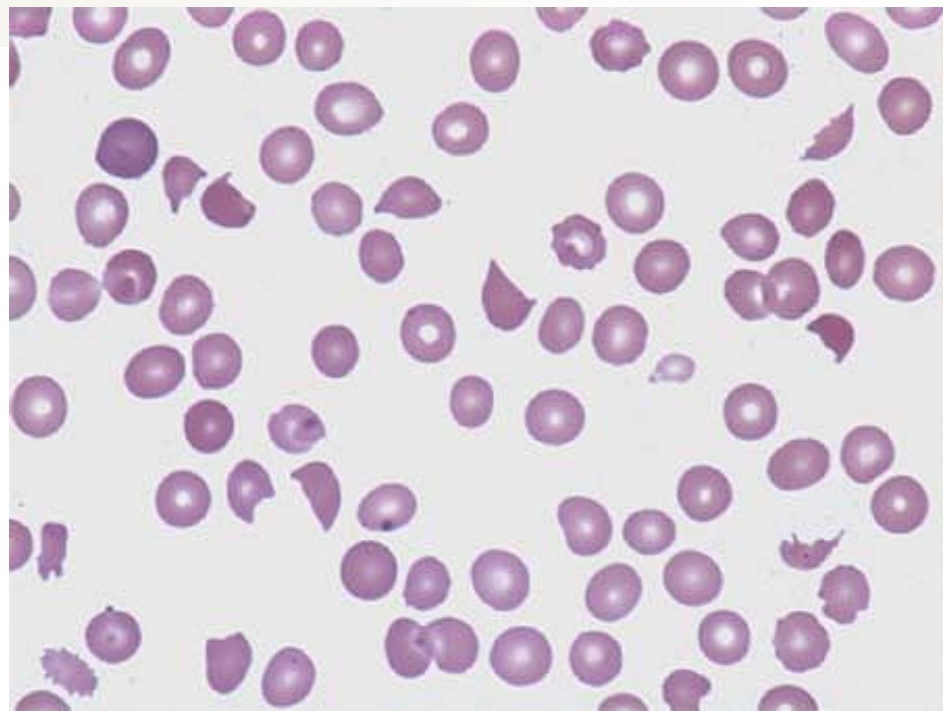
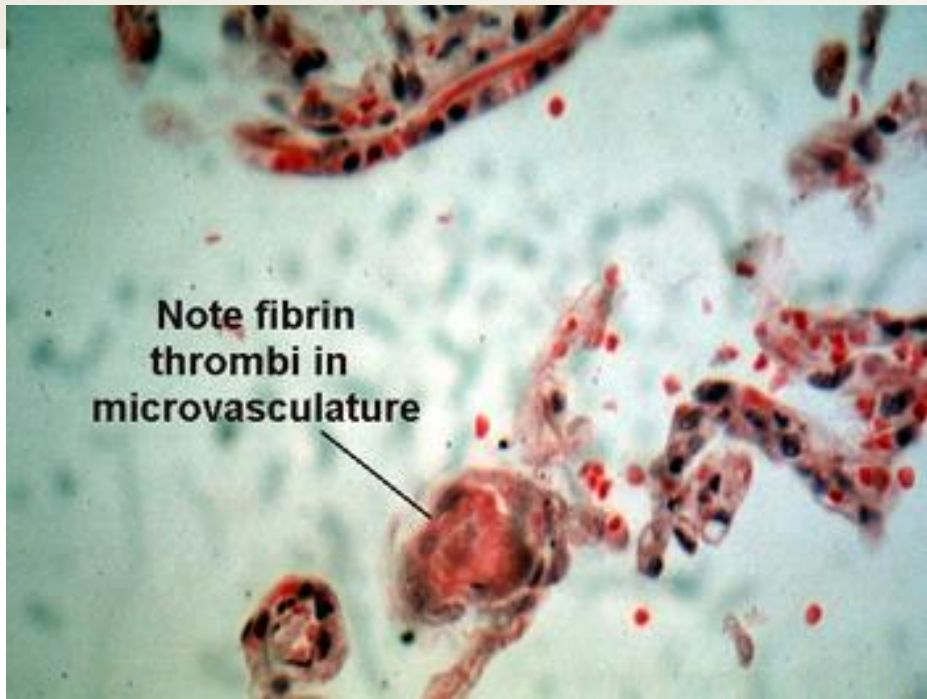
- idiopathiás
- familiáris/congenitális
- secunder
 - infekciók
 - terhesség és postpartum időszak
 - autoimmun kórképek
 - tumorok, kemoterápia
 - gyógyszerek
 - allogén őssejtátültetés

**A klinikai kép minden aethiológiai csoportban lehet
TTP és HUS egyaránt!**

DIC - klinikum

- **Alapbetegség talaján kialakuló komplex véralvadási zavar**
- **microangiopathiás haemolytikus anaemia**
- Véralvadás diffúz aktivációja - véralvadási faktorok, thrombocyták konzumpciója - fokozott fibrinolysis
- Thrombosis - vérzés
- MOF

- Véralvadási paraméterekben jellemző eltérések!

