

A vérképzőrendszer immunopathológiai betegségei

Gergely Lajos
*DE ÁOK KK, Belgyógyászati Intézet,
Hematológiai Tanszék,
Debrecen*

Vázlat

- Definíció
- Esetismertetés (ITP)
- Esetismertetés (AIHA)
- **Közös** vonások, immunológiai reakciók
- **Thrombocyta** vonal betegségei **ITP**
- **Vörösvértest** vonal betegségei **AIHA, CAD**
- **Fehérvérsejt** vonal betegségei **Felty**
- **Több vonalat** érintő betegségek **AA**
- **Véralvadás** betegségei (faktorok)

Definíció

- Vér **alakos** elemei,
- vagy véralvadási **faktorok** ellen irányuló
- **Autoantitestek**,
- Vagy **alloantitestek**
- És/vagy társuló **celluláris reakciók**
- Melyek a target sejtek/molekulák **számbeli csökkenésével** és *(rövidebb élettartam)*
- **Funkció kiesésével** járnak

Autoimmunitás a hematológiában

- Target (antigén) jól azonosított ✓
- Antitest nem mindig mérhető pontosan ✓
- A **hatás jól** mérhető, kézenfekvő ✓
 - Számbeli csökkenés
 - Funkciókiesés

A betegségek jellemzői

- Auto- vagy alloantitest
- Autoantigén vagy „új” antigén
- Innate-adoptív immunválasz, T-B-NK-MΦ szerepe
- Evidencia:
 - Direkt (antitest)
 - Indirekt (antigén)
 - Körülírt (antitest, HLA asszociáció, immunszuppresszív kezelésre javulás)
- Elsősorban antitestmediált
 - IgG – „meleg” típusú
 - IgM – „hideg” típusú
 - » **Komplement** mediált lízis
 - » ADCC
 - » Fc mediált „trapping”
- Sejtes
 - T sejtek

Hogyan alakulnak ki ?

- **Alloantitestek**

- Mindig passzív (AT bevitel vagy átjutás placentán)

- **Autoantitestek**

- Tolerancia hiánya (T sejtek)

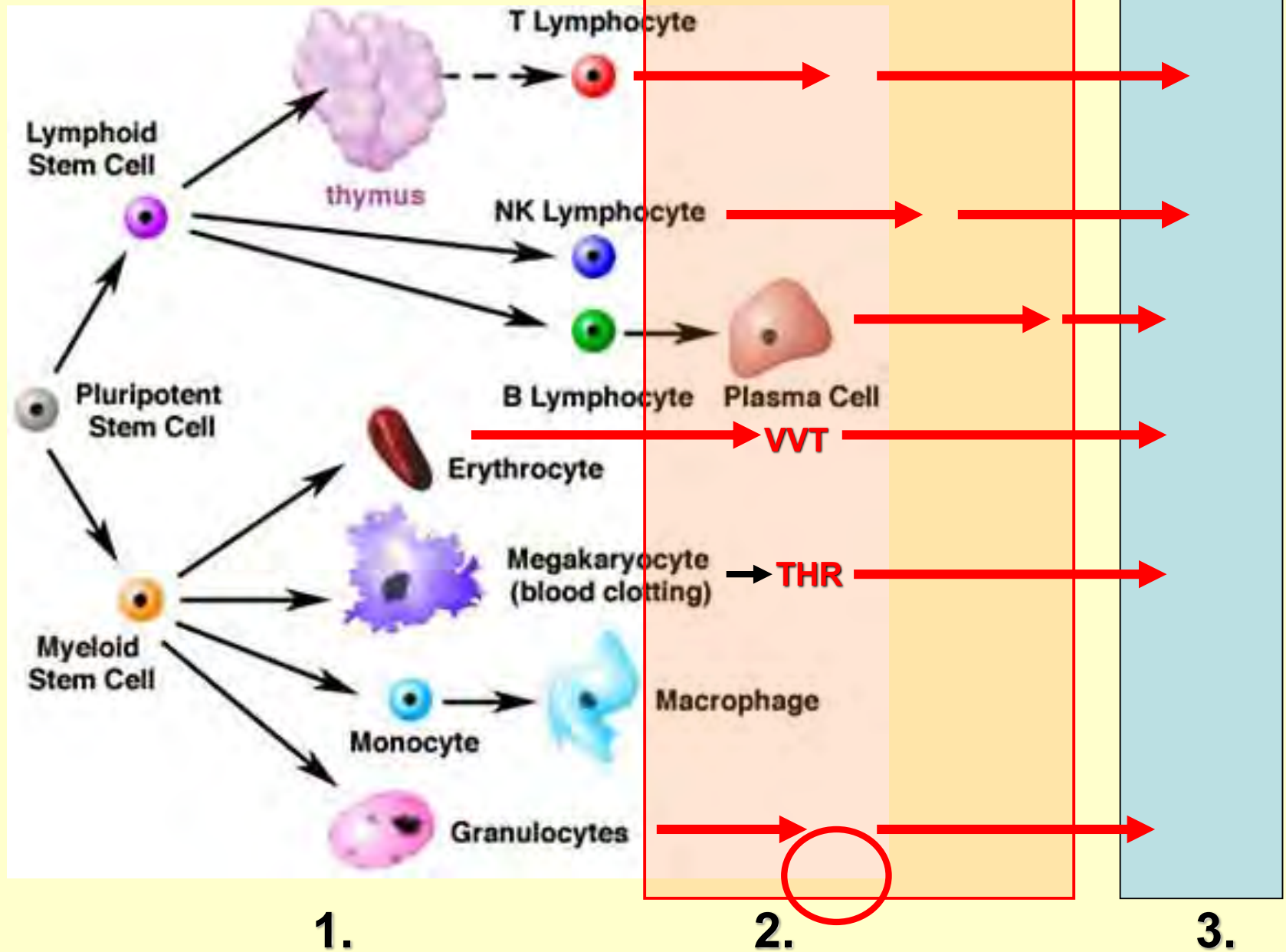
- Keresztreagáló antigének

- Neoantigének

- Epitópok változása

Perifériás vér

Lép, RES, ..



Thrombocyták autoimmun betegségei

AUTOANTITESTEK

- Immun thrombocytopenia (ITP, megakariocytás thrombocytopenia)
 - Gyermekkori ITP, Felnőttkori ITP
 - „Acut” ITP, Perzisztáló ITP, Chronikus ITP
- Secundaer ITP (más betegséghez társuló)
 - Autoimmun betegségek (SLE, thyreoiditis, ..)
 - Infekcióhoz társuló ITP
 - Malignus betegséghez társuló ITP (CLL, lymphomák)
 - Terhességhez társuló ITP
- Gyógyszer indukálta ITP (heparin)
- Antifoszfolipid szindróma

- Alloimmun thrombocytopenia
 - Neonatális
 - Poszttranszfúziós purpura
 - Passzív átvitel

ALLOANTITESTEK

ITP (Esetismertetés)

- 24 éves fiatal férfibeteg (Purpurák, vérképen Thr 14 G/l)
- Kontroll vérkép, citrátos vérből vérkép, Qualitatív vérkép (mikroszkóp)
- Antifoszfolipid szindróma kizárása (APTI, LA teszt, aPL AT, Coombs) - NEGATÍV
- Egyéb autoimmunitás keresése (klinikum, aDNA, ENA) - NEGATÍV
- Általános vizsgálatok (tumor és gyulladás kizárása) - NEGATÍV
- Helicobacter pylori C13 kilégzési teszt – NEGATÍV
- 1mg/kg metylprednisolon iv., majd per os. 8 hét után Thr 28 G/l volt maximum
- Diskusszió a beteggel: LAPAROSCOPOS SPLENECTOMIA
- 1 héttel splenectomia után 45 G/l, 3 hét múlva 22 G/l, 6 hét múlva 16 G/l.
- TPO analóg kezelés: eltrombopag (Revolade 50 -> 75mg/nap)
 - 8 hét kezelés után Thr: 24 G/l --> INEFFEKTÍV
- Romiplostin (Nplate inj.) 3-5-7-8 ug/kg hetente s.c. Thr: 142 G/l.
- A kezelést 60 hónapja kapja, jól van-

ITP (esetismertetés 2.)

- 65 éves férfibeteg, thrombocytopenia – ITP
- Steroid 0.5mg/kg nem reagál kellően, max 20 G/L Thr szám
- Eltrombopag 75mg/nap Thr max 50 G/L
- Eltrombopag + 8mg steroid Thr 100-150 G/L 1 évig
- Eltrombopag + 4mg steroid Thr 150-250 G/L 18 hónapig
- Eltrombopag steroid nélkül Thr 200-300 G/L 2 évig
- Eltrombopag leépítése 4 hónap alatt, Thr végig 200 G/L körül
- 2.5 éve kezelés nélkül Thr 180-260 G/L között mozog

ITP esetismertetés 3.

- 28 éves nőbeteg, Thr 5 G/L alatt, purpurák – ITP
- Autoimmun betegségek kizárva – primer ITP
- Dexamethason, SoluMedrol nem reagál
- IVIG 3 g/kg rövid válasz (5 napig 30 G/L feletti Thr szám)
- Romiplostin, eltrombopag nem hatásos
- Vakcinációk, majd rituximab nem hatásos
- Csontvelővizsgálat – megakaryocytás thrombocytopenia, MDS nincs
- Sebészeti konzultáció, laparoszkópos splenectomy kell
- IVIG 5g/kg + 0.5mg/kg dexamethason – 50 G/L Thr
- SPLENECTOMIA
- Azóta Thr száma nem volt 50 G/L alatt, 80-100 G/L körül

ITP

ÚJONAN DIAGNOSZTIZÁLT ITP (ACUT)

0-3 hónap

PERZISZTÁLÓ ITP

3-12 hónap

KRÓNIKUS ITP

több mint 12 hónap

Az ITP kezdetekor nem tudjuk, hogy melyik forma indul, csak az idő fogja ezt eldönteni.

