

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark red background. The cells are biconcave discs, with one cell in the center being significantly larger and more in focus than the others, which are blurred in the foreground and background.

# **Autoimmun hematológiai betegségek gyermekkorban**

**Dr. Kovács Gábor  
egyetemi tanár**

**SE II. sz Gyermekgyógyászati Klinika**

# Immun thrombopenia (ITP)



# ITP - Patomechanizmus

## Auto-Antigének:

- **GPIIb/IIIa és GPIb/IX glikoproteinek (70 %)**
- **GPIa/IIa, GPIV and GPV**
- **Ellenanyag képzés**
- **Aktivált komplement faktorok (C3b)**

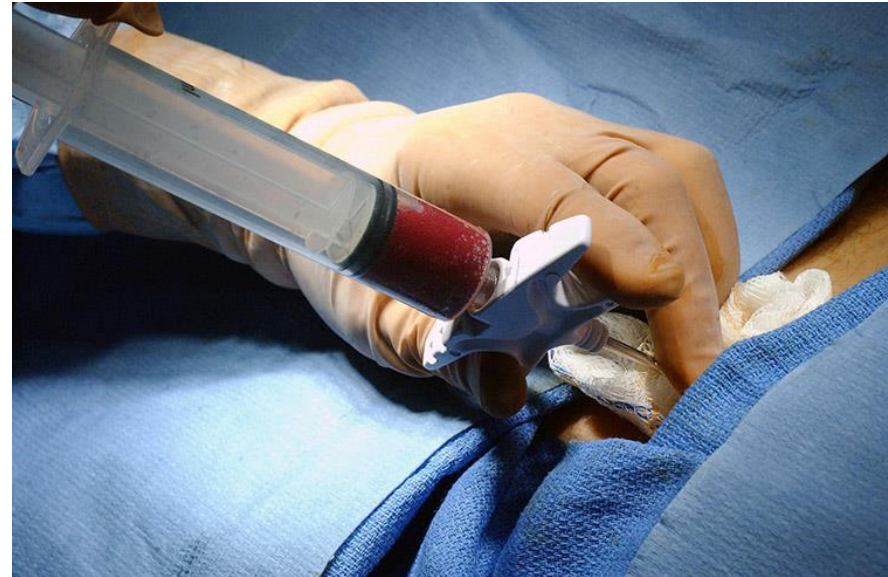
# Diagnózis

## Thrc. ellenes At:

- **Szenzitivitás: 49-66 %**
- **Specifitás: 78-92 %**

## Csontvelő vizsgálat:

- **Mo-n szteroid megkezdése előtt ajánlott**

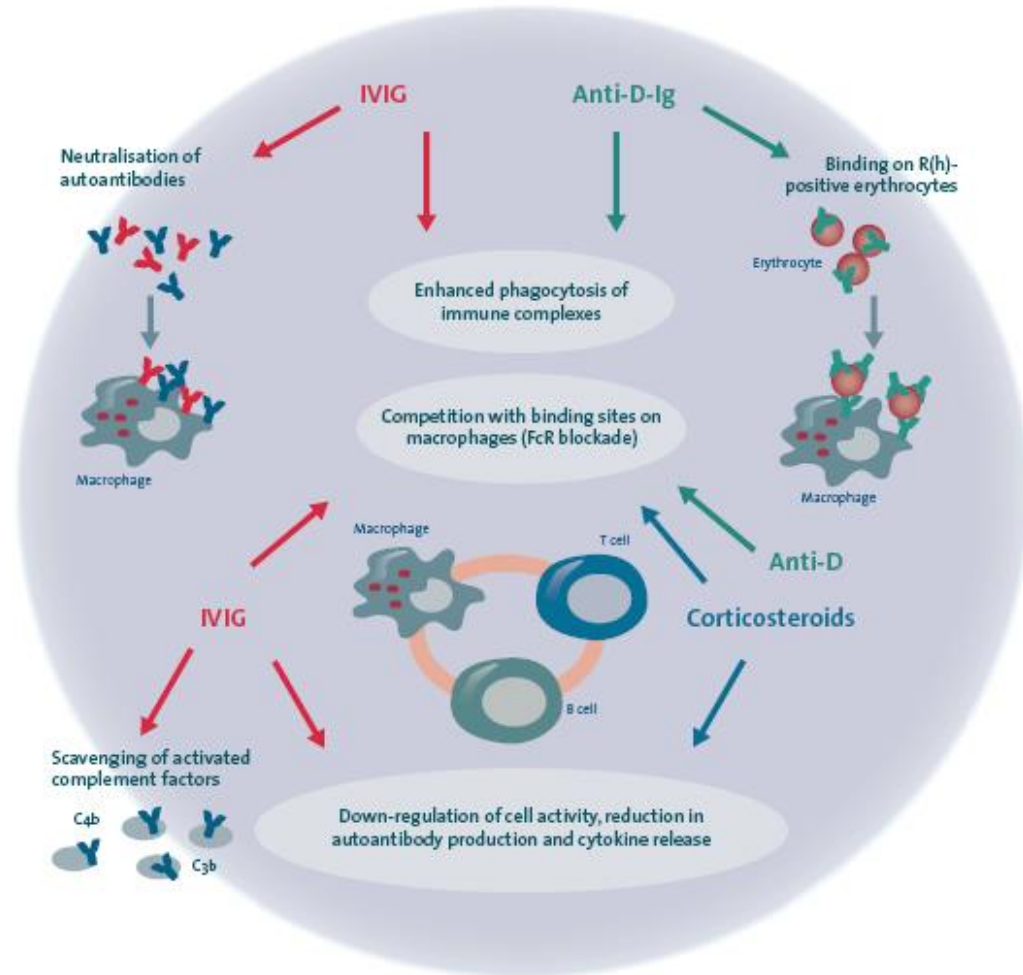


# Kezelés indikációi

- **Súlyos vérzés (parenchymás, ICH)**
- **Súlyos thrombopenia (<10 G/l)**
- **Rizikó tényezők (gyógyszer, más betegség, egyéb vérzékenységi hajlam etc.)**

# Kezelés

- **IVIg**
- **Szteroid**
- **Immunszuppresszió**