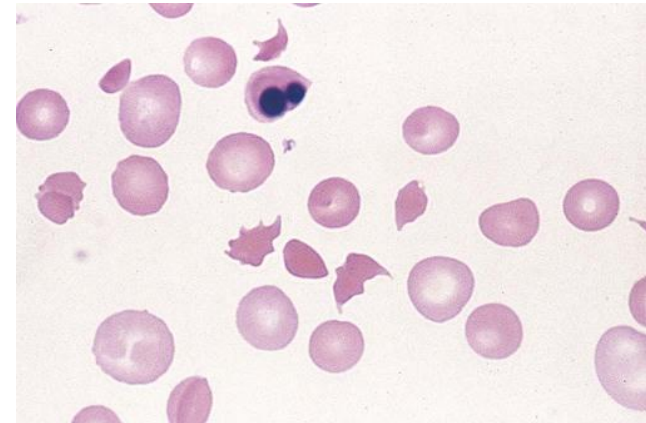


Moschcowitz syndroma (TTP)

Moschcowitz: 1924

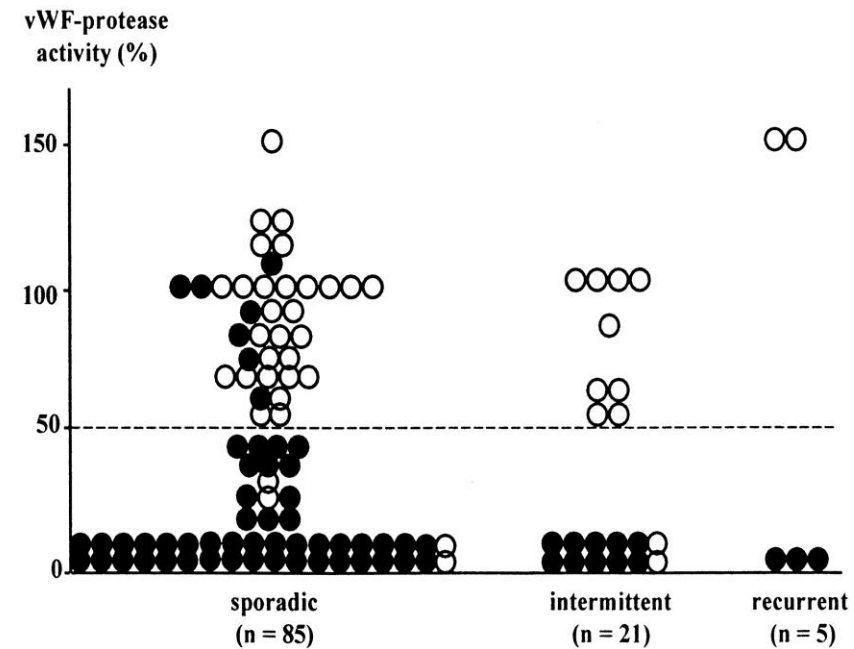
- pentád 40 %
- triád 70-80 %
- konzumpciós thrombocytopenia
 - microangiopathiás haemolytikus anaemia
 - fluctuáló neurológiai tünetek
 - vese érintettség - veseelégtelenség
 - láz

- incidencia: 1-10/millió/év
- férfi / nő arány: 1:2
- életkor: 20-40 év, de bármely életkorban előfordul
- mortalitás kezelés nélkül: ~ 100 %