ITP

- Vérolemezkeszám csökkenés (**100-> 20 -> 10 -> 0 G/l**)
- Acut ITP:
 - Gyermekekben (2-4 éves kor)
 - Infekció után 1-3 héttel
 - Önlimitált, benignus
 - -7-28% krónikus forma
- Perzisztáló – **chronikus** ITP: *(csak utólag derül ki)*
 - Felnőttekben (20-40 éves kor) / 3:1 női dominancia
 - Makacs, sokszor kezelést igénylő
 - A thrombocyta szám spontán fluktuál (30-80 G/l között)
- Spontán remissziók 15-25% -ban

ITP patomechanizmus

RÉGEN

—> THR antitest mediálta pusztulása a periférián

MA

-> THR termelődés – pusztulás **egyensúlyának** felborulása

**NEM CSAK A FOKOZOTT PUSZTULÁS, HANEM A NEM
MEGFELELŐ TERMELŐDÉS !!**

(TPO szint mérések ITP, aplastikus anaemia, normál !!)

ITP patomechanizmus MA

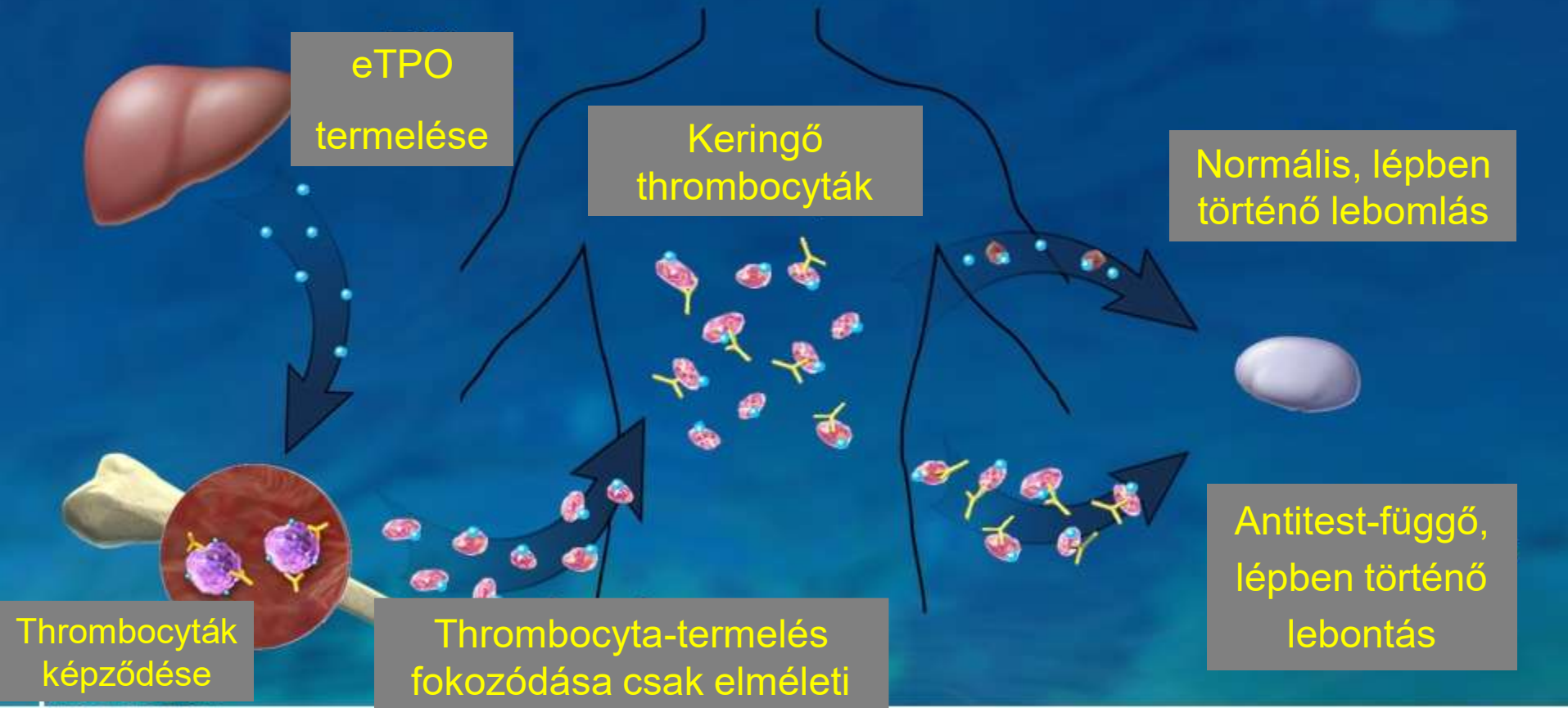
MEGAKARYOCTA (csontvelő) működés:

- Megakaryocita morfológiai eltérések
- Megakaryocita autoantitest okozta károsodása
- Thrombocyta „turnover” csökkent
- TPO szint jelentősen csökkent

Thrombocyta perifériás pusztulása:

1. Plasmával átvihető (autoantitestek)
2. Csökkent thrombocyta élettartam
3. Fagocytosis gátlás kedvező (splenectomy, IVIG, anti-D)
4. Thrombocyta pusztulás okai:
 1. Autoantitest
 2. T sejt mediált (ITP 40% -ban nincs kimutatható autoantitest)

Az ITP modern szemlélete: fokozott thrombocyta-pusztulás mellett elégtelen a termelődés!



Endogén thrombopoetin (eTPO)