- **Splenectomia**
- **Innovatív, új szerek**



# Újszülöttkori thrombocytopeniák

## Máj nem nagy

- alloimmun
- autoimmun
- sepsis, DIC
- thrombosis  
(Kassabach-Merritt  
s., v. ren., NEC,  
katéter)
- congenitális (TAR  
s., 13+, 18+, 21+)

## Máj nagy

- infekció (rubeola,  
CMV, HIV, herpesz,  
toxoplasma,  
szifilisz)
- cong. leukémia
- AIHA
- splenomegalia  
(májbetegség,  
szívelégtelenség,  
thyreotoxicosis)

# IVIIG dózis ITP-ben

- **0,8-1 g/kg (1-2x)**
- **(5x400 mg/kg)**
- **+/- szteroid**





# IVIIG hatékonyság ITP-ben

- **70-80 % (jobb, mint szteroid monoth.)**
- **Hatás: 4-6 hét**
- **Recidiva: 20-30 %**



# Glucocorticoid kezelés

- **Iv. lökés 20-30 mg/kg methylprednisolon**
- **Per os methylprednisolon 1-2 mg/kg 6-8 hét (vagy több)**



# Splenectomy

## Indikáció:

- **>5 éves életkor**
- **> 6 hónapos kórlefolyás**
- **Szteroid dependencia**
- **Refrakter betegség**



# Splenectomy

## Hatékonyság:

- 60-80 %
- Jobb, ha IVIG-re + válasz

## Veszélyek:

- Vérzés
- Fertőzés
- Sepsis
- Javasolt: oltások, penicillin profilaxis (?)