Pathomechanizmus - TTP

- ADAMTS13 < 10 %
 - Inhibitor (IgG4!)
 - ADAMTS13 génmutáció

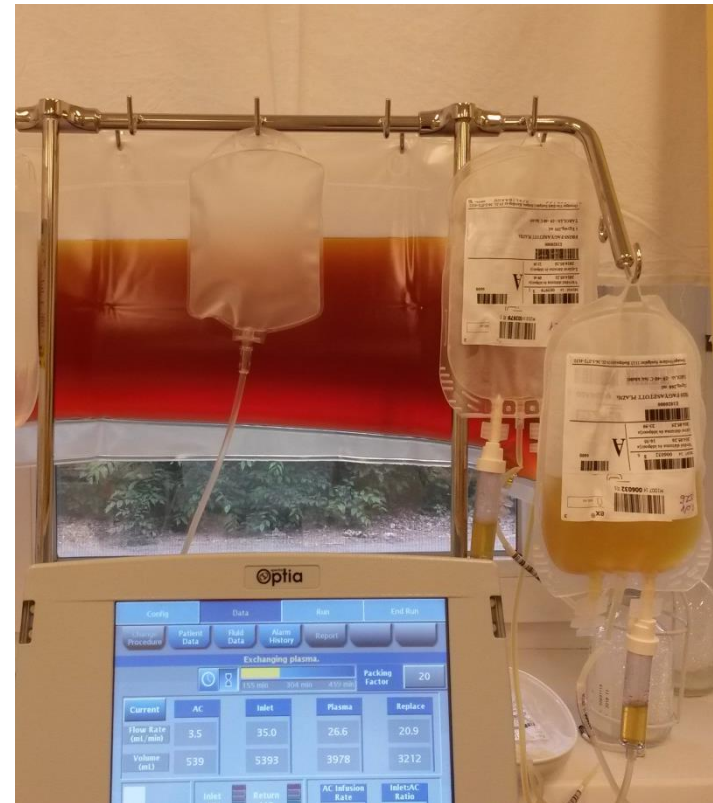


85 sporadikus, 21 intermittáló, 5 familiáris
TTP/HUS akut fázisban
TTP ● HUS ○

A.Veyradier, Blood: 2001

TTP – klinikai lefolyás

- Akut (egy epizódos) TTP
 - nincs relapsus
- **Intermittáló TTP**
 - szabálytalan időközökben jelentkező relapsus
- Krónikus ciklikus TTP -
 - szabályos időközökben (21-30 nap) jelentkező relapsus



Genetikai tényezők - TTP

ADAMTS13 génmutáció - Upshaw-Shulmann sy

típusos klinikai kép:

- újszülöttkorban kezdődik
- krónikus ciklikus TTP

atípusos klinikai kép

- ITP
- Coombs negatív Evans sy
- fiatal felnőttkorban kezdődik

HLA asszociáció

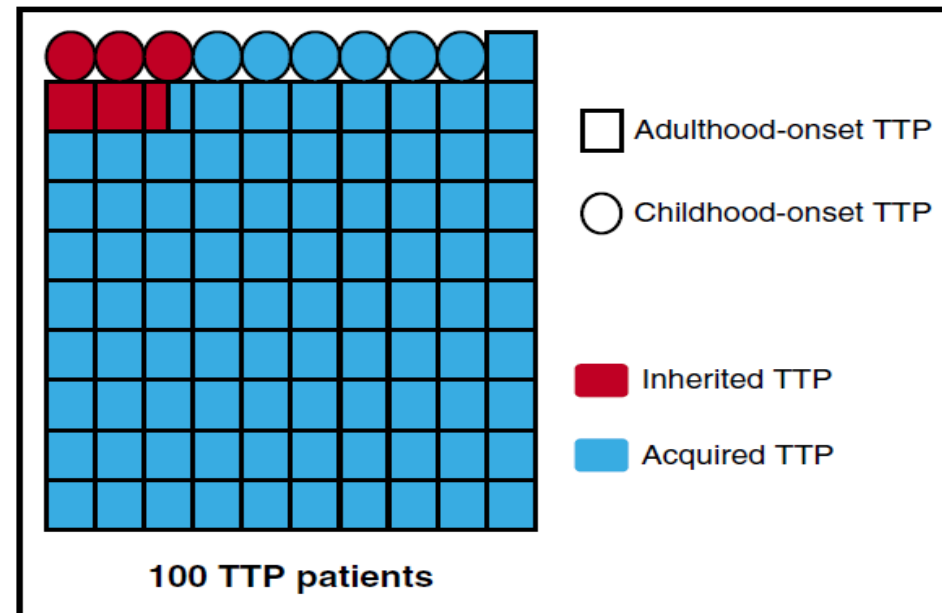
- HLA-DQB1*0301 (HLA-DQ7) (↑)
- HLA-DRB1*11, HLA-DRB3 (↑)
- HLA-DRB1*04 (↓)
- HLA-DRB4 (HLA-DR53) (↓)

*Joseph G Am J Hematol. 1994,
Coppo P J Thromb Haemost. 2010,
Scully M J Thromb Haemost. 2010*