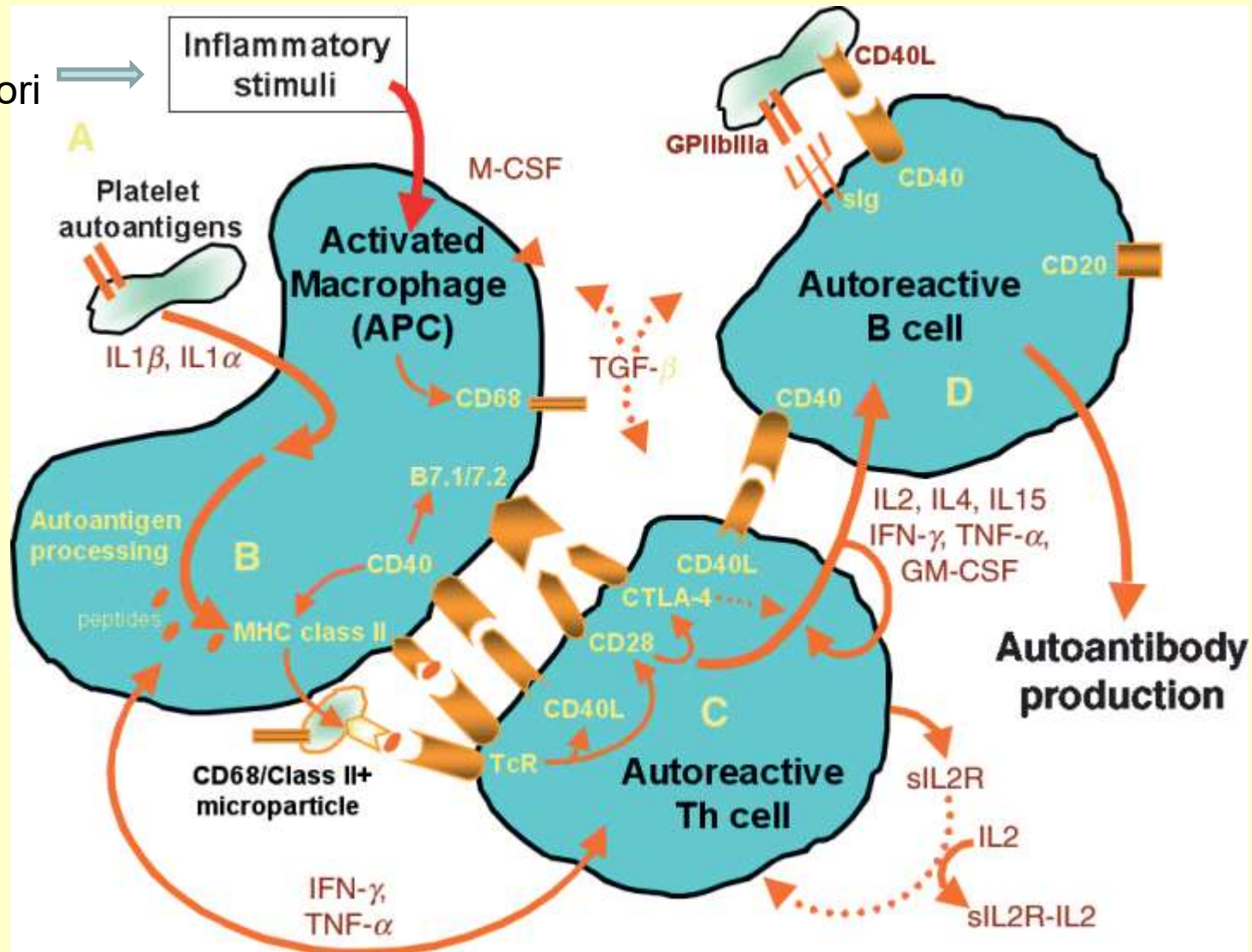
Megakaryocita prekursor

Megakaryocita

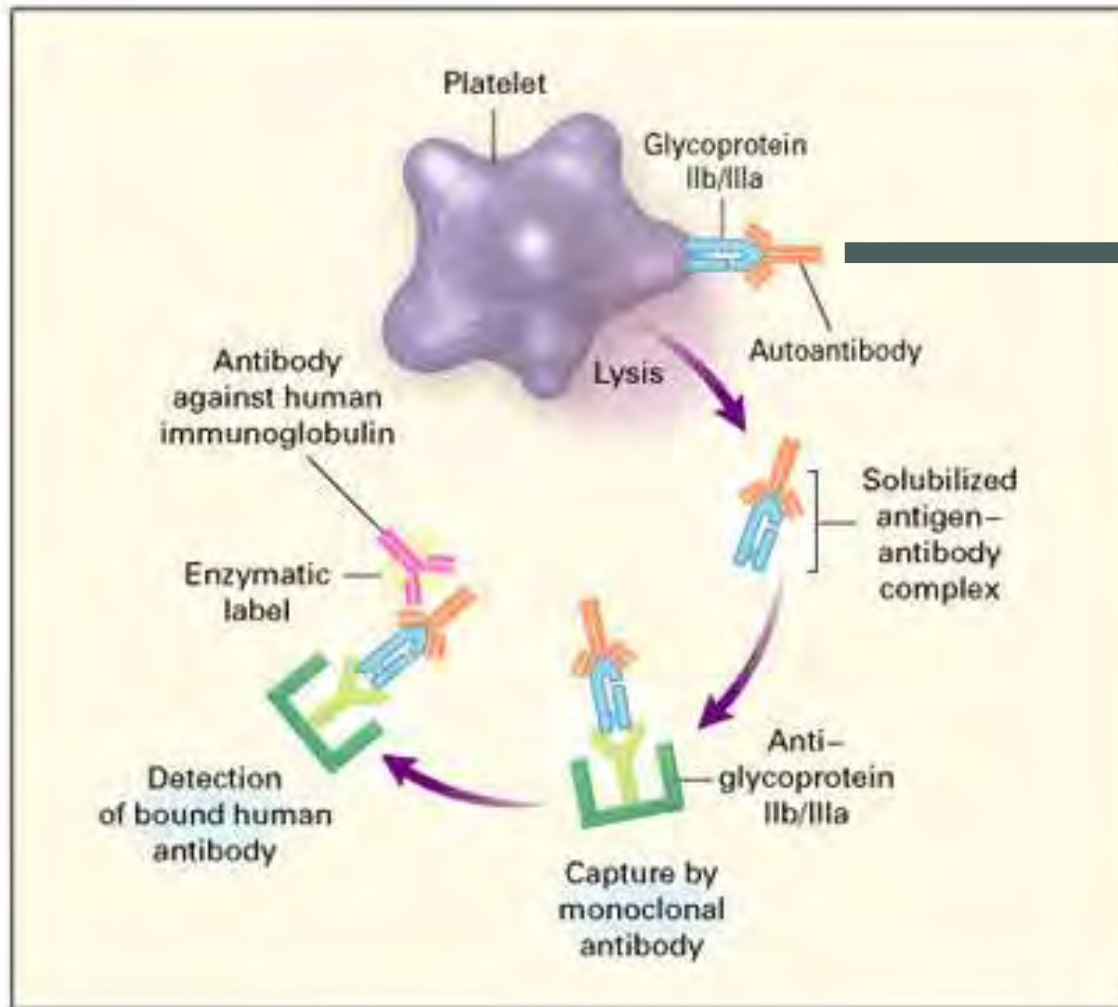
Thrombocita

ITP kialakulásának mechanizmusa

IID
H.pylori



ITP laboratóriumi diagnosztizálása ?



Specificitás: 100%
Szenzitivitás: 20-30% !

Diagnózis:
KLINIKUM

TERÁPIA

ITP diagnózis

- Kizárásos, klinikai diagnózis !!
 1. Thr szám csökkenés (igazoltan)
 - a. EDTA pseudothrombocytopenia kizárása
 2. MPV kissé növekszik
 3. Csontvelőben normál vagy sok megakaryocita
 4. Nem magas TPO szint
 5. Idősekben MDS kizárása !!!!

Gyakorlati kérdések

1. *ITP-je van a betegnek ?*

1. HIT, EDTA pszeduothrombocytopenia kizárása

2. TTP, HUS kizárása (vérkép, tünetek)

3. Csontvelőkárosodás, MDS kizárása

2. *ITP-t diagnosztizáltam, mikor kezeljem a beteget ?*

1. *Thrombocytaszám*

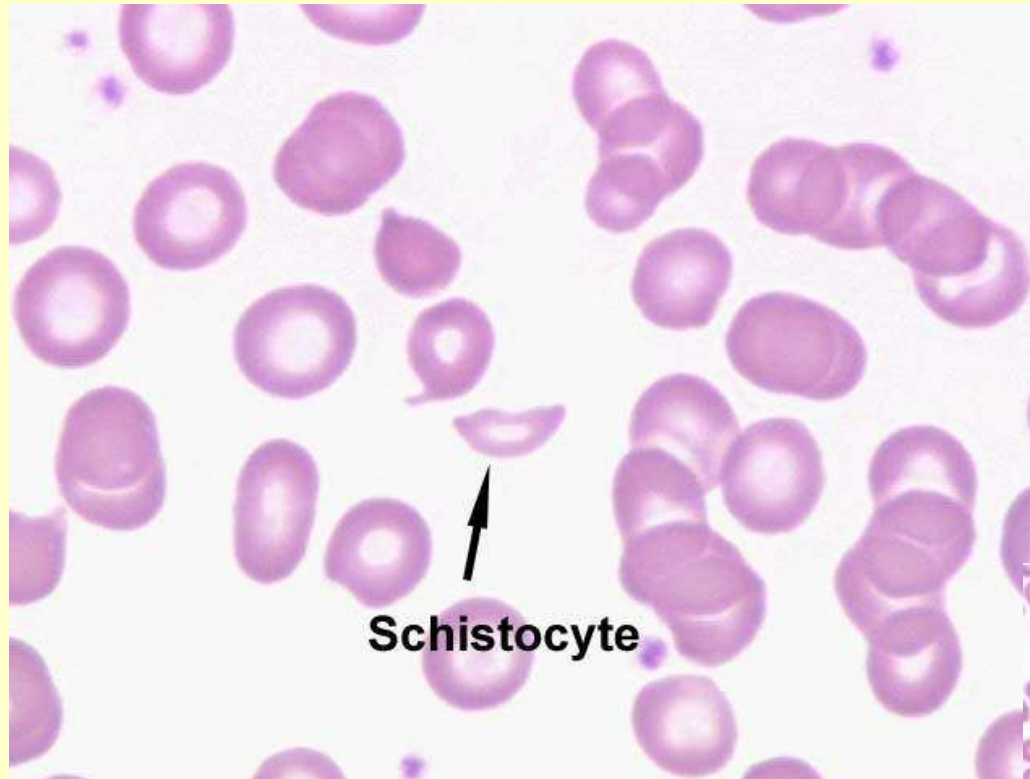
2. *Klinikum (vérzések, orvosi szituációk)*

• *Mivel kezeljem a betegemet ?*

- *Steroid*

- Rituximab, splenectomy, imuran, vincristin, plasmapheresis

TTP - ITP

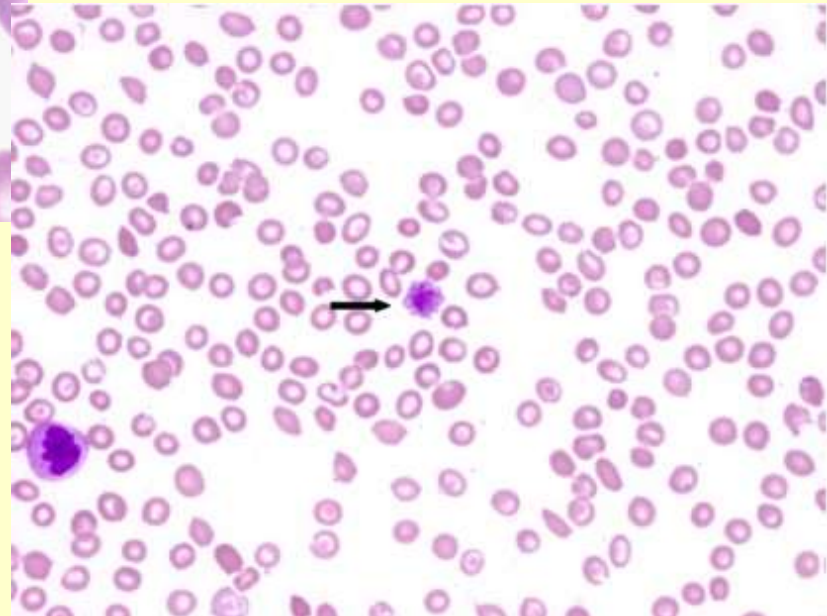


Schistocyte

Töredezett vvt alakok:

Fragmentocyták,
schistocyták

Nincs thrombocyta a kenetben
megathrombocyták



Gyakorlati kérdések

1. *ITP-je van a betegemnek ?*

1. HIT, EDTA pszeduothrombocytopenia kizárása
2. TTP, HUS kizárása (vérkép, tünetek)
3. Csontvelőkárosodás kizárása

2. *ITP-t diagnosztizáltam, mikor kezeljem a beteget ?*

1. *Thrombocytaszám*
2. *Klinikum (vérzések, orvosi szituációk)*

• *Mivel kezeljem a betegemet ?*

- *Steroid*
- Rituximab, splenectomy, imuran, vincristin, plasmapheresis

ITP kezelés elkedése

- Thr < 20 G/l
- Thr < 50 G/L és vérzésemes szövődmény van
- Thr funkcióra ható szerek elhagyása
- Kezelést és a terápiás célt a beteggel meg kell beszélni
- **NEM CÉL A Thr szám normalizálása !!!**
- CÉL: biztonságos Thr szám

Gyakorlati kérdések

1. *ITP-je van a betegemnek ?*

1. HIT, EDTA pszeduothrombocytopenia kizárása
2. TTP, HUS kizárása (vérkép, tünetek)
3. Csontvelőkárosodás kizárása

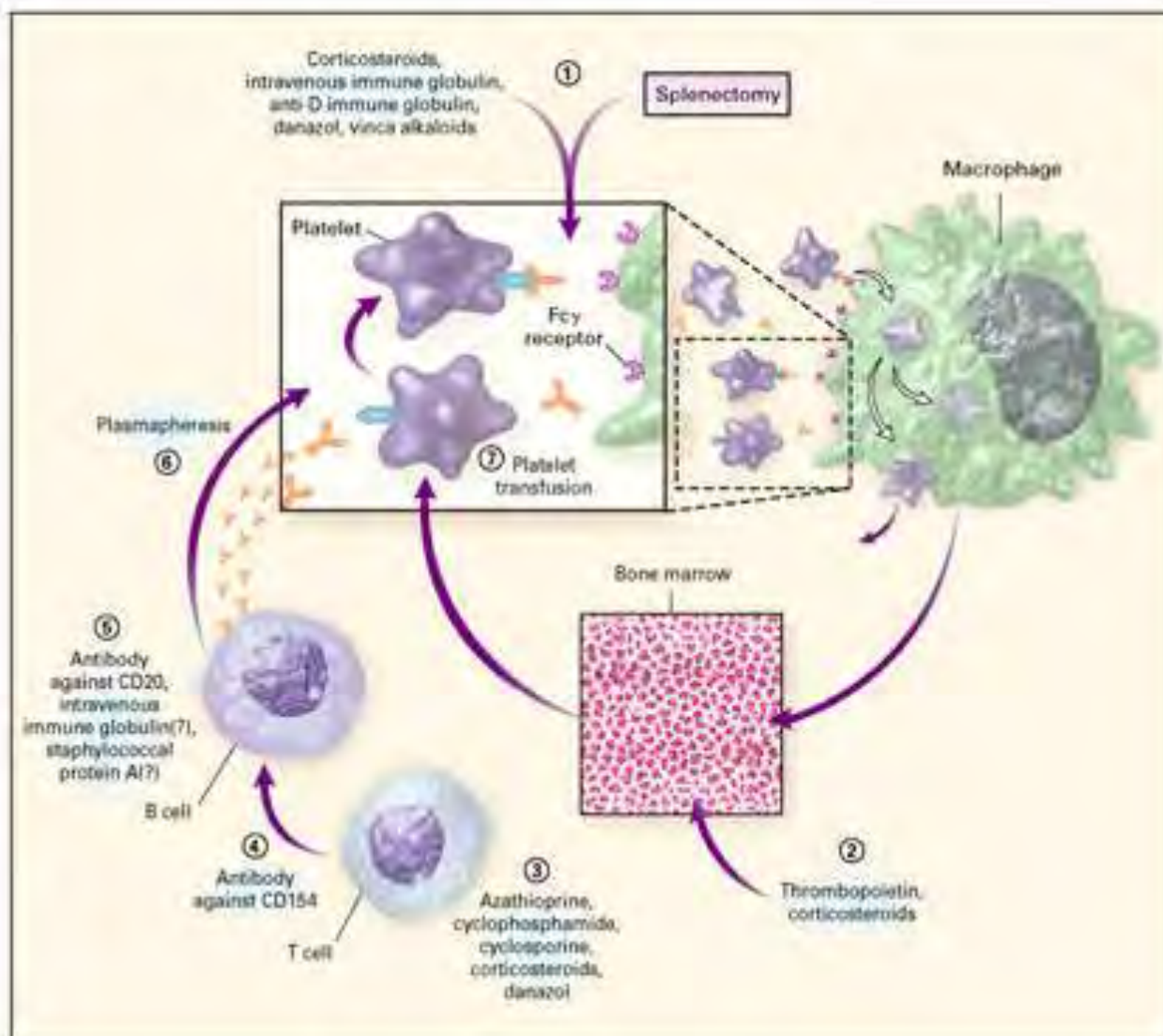
2. *ITP-t diagnosztizáltam, mikor kezeljem a beteget ?*

1. *Thrombocytaszám*
2. *Klinikum (vérzések, orvosi szituációk)*

• *Mivel kezeljem a betegemet ?*

- *Steroid (steroid refrakteritás eldöntése)*
- Rituximab, splenectomy, imuran, vincristin, plasmapheresis
- Splenectomy (mikor ?)

ITP kezelési lehetőségei (támadáspontok)



1. Antitest produkció
2. Antitest elimináció
3. Fc kötődés
4. T sejt co-stimuláció
5. Thr képződés

ITP „hagyományos” régi kezelési lehetőségei

Drug	Usual Dose	Efficacy (% of patients achieving a platelet count response)	Complications
Prednisone	1 mg/kg, tapered over 4 to 6 weeks	<u>70% to 80%</u> of patients achieve an initial response; 20% achieve a durable response (adults)	Mood alterations, anxiety, insomnia, hypertension, hyperglycemia, infection, osteopenia
High-dose dexamethasone	40 mg per day × 4 days, for 1 to 6 cycles	<u>Up to 80%</u> of patients achieve a response; durable responses are reported	Mood alterations, anxiety, insomnia, hypertension, hyperglycemia, infection
IVIg	1 to 2 g/kg	<u>80% to 90%</u>	Headache, fever, nausea, vomiting. Rare: aseptic meningitis, renal failure, thrombotic events
Anti-D	50 to 75 µg/kg	<u>80% to 90%</u> (in Rh-positive patients)	Anemia. Rare: DIC, renal failure
Danazol	400–800 mg per day	Up to 70%, while on treatment	Virilizing effects, fluid retention, nausea, amenorrhea, hepatitis. Rare: thrombocytopenia
Azathioprine	1 to 2 mg/kg per day	~ 25%	Macrocytosis, leukopenia, hepatotoxicity. Rare: skin cancer
Mycophenolate mofetil	1 to 2 g per day	Up to 40%	Headache, gastritis, diarrhea, leukopenia (although less than azathioprine)
Cyclosporine	3 to 5 mg/kg	Up to 50%	Nephrotoxicity, hypertension, headache
Cyclophosphamide	1 to 2 mg/kg per day	Up to 40%	Teratogenesis, hepatic toxicity. Rare: leukoemogenesis, hemorrhagic cystitis, pulmonary fibrosis, cardiac damage
Vinca alkaloids	1 mg/m ² (max 2 mg)	Temporary increases in platelet count in 50% of patients	Neuropathy, neutropenia, alopecia
Dapsone	1 to 2 mg/kg per day	Up to 60% in some reports	Hemolysis, rash

SPLENECTOMIA – Ma már egyre ritkábban

Death*		
Articles, no.	81	29
Mortality rate, % (no. patients who died/total no. evaluable patients)	1 (48/4955)	0.2 (3/1301)
Causes of death		
Postoperative bleeding, no.	11	1 (intraabdominal)
Gastrointestinal, no.	5	—
Intracranial, no.	5	—
Not specified, no.	1	—
Cardiovascular, no.	10	1 (aortic aneurysm)
Cardiac, no.	7	—
Stroke, no.	2	—
Aortic aneurysm, no.	1	—
Infectious, no.	6	1 (sepsis)
Pneumonia, no.	2	—
Sepsis, no.	2	—
Subdiaphragmatic abscess, no.	1	—
Viral hepatitis, no.	1	—
Venous thromboembolism, no.	5	—
Pancreatitis, no.	3	—
Miscellaneous, no.	3	—
Not reported, no.	10	—
Complications*		
Articles, no.	35	19
Complication rate	12.9%	9.6%

LAPAROSZKÓPIA

Eredmény: 15-40%

A splenectomy ma már kezd háttérbe szorulni.