# Kezdeti terápia

- **Tüneti terápia primeren: 24 fő**  
**(22,2%)**
  - teljes gyógyulás: **19/24 (79,17%)**
  - másodlagos glükokortikoid  
terápia mellett gyógyult: **3/24**
  - krónikus ITP terápia nélkül: **2/24 fő**
- **átlagos thr. szám a dg idején: 26 G/l**

# Prognózis

- **szövődménymentesen gyógyult:**  
**86/108 (79,63%)**
- **kor szerinti megoszlás:**
  - **6 éves kor alatt: 43/50 (86%)**
    - **1 éves kor alatt: 6/6 (100%)**
  - **6 és 12 éves kor között: 31/40 (77,5%)**
  - **12 éves kor felett: 12/18 (66,67%)**

# Rezisztens ITP kezelése

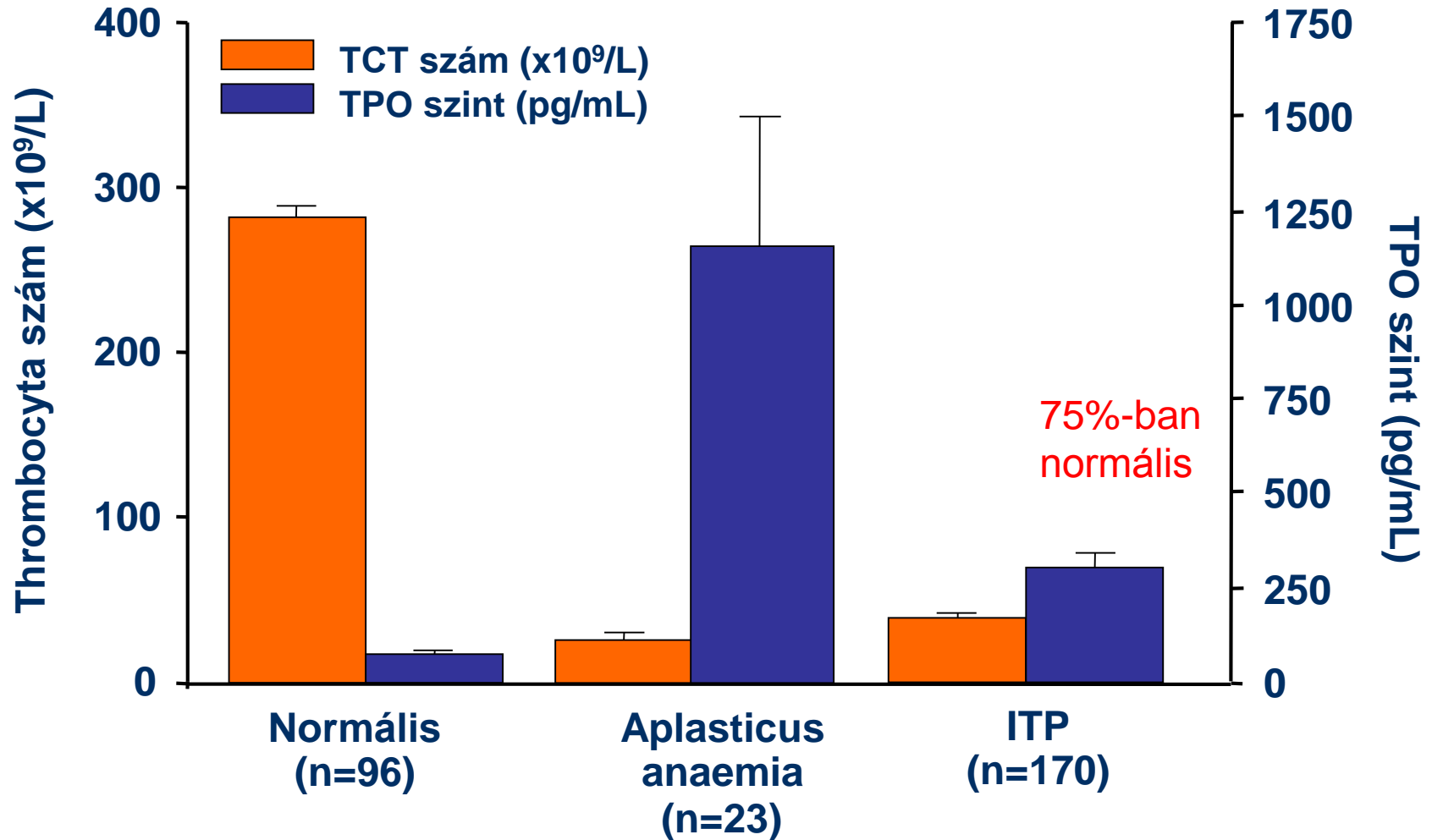
- **Tartós szteroid (kis adag) +/- IVIG**
- **Immunszuppresszív szerek**
  - **Imuran 2-3 mg/kg +/- kis adag szteroid**
  - **VCR, 6-Merkaptopurin, CP, Cs-A, Mycophenolat mofetil**
- **Splenectomy**
- **Monoklonalis ellenanyag (anti CD20)**
- **Thrombocytá receptor izgatók**