Hazai adatok

- DRB1*11-DQB1*03 és DRB1*15-DQB1*06 (↑)
- DRB1*07-DQB1*02 and DRB1*13-DQB1*06 ↓

Balassa K 2015, Sinkovits G 2017

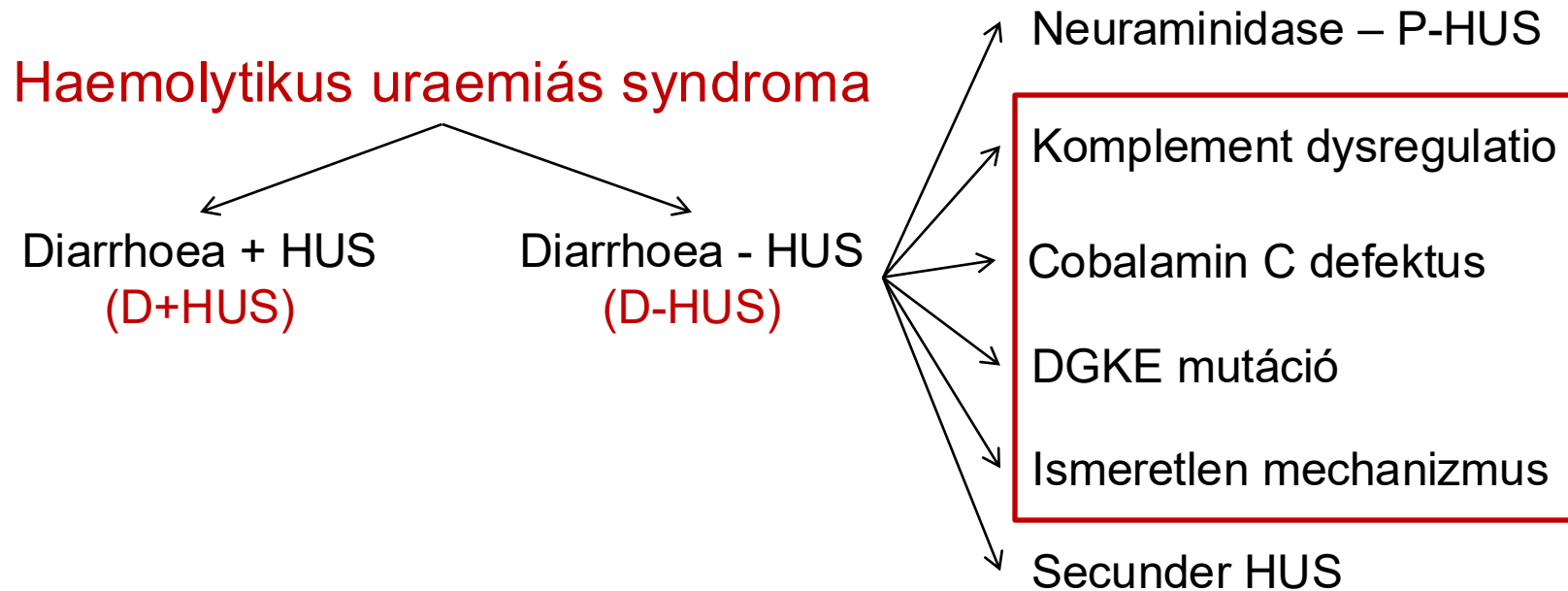


Haemolytikus uraemiás syndroma

Gasser: 1955 (HUS triád)

- konzumpciós thrombocytopenia
- microangiopathiás haemolytikus anaemia
- akut vesekárosodás (besorolás:RIFLE kritériumok)
 - Risk: szérum kreatinin 1.5x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés >25%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 6 órán keresztül,
 - Injury: szérum kreatinin 2x-es emelkedése, vagy GFR csökkenés >50%, vagy óradiurézis <0,5 mL/kg/óra 12 órán keresztül,
 - Failure: szérum kreatinin 3x-os emelkedése, vagy GFR csökkenés >75%, vagy szérum kreatinin >353 mikromol/L akut emelkedéssel (>44 mikromol/l), vagy óradiurézis <0,3 mL/kg/óra 24 órán keresztül, vagy anúria 12 órán keresztül
 - Loss: tartós akut veseelégtelenség = vesefunkció teljes elvesztése >4 hét
 - ESRD: End stage kidney disease (>3 hónap)

HUS syndroma felosztása



Típusos (D+) HUS

Karmali: 1985 (E.Coli,verotoxin asszociáció)

- EHEC (STEC*, VTEC**)

- E. Coli O157:H7 É-Amerika
 Ény Európa
- E.Coli 026 D-Európa
- E.Coli O111 Ausztrália
- **E.Coli O104:H4 Németország, 2011**

C. Mark Taylor, Pediatr Nephrol 2008

A M Hauri et al, Euro Surveill. 2011;16(31)

- verotoxin / shigatoxin

- receptor: globotriaosyl-ceramide (Gb3)

- *shiga toxin producing E.Coli; ** verotoxin producing E.Coli*

Típusos (D+) HUS *folytatás*

- reservoir: szarvasmarha, juh
- infekció átvitel: fertőzött étel, víz, ember-ember, állat-ember
- HUS szövődmény: gyermek 15 %, felnőtt: 6 %
- <5 éves kor: az AVE leggyakoribb oka
- prodromás fázis: görcsös, véres hasmenés
húgyúti infekcióban hiányzik!
- extrarenalis tünetek: KIR, szív, bél...
- mortalitás: gyermek: alacsony, idős kor: magas

Németországi járvány - 2011

- kórokozó: **O104:H4 EAEC-STECH** hibrid baktérium (aggregatív adhézión tulajdonság + toxin termelő képesség)
- fertőzés forrás: nem hőkezelt csíra?
- **reservoir: nem ismert**
- ~4000 beteg, **87 % >20 év, 71 % nő!**
- **HUS szövődmény: 25 %! KIR tünet: 48 %!**
- konfirmált EHEC 941 (264 HUS és 677 nem HUS STECH)
- haláleset: 46 (29 HUS és 17 nem HUS STECH)
- hazánkban nem volt igazolt eset

Neuraminidase – P-HUS

Streptococcus Pneumoniae

- D(-)HUS 40 %
- leggyakrabban < 2 éves kor
- neuraminidase
 - sziálsavat hasítja a vvs, thr, endothel sejteken →
 - Thomsen-Freidenreich (T antigén) cryptantigén aktiváció
 - savóban reguláris anti-T at → polyagglutinatio, TMA
- eltérő terápia: ATB adandó, plazma TILOS?!