Splenectómia

- **Grade B** ajánlás, Evidencia szint **IIb** (historikus)
- Thr scintigráfia lehetséges ? (indium)
- **80%-os** válasz arány
- **66%-ban marad fenn legalább 5 évig**
- **Komplikációk:** 65 év felett magasabb
 - 12,9% laparatomia, 9,6 % **laparoscopia**
- **Mortalitás:**
 - » **1%**
 - » **0,2%**
- **Melléklép 12%** (általában sikerül kivenni)
- **Vakcináció** (Streptococcus. pn., Neisseria. me., Haemophilus in.)
 - 4 héttel előtte v. 2 héttel utána, nem hat ha rituximabot kapott fél éven belül !!!!
- **Fertőzésveszély: (OPSI)**
 - otthoni a.b. készlet
 - 38° C felett – orvos
- **Egyre jobban háttérbe szorul**

Response to Treatment of Patients with Chronic Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Table 2. Response to Treatment of Patients with Chronic Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Treatment*	Pretreatment Platelet Count × 10 ⁹ cells/L	Patients n	Response to Treatment		
			Complete	Partial	None
			n (%)		
Azathioprine	<50	109	18 (17)	51 (47)	40 (36)
	<30	53	10 (19)	35 (66)	8 (15)
	<10	16	4 (25)	12 (75)	0
Vinc alkaloids	<50	103	9 (9)	46 (45)	48 (46)
	<30	34	2 (6)	17 (50)	15 (44)
	<10	8	0	5 (63)	3 (37)
Danazol	<50	90	1 (1)	53 (59)	36 (41)
	<30	52	0	37 (71)	15 (29)
	<10	15	0	14 (93)	1 (7)
Cyclophosphamide	<50	83	22 (27)	29 (35)	32 (38)
	<30	28	11 (39)	8 (29)	9 (32)
	<10	20	8 (40)	7 (35)	5 (25)
High-dose dexamethasone	<50	50	5 (10)	15 (30)	30 (60)
	<30	46	5 (11)	20 (43)	21 (46)
	<10	11	3 (27)	7 (64)	1 (9)
Rituximab	<50	41	10 (24)	14 (34)	17 (42)
	<30	35	8 (23)	15 (43)	12 (34)
	<10	13	5 (39)	6 (46)	2 (15)
Interferon	<50	40	3 (8)	12 (30)	25 (63)
	<30	28	1 (4)	11 (39)	16 (57)
	<10	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)
Cyclosporine	<50	21	6 (21)	10 (48)	5 (24)
	<30	8	3 (38)	4 (50)	1 (12)
	<10	1	0	1 (100)	0
Accessory splenectomy	<50	20	5 (25)	9 (45)	6 (30)
	<30	9	3 (33)	5 (56)	1 (11)
	<10	2	2 (100)	0	0
Vitamin C	<50	20	0	5 (25)	15 (75)
	<30	16	0	7 (44)	9 (56)
	<10	2	0	2 (67)	1 (33)
Dapsone	<50	15	1 (7)	2 (40)	8 (53)
	<30	12	0	6 (50)	6 (50)
	<10	4	0	1 (25)	3 (75)
Anti-IRhD-opsorized D ⁺ erythrocytes	<50	10	3 (30)	1 (10)	6 (60)
	<30	5	0	0	5 (100)
	<10	2	0	0	2 (100)
High-dose cyclophosphamide with stem-cell support	<50	9	3 (33)	2 (22)	4 (44)
	<30	9	3 (33)	2 (22)	4 (44)
	<10	5	2 (40)	2 (40)	1 (20)
Mycophenolate mofetil	<50	7	0	4 (57)	3 (43)
	<30	7	0	5 (71)	2 (29)
	<10	0	—	—	—
Interleukin-11	<50	7	0	0	7 (100)
	<30	7	0	0	7 (100)
	<10	5	0	5 (100)	0
2-Chlorodeoxyadenosine	<50	7	0	0	7 (100)
	<30	0	—	—	—
	<10	0	—	—	—
Colchicine	<50	6	2 (33)	4 (67)	0
	<30	5	2 (40)	3 (60)	0
	<10	1	0	1 (100)	0
Plasma exchange	<50	6	0	0	6 (100)
	<30	1	0	0	1 (100)
	<10	1	0	0	1 (100)
Combination chemotherapy	<50	5	2 (40)	2 (40)	1 (20)
	<30	4	1 (25)	2 (50)	1 (25)
	<10	0	—	—	—
W18 2086 B5	<50	3	0	0	3 (100)
	<30	3	0	0	3 (100)
	<10	1	0	0	1 (100)
Campath-1H	<50	2	0	2 (100)	0
	<30	1	0	1 (100)	0
	<10	0	—	—	—
Protein A immunoadsorption	<50	2	0	0	2 (100)
	<30	2	0	0	2 (100)
	<10	1	0	0	1 (100)

* Treatments are listed in the order of the number of eligible patients treated with each therapy.

Probléma:

Krónikus refrakter ITP

- Steroid hatástalan
- „Splenectomy nem hatásos”



• Mi legyen ?

• Mi legyen ?

• Ki fizeti ? (OEP)

Characteristics of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Rituximab Studies Enrolling 5 or More Patients Each (n = 313)*

Table 1. Characteristics of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Rituximab Studies Enrolling 5 or More Patients Each (n = 313)*

Study, Year (Reference)	Patients, n	Country	Age, yr	Duration of ITP, mo†	Platelet Count before Rituximab Therapy, $\times 10^9$ cells/L†
Cooper et al., 2004 (19)	57	USA/Italy	46 (21–79)	34 (3–360)	<30
Zaja et al., 2005 (33)‡	37	Italy	54	134 (1–264)	11
Brændstrup et al., 2005 (17)	35	Denmark	52 (17–82)	49 (1–288)§	14 (1–49)§
Saleh et al., 2000 (28)	23	USA	59 (21–77)	NR	<75
Case et al., 2005 (18)‡	22	USA	58 (24–83)	NR	<30
Zaja et al., 2003 (32)	16	Italy	59 (16–76)	49 (4–264)	4–55
Sanal et al., 2004 (29)	15	USA	46 (19–83)	21 (6–122)	10–78
Garcia-Chavez et al., 2005 (20)‡	14	Mexico	17–70	NR	3–37
Ahn et al., 2005 (13)‡	12	USA	43 (22–87)§	NR	NR
Giagounidis et al., 2002 (21)	12	Germany	45 (28–71)	48 (36–84)	1–29
Shanafelt et al., 2003 (30)	12	USA	51 (22–79)	NR	1–38
Zalzaleh et al., 2004 (34)‡	10	USA	NR	NR	NR
Perrotta et al., 1999 (27)‡	9	USA	NR	NR	2–77
Wang et al., 2005 (31)	9	USA	17 (16–19)	33 (7–108)	3–85
Jacoub et al., 2004 (23)‡	8	USA	44 (20–79)	34 (1–204)	NR
Narat et al., 2005 (26)	6	England	59 (28–89) §	NR	8–89
Narang et al., 2003 (25)	6	USA	53 (30–70)	53 (5–36)	<10
Lieb et al., 2003 (24)‡	5	USA	55 (30–79)	NR	8 (1–30)
Grossi et al., 2000 (22)‡	5	Italy	NR	NR	<30

* ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura; NR = not reported; USA = United States of America.

† Unless otherwise noted, values are the median (range [i.e., minimum, maximum]).

‡ Abstract.

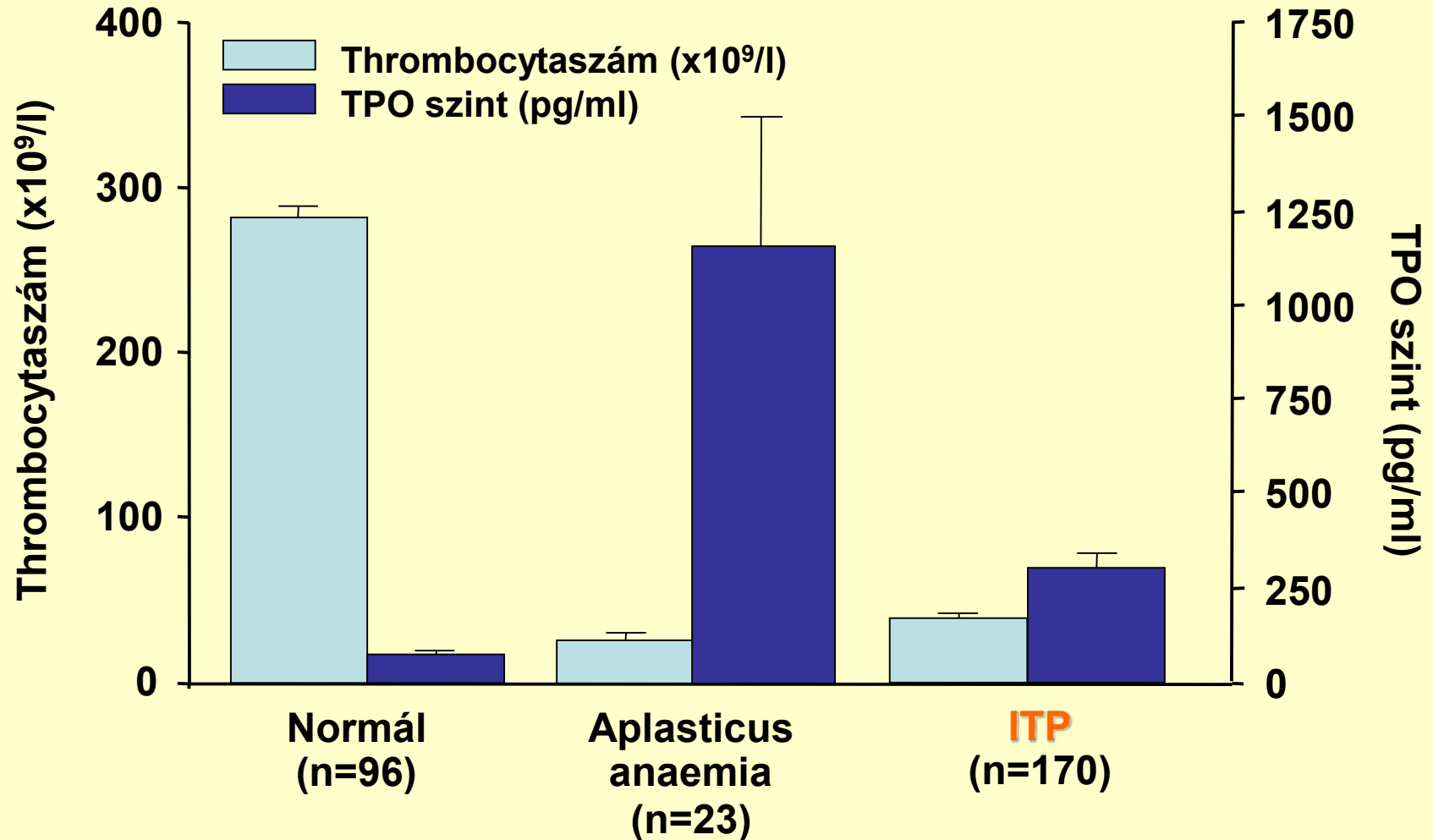
§ Values are the mean (range).