# Rituximab - ITP

- Wang et al, J Ped, 2005:  
n=24 (1-19 év)  
**15 CR (62,5 %)** (4-30 hó), 8 betegnél több mint 6 hó,  
csak 5 NR
- Müller BU et al, PBC 2009:  
n=36 (2-18 év)  
**11 CR (31 %)**, 1 év után: 8/11 CR
- Parodi E, Rivetti E et al, Br J Hematol 2009:  
n=49 (2-18 év)  
**34 CR+PR (69 %)**, követési idő: 40 hónap
- Matsubara K et al, Int j Hematol, 2014:  
n=22, **CR+PR: 50 %**, de tartós remisszió: **14 %** (3 beteg)

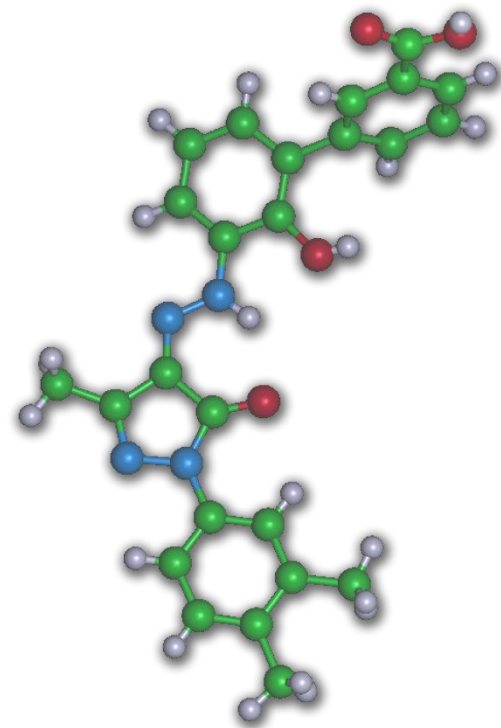


# Relatív thrombopoetin hiány ITP-ben



# REVOLADE® (eltrombopag)

- Az eltrombopag az első **per os** adható, **nem-peptid** thrombopoietin receptor (TPOR) agonista<sup>2,3</sup>
- Dózistól függően emeli a funkcionáló thrombocyták számát<sup>4</sup>
- **25 és 50 mg-os tablettá** formájában kerül forgalomba<sup>5</sup>
- **Törzskönyvezés idén gyermekeknek!!!**



1. Erickson-Miller CL, et al. *Stem Cells* 2009; **27**: 424–30;
2. Bussel JB, et al. *N Engl J Med* 2007; **357**(22): 2237–47;
3. Stasi R, et al. *Drugs* 2008; **68**(7): 901–12;
4. Jenkins JM, et al. *Blood* 2007; **109**: 4739–41;
5. Garnock-Jones KP, et al. *Drugs* 2009; **69**(5): 567–76

# Revolade (eltrombopag) - újdonságok

**Busseel JB et al, Lancet Hematol, 2015:**

- 67 gyermek, randomizáltan
- Dózis: 25-50 mg/nap
- **RR: 62 %** (vs 32 % placebo)
- Mh: nincs különbség a két csoport között

**Grainger JD et al, ASH, 2014:**

- 34 beteg: hosszú követés (1-5 évig)
- 17 beteg abbahagyta a th-t (5 mh, 3 complience, 5 nincs hatás, **4 szünet és remisszió**)