Atípusos HUS

1973: Cameron: ↓C3

1981: Thompson: ↓CFH

1998: Warwicker: RCA génmutáció

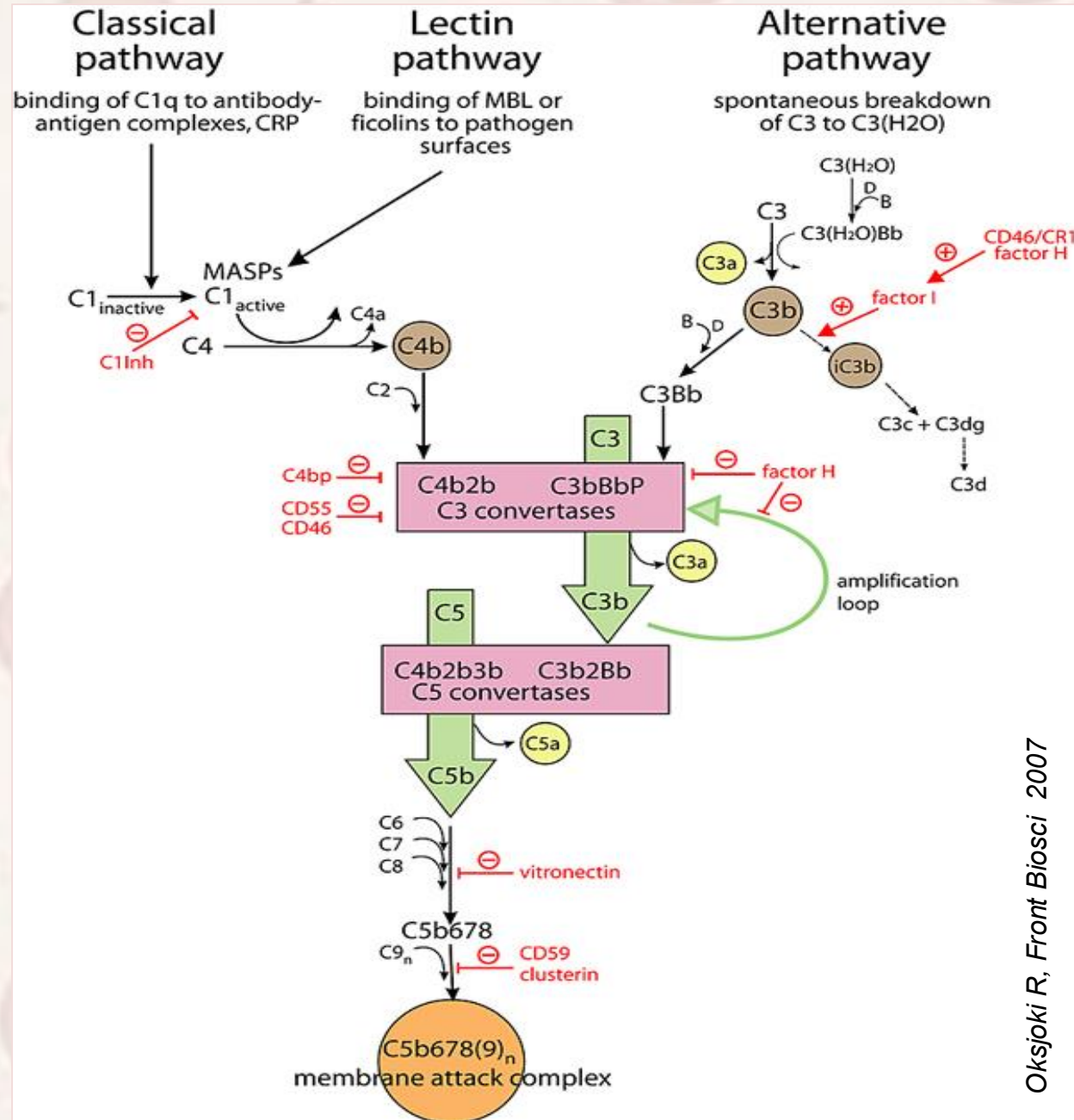
Atípusos HUS-ra utaló jelek:

The European Paediatric Study Group for HUS

- Hasmenés hiánya vagy
- Hasmenés + az alábbiak közül bármelyik jelenléte:
 - Lappangó kezdet
 - HUS relapsus
 - Feltételezett korábbi HUS
 - Korábbi tisztázatlan anaemia
 - Bármely szervátültetést követő HUS
 - Családban aszinkron előforduló HUS

Ariceta G et al: Pediatric Nephrology, 2009

Komplement aktiváció



Pre-eclampsia

- Pre-eclampsia: terhességek kb. 5 %-ban
- Hypertonia (>20.gest.hét) \pm proteinuria, + systemás tünet, + IUR
- Oka: kóros placentáris angiogenesis, endothel dysfunkció
 - sFlt-1 \uparrow , VEGF \downarrow , PlGF \downarrow , sFlt-1/PLGF >85 (szülés <2 hét, 86 % vs.15,8 %)
KE. Duhig & AH Shennan, F1000Prime Reports 2015
 - C5a \uparrow , sC5b-9 \uparrow , korai C3a/C3 \uparrow , 8-18 % komplement mutáció
JF Regal, Mol Immunol 2015
- HELLP sy 10-15 %-ban pre-eclampsia nélkül

HELLP syndroma

Haemolysis, **e**levated **l**iver enzymes, and **l**ow **p**latelet count

(Pre)eclampsia része vagy önálló entitás?