n=313

Rituximab – ritkán használjuk

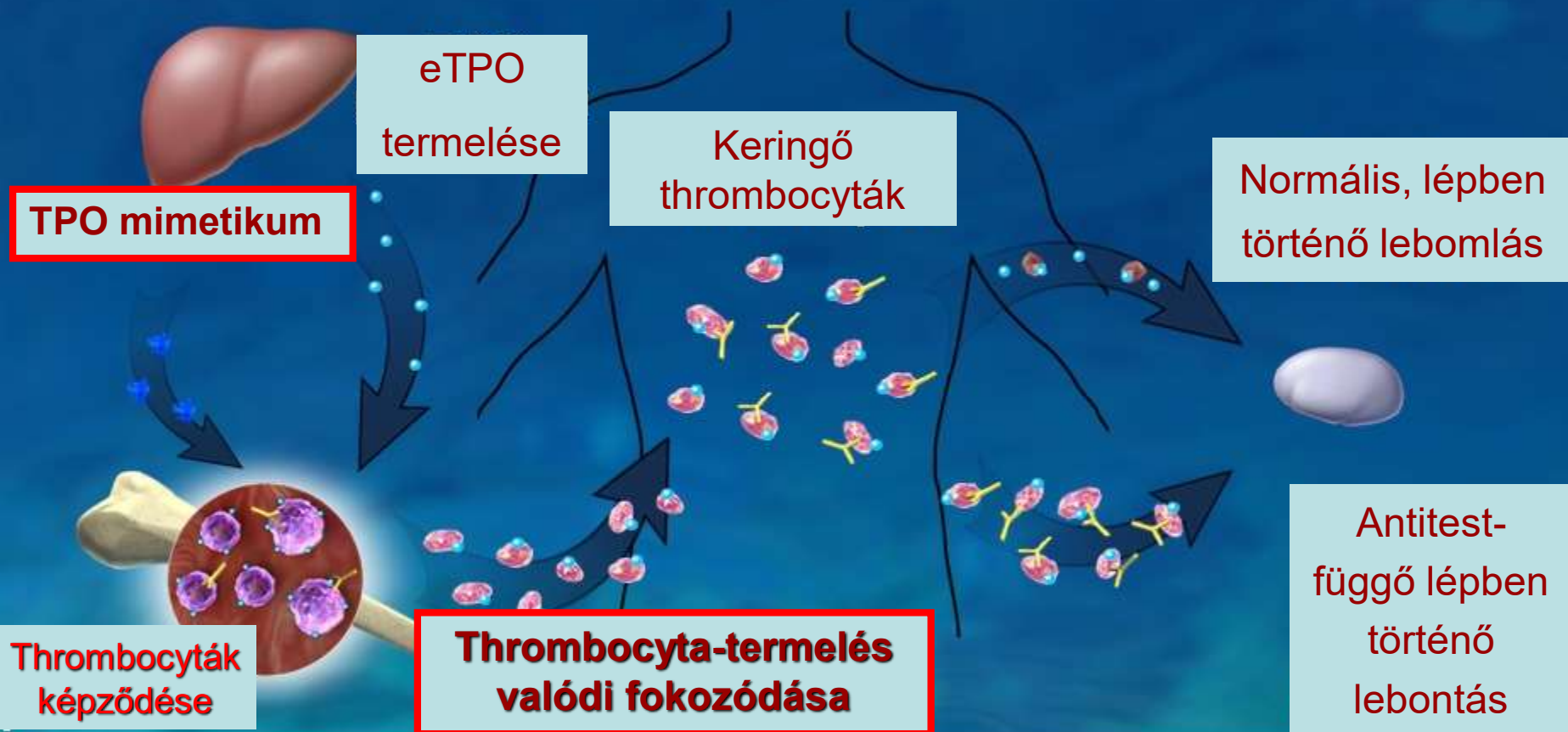
- OFF LABEL
- **Grade B** ajánlás, Evidencia szint: **Ila-III**
- **Alacsonyabb dózis** is elég lehet, de ekkor **később** jön a válasz
- **Nem ismert** a megfelelő adagolás
- 60 % -os válasz arány (40% komplett)
- **Tartama** 2 hónap (!) – 5 év (15-20%)
- Újabb kezelések lehetnek szükségesek
- **Infúziós reakció**
- Progresszív multifokális leukoencephalopathia
- **SPLENECTOMIA ELŐTT NEM AJÁNLOTT !!!!!**

Az ITP-ben tapasztalt relatív TPO-hiány klinikai bizonyítékai



TPO mimetikum hatása:

valóban fokozott thrombocyta-termelődés!



Endogén thrombopoetin (eTPO)

Megakaryocita prekursor

Megakaryocita

Thrombocyta

TPO mimetikum

Gyógyszeres terápiás lehetőségek

Kezelési helyzet	Terápiás lehetőség	
Elsővonalbeli kezelés újonnan diagnosztizált ITP- ben	Corticosteroidok: dexamethasone, methylprednisolone, prednis(ol)one Intravénás immunoglobulin , Anti-D (visszavonták az EU-ban)	
Második vonal*	Azathioprine Cyclosporin A Cyclophosphamide Danazol Dapsone	Mycophenolate mofetil Rituximab Splenectomy Thrombopoietin-receptor agonisták Vinca alkaloidák
Refrakter betegek kezelése (relapsus az 1. és 2. vonalbeli terápiákkal)	Category A: kezelési lehetőségek, adatokkal alátámasztva Thrombopoietin-receptor agonisták Syk gátló Category B: Kezelési lehetőségek minimális bizonyítékkal és valsószerű vagy igazolt toxicitással Campath-1H Első- és másodvonalas kezelés kombinált alkalmazása Polikemoterápiás kezelések Hemopoietikus őssejt transzplantáció	

*ABC sorrend. Individuális kezelés a beteg
szükségeit figyelembe véve.

ITP kezelése – régebben (lásd esetet !)

- **Diagnózis felállítása**, kezelési indikáció

- **Steroid** kezelés (1mg/kg/nap →)
- **IVIG** kezelés (2-4 g/kg 2-5 nap alatt)
- Súlyos esetben **Thr pótlás** (steroid, IVIG után beadva)
- Nagydózisú **anti-D ??**

I.

- **Rituximab** – *különösen autoimmun betegséghez, CLL-hez társuló esetekben*

- **Splenectomy** (a kezelőorvos döntése alapján)

II.

- **Nplate** (romiplostin - heti 1x sc.)
- **Revolade** (eltrombopag – per os naponta)
- **Doptelet** (avatrombopag) – per os naponta

III.

- Ciklofoszfamid, Vincristin, Imuran, Danazol.....

ITP kezelése – MA

(lásd esetet !)

- **Diagnózis felállítása**, kezelési indikáció

- **Steroid** kezelés (1mg/kg/nap →)
- **IVIG** kezelés (2-4 g/kg 2-5 nap alatt)
- Súlyos esetben **Thr pótlás** (steroid, IVIG után beadva)
- **(Rituximab** – különösen autoimmun betegséghez, CLL-hez társuló esetekben)

I.

- **Nplate** (romiplostin - heti 1x sc.)
- **Revolade** (eltrombopag – per os naponta)
- **Doptelet** (avatrombopag) – per os naponta

II.

- **SPLENECTOMIA**
- **Tavlesse** (fostamatinib) – (Syk gátló)

III.



Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT)

- Heparint kapó betegek 1-5% -a.
- Heparin – **PF4** kötődés = **autoantigén**
 - Thr. Aktiváció → consumpció
 - Thrombotikus epizódok (bőr, mellékvese, agy)
- KEZELÉS
 1. Heparin expozíció teljes megszüntetése
 2. DTI alkalmazása
 1. Iepirudin (REFLUDAN)
 2. Desirudin (REVASC)
 3. Anti Xa szerek
 3. Warfarin csak ezután !!!!