# **Eltrombopag – újdonságok II.**

## **PBC, 2016 Neunert C et al**

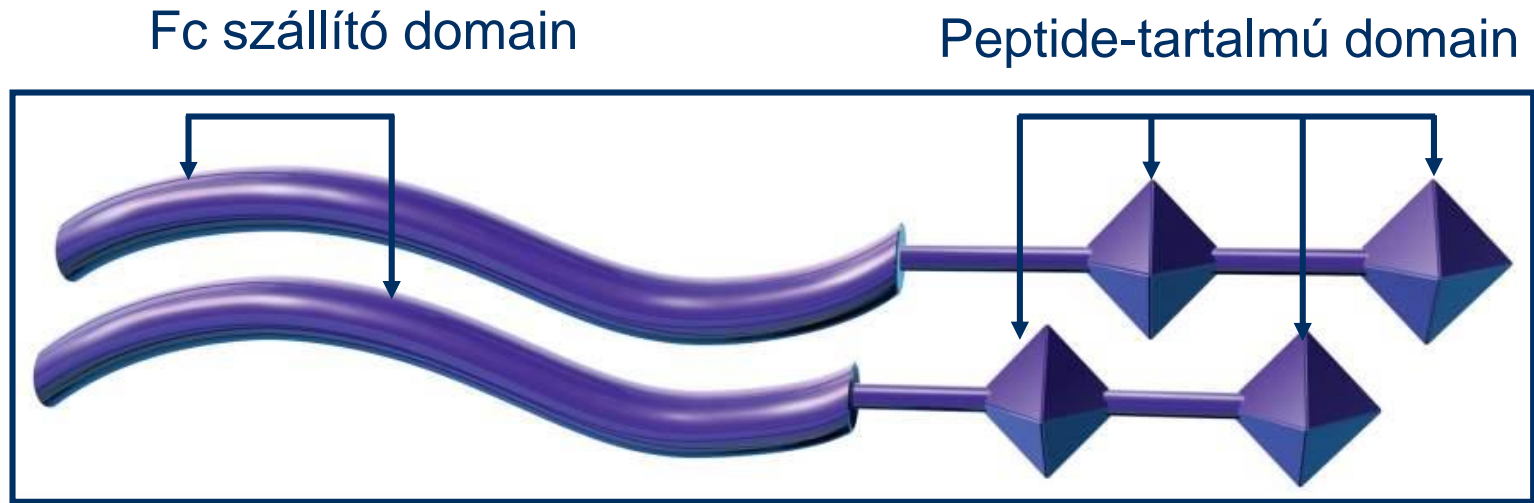
- **ICON2 vizsgálat (É-Am. ITP Cons) (retrosp)**
- **72 gyerek, 28 eltrombopag, 43 romiplostin**
- **Hatás: ELT: 81%, ROM: 86% (3 hó után)**
- **Csak 40 % tartós hatás**
- **>50 G/l thrc: ELT: 7 hét, ROM: 6,4 hét**

# Eltrombopag – újdonságok III.

## Drug, 2016 Burness CB et al

- **Gyermekgyógyászati review**
- **2. vonalban?**
- **Kevés mh: 3-5 % májfunkció (bilirubin) eltérés, fertőzések (?), cataracta, thromboembolia fokozódás (?), neutropenia**
- **Dózis: 25-75 mg**

# Romiplostim (AMG 531): új generációs thrombopoetin mimetikum



- A romiplostim egy 'peptibody', mely 2 domain-ből áll
- 4 thrombopoetin (TPO) mimetikus peptid tartalmú, receptor kötő domain, mely felelős a biológiai aktivitásért
- 2 IgG Fc domain, mely növeli a szérum féléletidőt
- **Nem mutat szekvencia homológiát** az endogén TPO-val

# Nplate® therápiás javallata

---

- Az Nplate felnőtt, **splenectomizált**, krónikus immun (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik az **egyéb** (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) **kezelésekre nem reagálnak**.
- Az Nplate alkalmazása **második választandó** kezelésként mérlegelhető olyan felnőtt, nem-splenectomizált betegeknél is, akiknél a műtét ellenjavallt.

# Romiplostin újdonságok I.

## D. Cines: Hematologica 2017

- Meta-analízis, 13 study, 1111 beteg (felnőtt)
- Hatékonyság 82 %: splenektomizált  
91 %: nem splektomizált
- Mellékhatások nem különböztek szignifikánsan a placebohoz
- Kicsit több infekció, kicsit több thromboembolia, főleg a splenektomizáltakban (nincs retikulin szaporulat), cataracta (?)