Preeclampsia diagnosztikus kritériunai:

szisztolés RR \geq 140 Hgmm vagy

diastoles RR \geq 90 és

proteinuria 0,3 g/die

Megelőző hypertonia, proteinuria nélkül: 15-20 %

HELLP syndrome

haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

- incidencia: összes terhesség 0,5-0,9 %-a
súlyos eclampsia: 10-20%
- kezdet: **70 %: szülés előtt: 28.-36.hét**
30 %: postpartum: < 48 óra (20 % preeclampsia)
10 %: < 27.hét
3 %: 17.-20.hét
- tünetek gyakorisága: proteinuria, hypertonia, májtáji, epigastriális fájdalom, hányinger, hányás, fejfájás, látászavar, sárgaság
- kezdeti tünet lehet: DIC, abruptio placentae, akut veseelégtelenség, tüdőoedema, májban subcapsularis hematoma, retina leválás, sárgaság, ascites
- diagnosztikus kritériumok
 - MAHA
 - THR < 100 G/l
 - LDH > 600 IU/l
 - SGOT ≥ 70 IU/l

HELLP syndroma *folytatás*

- terápia a 34. hét után: azonnali szülés indítás
- terápia a 34.hét előtt:
 - glucocorticoid terápia: magzati RDS↓, mortalitas↓, de **az anyai komplikációkat nem csökkenti?!** szülés < 30.-32.gest hét: sect.ces.
- leletek a szülést követő 24-48 óráig tovább romolhatnak, komplikáció nélküli esetekben THR↑, LDH↓ a szülést követő 4.naptól
- anyai komplikációk: DIC, abruptio placentae, akut veseelégtelenség, tüdőoedema, máj hematoma, retina leválás
- magzati szövődmények: IUR, perinatalis mortalitás: 7-20 %
- HELLP sy későbbi terhességek során: 2-27 %
hypertonia a rizikót tovább növeli (~70 % !)

Gyógyszerek

- Thrombocytá aggregációt gátló szerek
 - ticlopidine: 1:1600 – 1:4800, 2 héten belül: 90 %
 - clopidogrel: 1,2-27,8/1 millió
alacsony ADAMTS13 aktivitás \pm inhibitor (?)
- Kinin (gyógyszer, üdítőital)
 - kinin dependens autoantitest
 - kinin re-expozíció \rightarrow relapsus
- Immunszuppresszív szerek
 - calcineurin inhibitorok: CyA, tacrolimus
 - mTOR gátlók: sirolimus, everolimus: VEGF expresszió \downarrow
- Egyéb: anticoncipiensek, interferon...

Tumorok, kemoterápiás szerek

- mucin termelő daganatok
 - tumor disseminatio első jele lehet
- kemoterápiás szerek
 - mitomycin B, cisplatin, bleomycin, gemcitabine
 - dózis dependens, direkt endothel toxicitás
 - TTP-HUS idején tumor gyakran nem mutatható ki
 - angiogenezis gátlók: bevacizumab
 - tirozin-kináz gátlók: szunitinib

Eremina V: N Engl J Med 2008;358:1129

Autoimmun betegség

- SLE
 - évekkel megelőzheti
 - jelentkezhethet az SLE-vel együtt
- Primer APA syndroma
- SSC renális krízis
- ITP, Evans syndroma (?)
- Egyéb

Őssejt-transzplantáció

- allo-SCT: 8,2 %
- ADAMTS13 aktivitás csökkenés hiánya
- klinikum: HUS / TTP
- mortalitás: 75 %, PEX általában hatástalan
- provokáló tényezők
 - idős kor
 - mismatch transzplantáció
 - GVHD
 - calcineurin, mTOR gátlók
 - szisztémás infekciók
aspegillosis, CMV,
adenovírus, HV-6, Parvo B19

Diagnosztikus kritériumok

- > 4 % fragmentocytosis
- de novo / perzisztáló / progresszív thrombocytopenia (plt < 50 G/l vagy >50 % ↓)
- hirtelen és perzisztáló LDH↑
- hb↓ vagy transzfúziós igény↑
- haptoglobin↓

Ruutu T: Haematologica. 2007

Diagnosztika

DIAGNÓZISHOZ ÉS AZ AZONNALI KEZELÉSHEZ

- direkt Coombs teszt
- teljes vérkép, reticulocyták, kenet
- se-haptoglobin
- se- indirekt bilirubin
- LDH, májenzimek
- szűrő koagulogram (PT, APTI, fibrinogén)
- se-karbamid, kreatinin
- troponin
- CRP, procalcitonin
- teljes vizelet