Immun-hemolytikus anaemia (AIHA)

- Keringő vörösvértestek élettartama csökken
 - 120 nap → kevesebb mint 100 nap
- Normálisan kb. 0.05 – 0.5% pusztul (hemolizál) naponta
 - 0.5% esetén 100 napos túlélés valószínűsége 61%
 - 5% esetén 100 napos túlélés valószínűsége < 1% !!
- Reticulocytá tart egyensúlyt 0.5 – 1.5% a vvt. pusztulással
 - Reticulocytá életideje kb. 1 nap, megnőhet 2.5 napra !

Immun-hemolytikus anaemia (AIHA)

- Hideg agglutinin okozta AIHA (IgM AT – poliszacharid Ag)
 - CAD (Hideg agglutinin betegség)
 - Paroxizmális hideg hemoglobinuria
- Meleg agglutinin okozta AIHA (IgG AT – protein Ag)
- Gyógyszer okozta AIHA
 - Gyógyszeradszorpció
 - Neoantigén
 - Autoimmun
- Tiszta vörösvértest aplázia (PRCA)

AUTOIMMUN

- Transzfúzió okozta hemolytikus anaemia
- Újszülöttek hemolytikus anaemiája

ALLOIMMUN

AIHA esetismertetés 1.

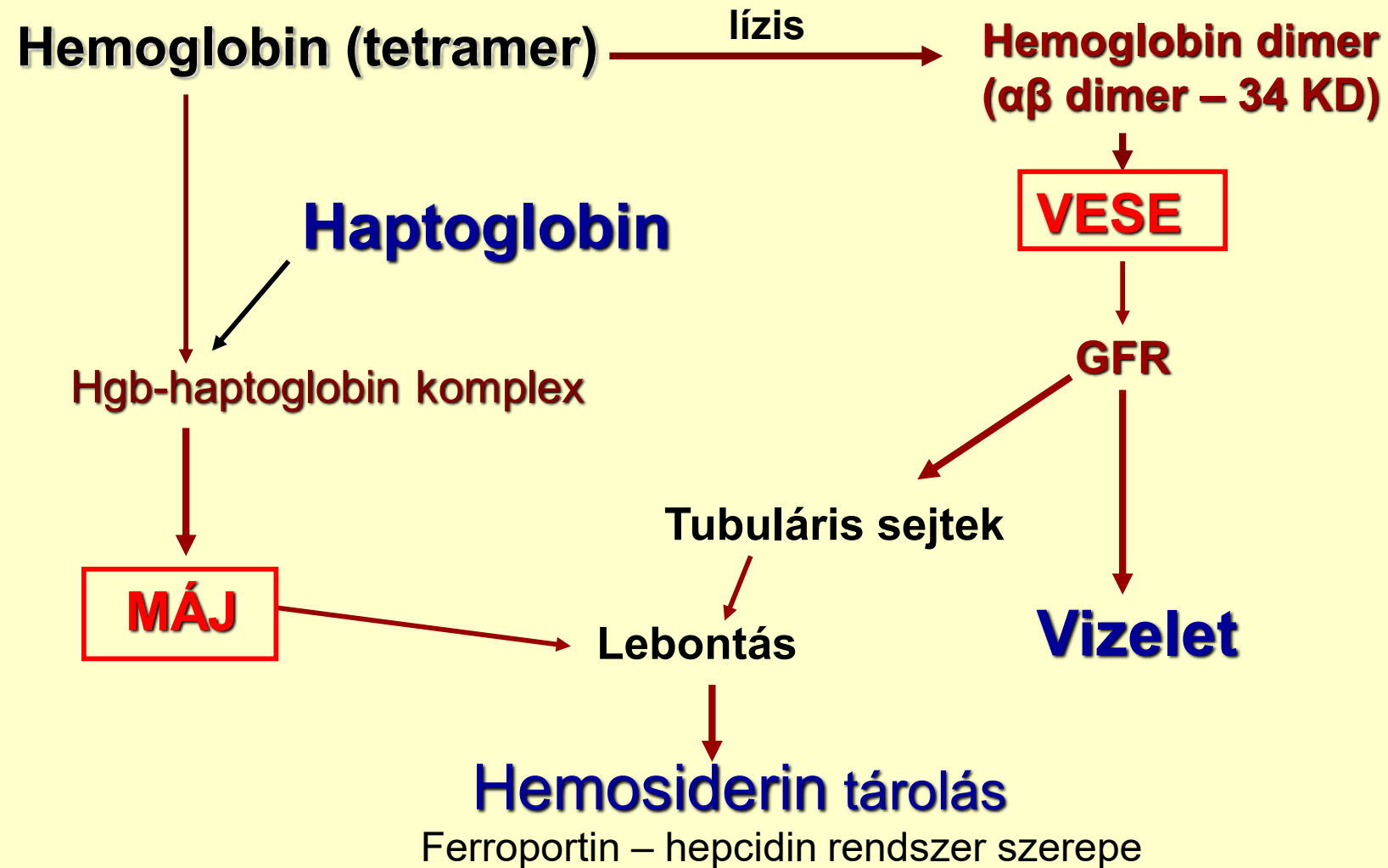
- 68 éves férfibeteg, extrem anaemia (62 g/l, MCV 106, Coombs +)
- LDH emelkedett, haptoglobin nem mérhető, Coombs+
- Tumorkutatás: NEGATÍV, 1mg/kg steroid iv.
- Átvétel hematológiára: 5mg/kg steroid 5 napig, majd 3-2mg 5-5 napig
- Hgb csökkent, 42g/l minimum érték, transzfúziók (szűrt, mosott, választott, irradiált vérkészítmények)
- Bólus ciklofoszfamid (600mg iv): nem hatásos
- 3x 500mg MabThera (hetente), reagál, steroid 1mg-0.5mg/kg –ra csökkenthető, ambuláns
- Pneumonia zajlott, iv antibiotikumra gyógyult.
- 4 hét múlva újabb pneumonia, septicus shock és EXITUS

AIHA esetismertetés 2.

- 64 éves férfitbeteg, súlyos anaemia (56g/l, MCV 102)
- LDH magas, haptoglobin mérhetetlen, Coombs+
- Tumorkutatás: NEGATÍV, 1mg/kg steroid.
- Hematológiára felvétel: 2mg/kg steroid 5 napig, majd ismét 1mg/kg. REAGÁL
- Steroid csökkentésre anaemia fokozódik.
- Azatioprin (50 -> 100mg /nap) beépítése
- Steroid csökkenthető, majd 3 hónap után elhagyható
- Ambuláns, jól van, Hgb tartósan 100 felett. LDH normális.

Hemolízis laboratóriumi vizsgálata

LDH 1, 2

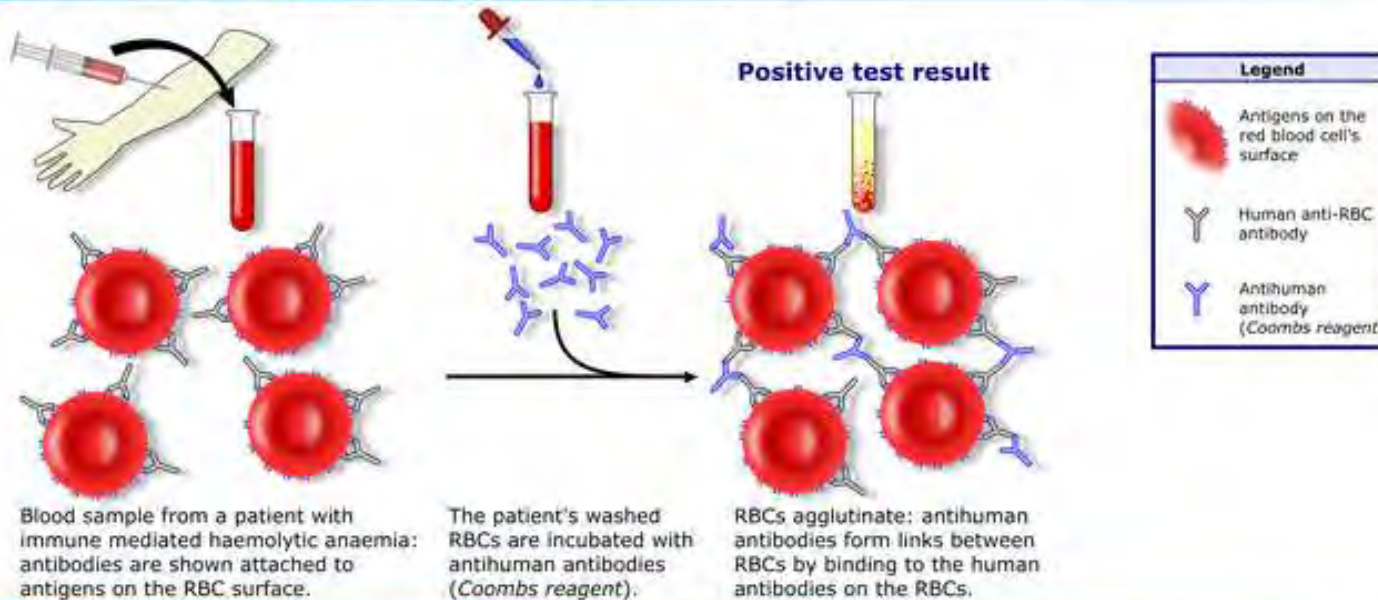


Hemolízis laboratóriumi vizsgálata 2.