# Romiplostin újdonságok II.

D. Buchbinder: Drug Design, Development  
Therapy 2017 (review

- Meta-analízis, 10 study, 178 **gyermek** (7 retrospektív, 3 randomizált)
- Hatékonyság 52-88 %
- Mellékhatások nem súlyosak (18-30 %) (nincs retikulin szaporulat)
- Rescue gyógyszerelés szignifikánsan kevesebb mint a placebonál

# Romiplostin újdonságok III.

## Grainger, ASH 2016

- Open-label 3 éves studa, 147 **gyermek**
- Hatékonyság 50 % 6 hónál, 80-92 % 7-12 hó
- Medián dózis: 6 ug/kg
- 32 beteg nem fejezte be a studyt (22%)
- Rescue: 23 %
- Mellékhatások nem súlyosak: fejfájás 27%, orrvérzés 22%, nasopharyngitis 23%

# Ajánlások

USA, Philadelphia (Blood 2016)

- Első csoport („tier”): Kis adag prednisonon (1 mg/kg), rituximab (4x375 mg/m<sup>2</sup>)(60%)  
romiplostin (80%), eltrombopag (80%)
- Második csoport: 6MP (80 %), azathioprin (40-60%), Cs-A (30-60%), CP (24-85%), danazol (10-70%), Dapson (40-75%), MFF (11-80%), VCR (10-75%)
- Harmadik csoport: ATRA (30%), autológ TPL (40%), kolhicin (20%) interferon (0-35%), plazmaferézis (30-80%), C-vitamin (!)(2 g, 0-50%)

# TPO-RA

- **Első-, másodvonalban?**
- **Kombinációban ??**
- **Intermittálva**
- **Switching (50-80% RR)**
- **Új szerekek**
- **Teljes (tartós remisszió) gyógyulás?**
- **Késői mh-ok**
- **költségek**

# Magyar helyzet

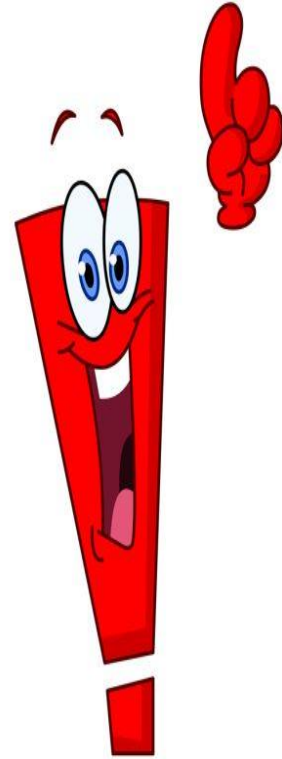
- Jó tapasztalatok Nplate-tel (kb. 60-70 %-os hatás, 1x súlyos májkárosító mh)
- Nplate még „off-label”, törzskönyvezési vizsgálatok folyamatban
- Revolade: mindenki megkapja (ált. 25 mg-ot)
- Jó compliance
- 66 %-ban hatékony
- Sokszor 25 mg is elég (akár 50 kg felett is...)
- Nincs (alig) mh.

# Új szerek

- Fostamatinib:  
SYK tirozinkináz gátlás (vérlemezke pusztulás csökkentése)
- Avatrombopag: új TPO-agonista
- Rozanolixizumab: neonatalis Fc-receptor gátló
- PRN1008: Bruton-kináz gátló (vérlemezke pusztulás és autoantitest csökkentés)

# Összefoglalás

- ITP spontán gyógyulás kb. 20 %!
- betegek 70-80 %-a 12 hónapon belül meggyógyul
- Csecsemőkben és kisdedekben: IVIG, nagyobbaknál szteroid
- Rezisztens esetekben: romiplostim, elthrombopag (esetleg anti-CD20)
- Új szerek??