Table 1 – The PLASMIC score – modified.²⁶

	Points
Platelet count $<30 \times 10^9/L$	1
Hemolysis variables (reticulocyte count elevation; undetectable haptoglobin, or bilirubin – indirect $>2.0 \text{ mg/dL}$)	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV $<90 \text{ fL}$	1
INR <1.5	1
Creatinine $<2.0 \text{ mg/dL}$	1

AETIOLÓGIA TISZTÁZÁSÁHOZ

- terhességi teszt
- szemészet, fundus vizsgálat
- vesebiopszia
- hepatitis A/B/C, HIV \pm egyéb
- RF, ANA, dsDNA, ENA szűrés, C3, C4, LA, ACA, akut vesekárosodás esetén: ANCA, anti-GBM is
- ADAMTS13 aktivitás, antigén, inhibitor, genetika
- komplement szűrővizsgálat \pm genetika, MCP expresszió (FACS)
- széklet tenyésztés + verotoxin PCR \pm vizelet tenyésztés
- plazma homocisztein, plazma + vizelet metilmalonsav, B12-vitamin szint, genetika



5 ponttól iTTP-nek kezelendő!

Speciális diagnosztika

ADAMTS13 + KOMPLEMENT

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratórium

Prof. Dr. Prohászka Zoltán

Szükséges:

- Coag (kék) cső 5 db kicsi vagy 2-3 db nagy
friss vagy 2x fugált, frissen fagyasztott plazma
- Natív (barna) 1 db nagy
friss vagy frissen fagyasztott savó
- EDTA (lila) 1 db nagy cső
friss vagy 2x fugált, frissen fagyasztott plazma
- prohaszka.zoltan@semmelweis.hu
- +36-20-825-0962

Standard terápia: plazmacsere (PEX)

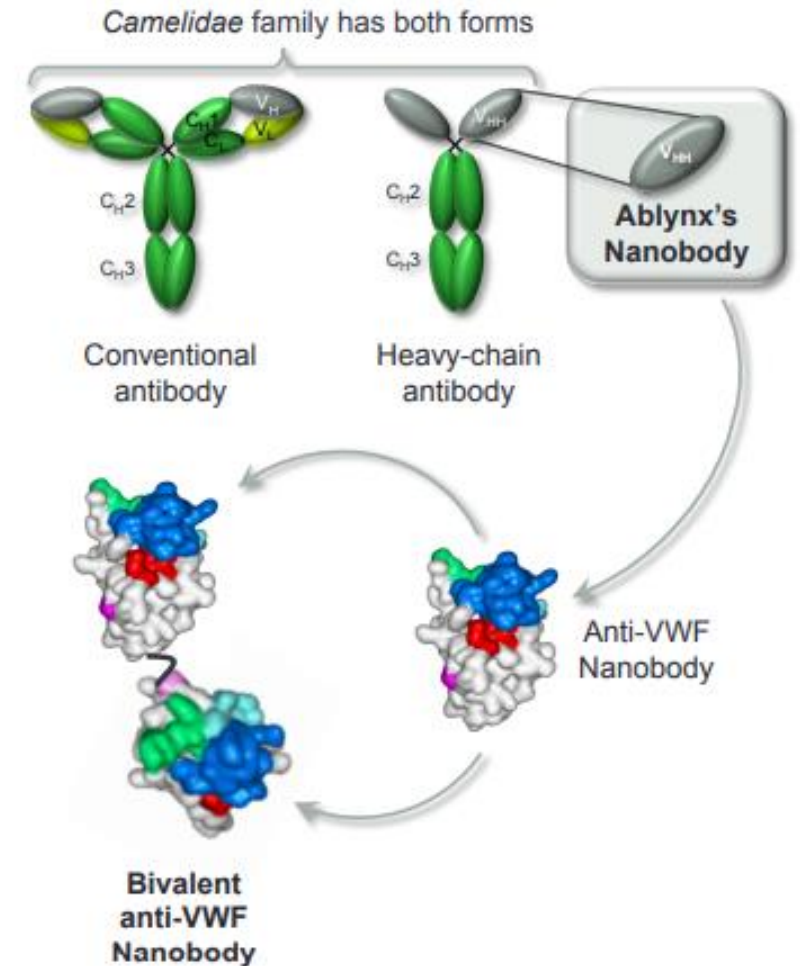
A TTP/HUS diagnózisának alapos gyanúja = PEX

kivéve: gyermekkor D(+) HUS
P-HUS

- Kezelés indítása: **lehetőleg azonnal (<24 óra)**
- PEX volumen: 40-60 ml/kg/nap
- Szubsztitúció: FFP és/vagy KryoFU (50-100 %)
- PEX gyakorisága: naponta
- Végpont: **komplett hematológiai remisszió**
- PEX azonnal nem elérhető: FFP: 20-30 ml/kg/nap

Anti-VWF Nanobody: Caplacizumab (Cablivi 10 mg i.v. vagy s.c.) -iTTP-ben

- Bivalens 28 kD Nanobody
- Potens thrombocytáaggregatio-inhibitor
- Kissé emelkedett vérzéses rizikó
- vWF és GP1b-V-IX közötti kötést gátolja (adhézió)
- Csökkenti a remisszió eléréséig szükséges időt, a kórházban töltött napok számát
 - sc. adható (a PEX alatt + 30 nap)
 - hosszú féléletidő (48h)



Structure : courtesy of Steyaert et al, VUB

Plazmacsere atípusos (D-) HUS-ban

The European Paediatric Study Group for HUS ajánlása alapján

- Plazmacsere indítása 24 órán belül, kivéve:
 - Más módon kezelendő alternatív diagnózis alapos gyanúja.
 - Kisgyermeknél vénabiztosítás technikai nehézségei.
 - Enyhe veseérintettség esetén, ha a kockázat/haszon arány kedvezőtlen.
- Szubsztitúció: FFP / Octaplas LG
- Volumen: 1,5 plazmavolumen (60-75 ml/kg/alkalom)
- Frekvencia:
 - Naponta 5 napon át
 - Hetente 5x 2 hétig
 - Hetente 3x 2 hétig
 - Hatékonyság kiértékelése a kezelés 33. napján
- Végpont:
 - Plazmacserével nem kezelhető diagnózis igazolódása.
 - Plazmacsere elhagyását igénylő súlyos komplikáció.
 - **Haematológiai remisszió (folytatáshoz aetiológia tisztázása szükséges!)**

Ariceta G et al: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhoea-negative hemolytic uremic syndrome: Pediatric Nephrology, 2009;24:687-696

Johnson Aet al: An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome, Pediatr Nephrol (2014) 29:1967-1978

Eculizumab - Soliris

- humanizált monoclonális egér anti-C5
- felezési idő: 11,3 nap
- FDA és EMEA engedély: PNH, aHUS
- mellékhatások:
 - általában jól tolerálható
 - fejfájás, nasopharyngitis, hátfájdalom, hányinger és fáradtság
- **Neisseria meningitides, Haemophilus influenzae, Pneumococcus elleni vaccinálás szükséges \pm antibiotikum**
- alkalmazása terhesség alatt is biztonságos

Immunszuppresszív terápia

Optimális szer, dózis, időtartam nem ismert.

Indikáció

- inhibítoros ADAMTS13 hiány
- H faktor ellenes antitest
- autoimmun betegséghez társult TTP/HUS
- Ex juvantibus, ha:
 - eleve nagyon súlyos klinikai állapot
 - néhány napos PEX kezelést követően sincs thr increment
 - exacerbatio, relapsus
 - **ha kezdetben: THR<30 G/L + kreatinin<200 umol/L + pozitív ANF**

Alkalmazható ISU szerek

■ Corticosteroid

- 200 mg/nap: *Bell WR: N Engl J Med 1991;325:398*
- 1 g/nap MP 3 napig: *Br J Haematol 2012*

■ Rituximab (off label!) *off label! átmegy a placentán → magzati B sejt fejlődés gátlása, alkalmazását követően 1 évig terhesség nem ajánlott!* *Előtte HBV, HCV szűrővizsgálat kötelező!*

- 375 mg/m² (100 mg?) hetente 1-szer 4-8 héten át
- *terápia rezisztencia* (kezelés mellett klinikai progresszió vagy 4 PEX után THR<50 G/L vagy THR↑<2x)
- exacerbatio, relapsus
- *pre-emptív alkalmazás relapsus kivédésére (ADAMTS13<10-15%)* *Lim W et al, Blood, 2015*

■ Egyéb (vincristine, cyclophosphamid, azathioprin, cyclosporin...)

*Ziman A: Transfusion: 2005; Allan DS: Hemostasis & Thrombosis: 2001;
Cataland SR: Br J Haematol: 2007; Am J Hematol: 2008*

Thrombocyta aggregációt gátló szerek

- aspirin \pm dipirydamole

Thr > 50 G/l

Guideline: Br J Haematol: 2012

- ~~Ticlopidin~~

NE!

- Clopidogrel

vitalis indikáció esetén,
extrém szoros labor kontroll mellett

Egyéb terápia

- Thrombosis prophylaxis – LMWH (Thr > 50 G/l)
- HBV prophylaxis – vaccinatio (?)
- Thrombocyta transzfúzió **NE!**
- Centrális kanül – időszakos csere
- Folsav – min. 5 mg/nap

Br J Haematol 2012

Egyéb terápiák

TTP

- IVIG???
- Protein-A IA???
- SCT???
- **Rekombináns ADAMTS13**
- **Caplacizumab**
- Aptamer (nucleic acid macromolecule) ARC1779
- Humanizált mAb (GBR600)
- N-acetyl cysteine
- Újabb anti-CD20-szerek
- **Bortezomib**

HUS

- Bilateralis nephrectomia
- Rekombináns komplement regulációs faktorok
- Újabb komplement inhibitorok (anti-C3)
- Anti-Stx1/Stx2 antitest



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!