# AIHA

## Autoimmunen hemolitikus anemia





# Immun eredetű hemolitikus anemiák

- **AUTOIMMUN**
  - meleg típusú
  - hideg típusú
    - paroxysmalis hideg hemoglobinuria
- **ALLOIMMUN**
  - hemolitikus transfúziós reakció
  - újszülött hemolitikus betegség
  - allograft (pl. csv. átültetés)
- **PNH**



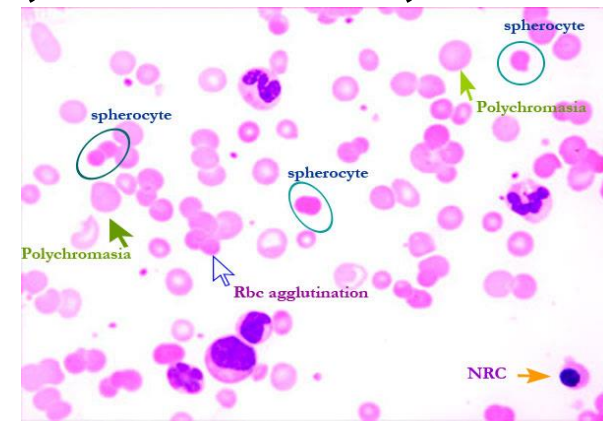
# Az újszülöttkori hemolízis okai

- ABO, RH izoimmunizáció
- fertőzések: CMV, toxoplasma, syphilis
- membrándefektusok
- enzimdefektusok
- **i**nkompatibilis vér transfusio



# Meleg antitest okozta AIHA

- IgG és/vagy komplement mediált folyamat
- a vérben spherocytosis v. könnycsepp alakok
- lehet anti-C antitest
- direkt Coombs pozitív
- változó súlyosságú, relapsusok jellemzik
- Th: prednisolon (1 mg/kg/d), IVIG, rituximab, splenectomy



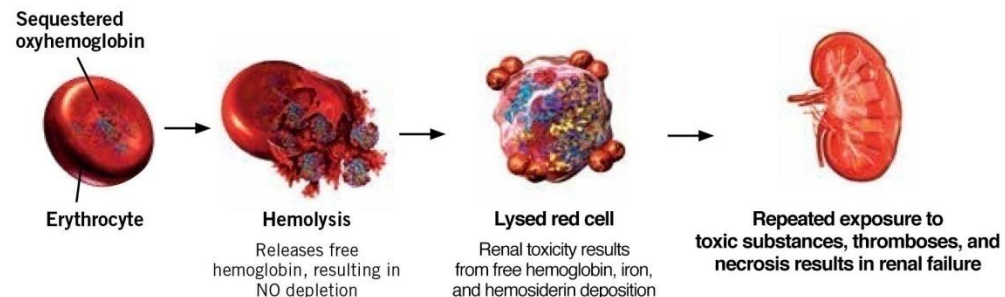
# Hideg típusú AIHA

- IgM
- hőmérséklet optimum 4 C
- anti-I v. anti-i antitest
- fertőzések: Mycoplasma, EBV, CMV, rubeola
- malignitások: lymphoma, solid tumorok
- acrocyanosis, Raynaud jelenség, perifériás keringési elégtelenség
- Th: hideg expozíció kerülése, immunszuppresszió, **rituximab (!)**, de IVIG, splenectomia nem jó!



# Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria (PNH) I.

- Klonális betegség, pig-A génhiba
- membrándefektus a vvt-en: alfa-1,6-N-acetil glukózaminil transzferáz hiány, foszfatidil inozitol szintézis károsodott, így nincs DAF (decay accelerating factor, CD55) és nincs MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis, CD59)
- komplement-dependens (At nélküli) hemolízis és thrombóziskészség
- acethylcholinesterase hiányzik



# Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria (PNH) II.

- sokszor leucopenia és thrombopenia is
- hemoglobinuria (éjjel) csak 21 %-ban
- hemosiderinuria
- vashiány, folsavhiány lehet
- Th: szteroid, Cs-A, ATG, OKT-3, EPO+G-CSF, TPL, **eculizumab** (C5 komplement elleni monoklonalis ellenanyag)
- Prognózis: átlag túlélési idő 10 év



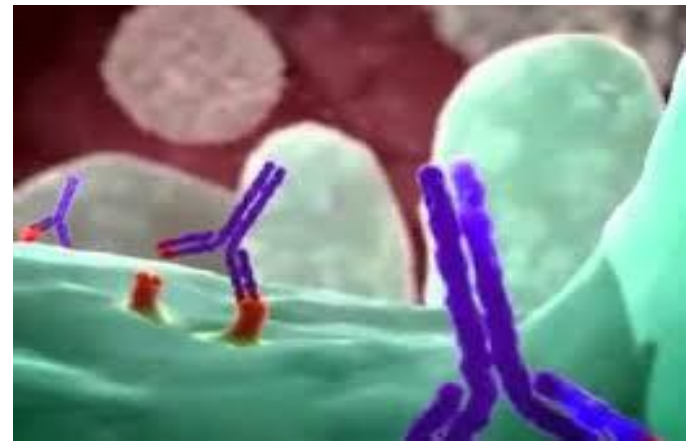
# Paroxizmális hideg hemoglobinuria

- anti-P antitestek (a P-AG parvovírus rec.!)
- IgG, bifázisos antitestek
- hemolízis és Raynaud tünet
- Th: hideg expozíció kerülése, szteroid és immunszuppresszió jó, **rituximab**,  
IVIG, splenectomia nem jó



# Rituximab - AIHA

- 21 study meta-analízis, 2015, Autoimmunity Review (felnőtt adatok)  
(Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet A, Vital-Durand D, Lega J)
- N=409
- Response: **73 %** (CR 37 %) - gyermekekben jobb!
- Mellékhatás: **14 %** (n=38) – láz, hidegrázás, fertőzések
- Halálozás: 4,6 % (n=17)





# EVANS SYNDROMA

- o Immun thrombocytopenia
- o Autoimmun hemolytikus anaemia
- o Neutropenia
- o Spontán remisszió és relapszus





# EVANS SYNDROMA

Jellemző **tünet** a betegekben:

76%-ban thrombocytopenia

67%-ban anaemia

24%-ban neutropenia

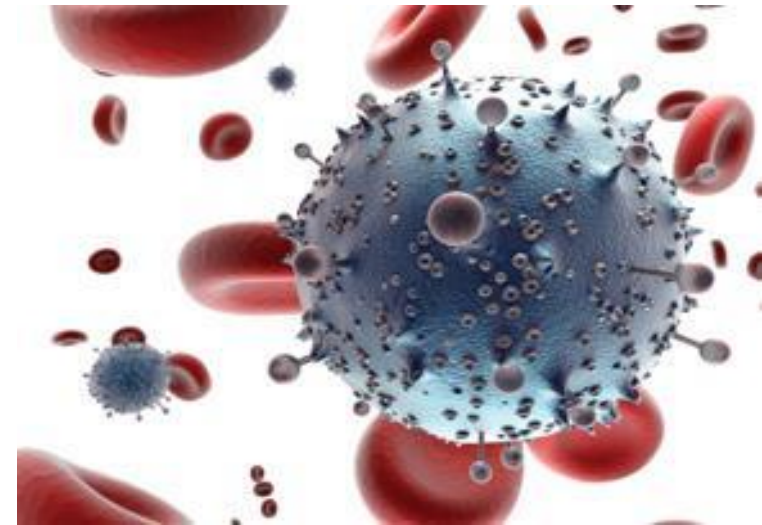
14%-ban pancytopenia

**Kezelés:** mint ITP-ben + TPL  
rituximab, thrc. rec. izgatók



# Autoimmun lymphoproliferatív betegség (ALPS)

- Kóros apoptosis (Fas, FasL, Caspase, Nras)
- Autoreaktív lymphocyta szaporulat
- Nycs. megnagyobbodás, hepatosplenomegalia, többvonalas cytopeniák, hypersplenia, AIHA, ITP
- Th: szteroid, (IVIG), immunszuppresszív szerek (VCR, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid), rituximab, splenectomia
- Mortalitás: 15-20 %



# Autoimmun granulopenia

- Krónikus benignus gyermekkori neutropenia
- Prognózis jó
- Granulocytaszám < 0,5 G/l
- Fertőzés nem gyakoribb
- Normál csv. v. enyhe érési gátlás
- Fertőzések során nő a fvs.szám!
- NEM immunszupprimáltak
- Spontán gyógyul/javul



**Ne sírj,  
mert vége lett!**



**Mosolyogj,  
mert megtörtént!**



**„A MOSOLY EGY OLYAN  
GÖRBE VONAL, MELY SOK  
MINDENT KIEGYENESÍT!”**