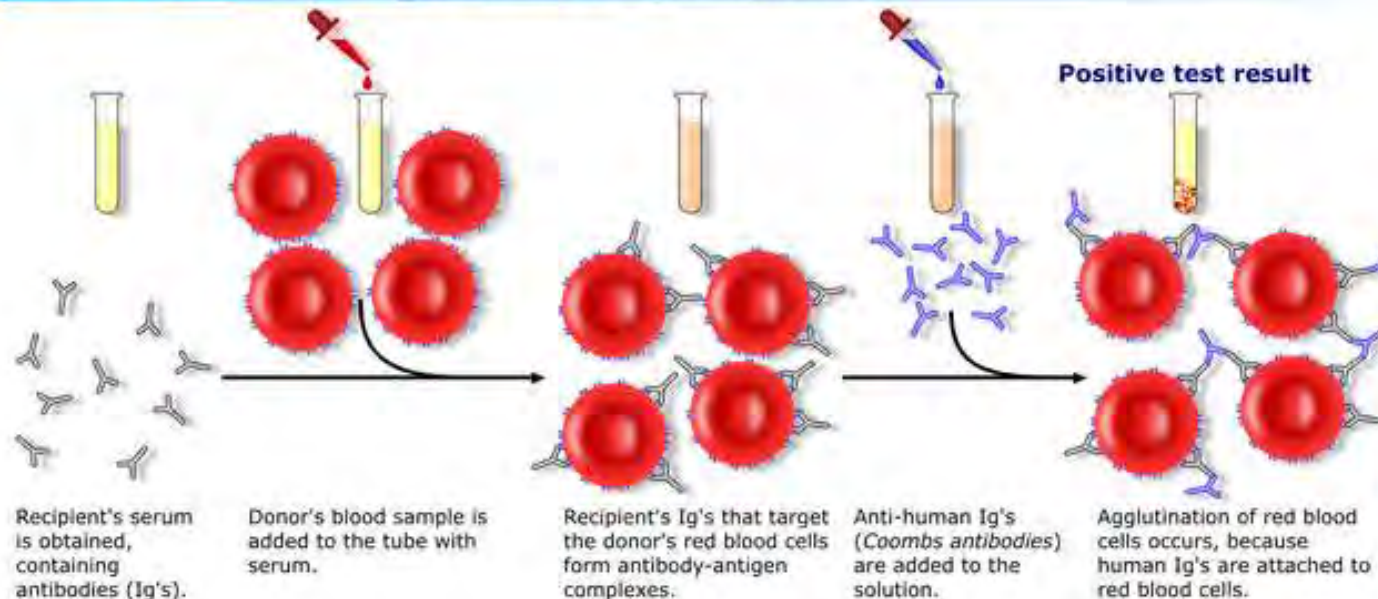
- LDH emelkedés
- Sebi emelkedés
- **Haptoglobin csökkenés**
- Reticulocyta emelkedés
 - MCV emelkedés

HEMOLÍZIS nem diagnózis, tünet
Ok keresése !

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



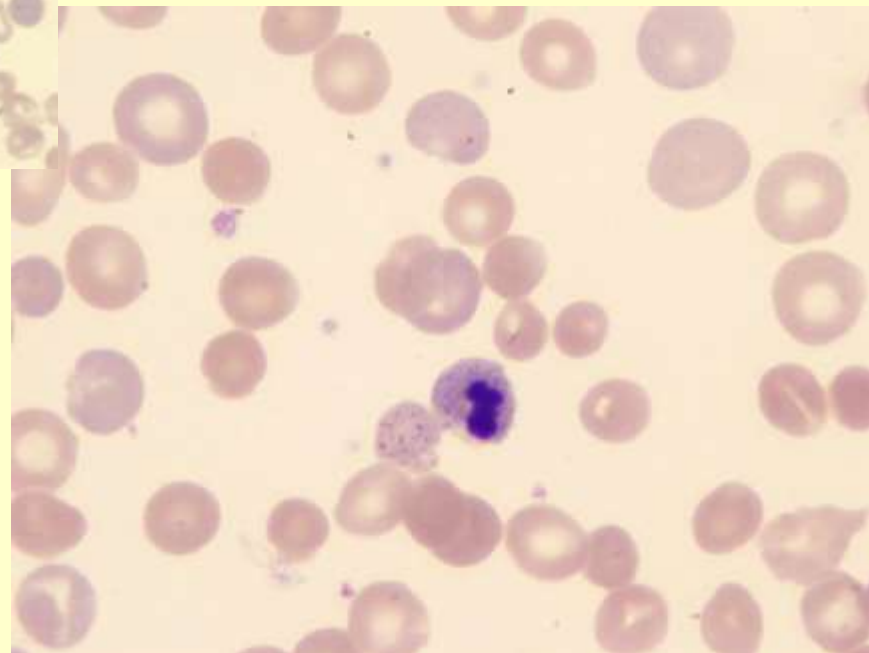
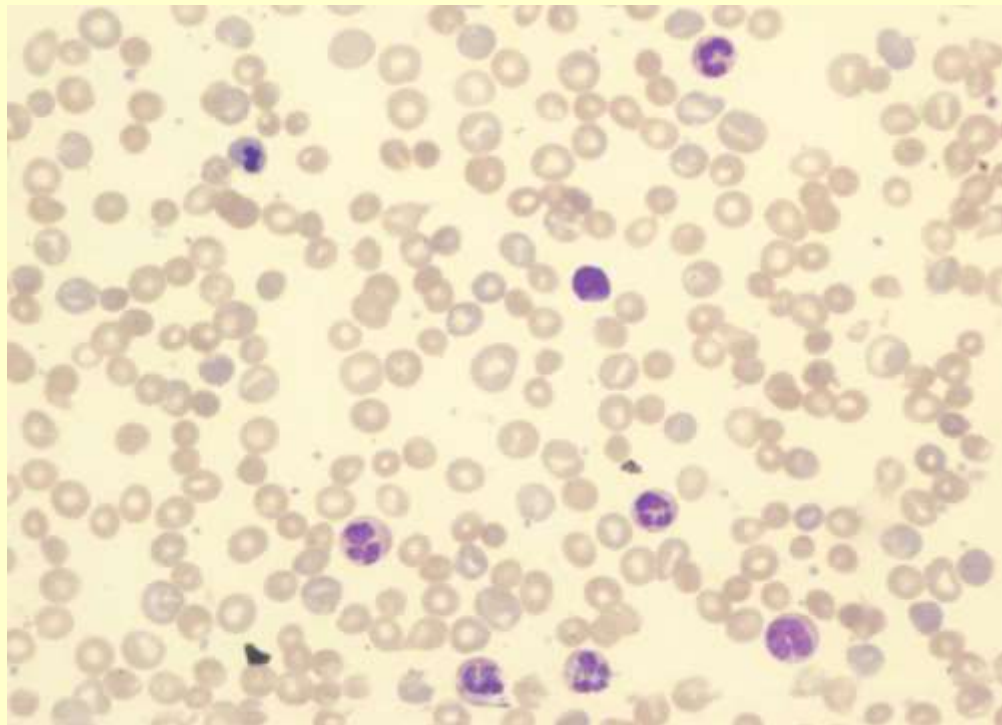
Coombs teszt

DIREKT
Kevesebb ellenanyag



INDIREKT
Több ellenanyag

Autoimmun hemolytikus anaemia a perifériás vérben



Meleg típusú AIHA

- Destrukció:
 - Fc mediált
 - Komplement mediált (C3)
 - Immunoaderencia
- Target antigének:
 - Rh antigének (32 KD)
 - Rh szerű molekulák
 - Landsteiner-Wiener protein (LW) ICAM család
 - CD47
 - Glycophorin (Rh antigénhez asszociált)
 - Duffy komplex
 - *Gyógyszer indukálta*

Hideg típusú AIHA

- IgM antitestek
 - (igen kis mennyiség már tünetet okoz – 25 / sejt !)
- Anti-I vagy anti-i specificitás !!!
- Mycoplasma, EBV fertőzés !!
- Malignitásokhoz társul

Gyógyszer okozta hemolytikus anaemia

- Gyógyszeradszorpció mechanizmus

- *Penicillin csoport*

Erős kovalens kötés – IgG izotípus a jelentős, IgM gyakori, de nem jelentős

- Neoantigén mechanizmus

- *Kinidin csoport*

Epitóp részben membrán részben gyógyszer. Igen kis mennyiség is jelentős hemolízist okoz.

- Autoimmun mechanizmus

- Alfa-metildopa, Levodopa

- Prokainamid

Folyamatos gyógyszereszedés mellett 3 hónap- 3 év alatt alakul ki

AIHA kezelése

- **Meleg**
- **Steroidok (1mg/kg/nap) → 60-70%**
- Citotoxikus szerek
 - Azatioprin 100-150 mg/nap
 - Ciklofoszfamid 100mg/nap per os naponta, 500-700mg iv havonta
- Cyclosporin 5-10 mg/nap
- MMF 500-1000mg → 1000-2000mg /nap
- **Rituximab (CD20)**
- Danazol 600-800mg/nap
- IVIG (0.5-1 gramm/kg iv 5 napon át !!!)
- Campath-1H (CD52)
- SPLENECTOMIA
- EPO (transzfúzió indukálta esetekben)
- Daratumumab (Darzalex)
- **Hideg (CAD !)**
 - Hideg kerülése
 - Ciklofoszfamid, steroid
 - Rituximab
 - Plasmaferezis
 - **Komplement gátlás (C5, C3,...)**

Rituximab

- 53 AIHA és 40 ITP beteg, Median follow up 15 hónap

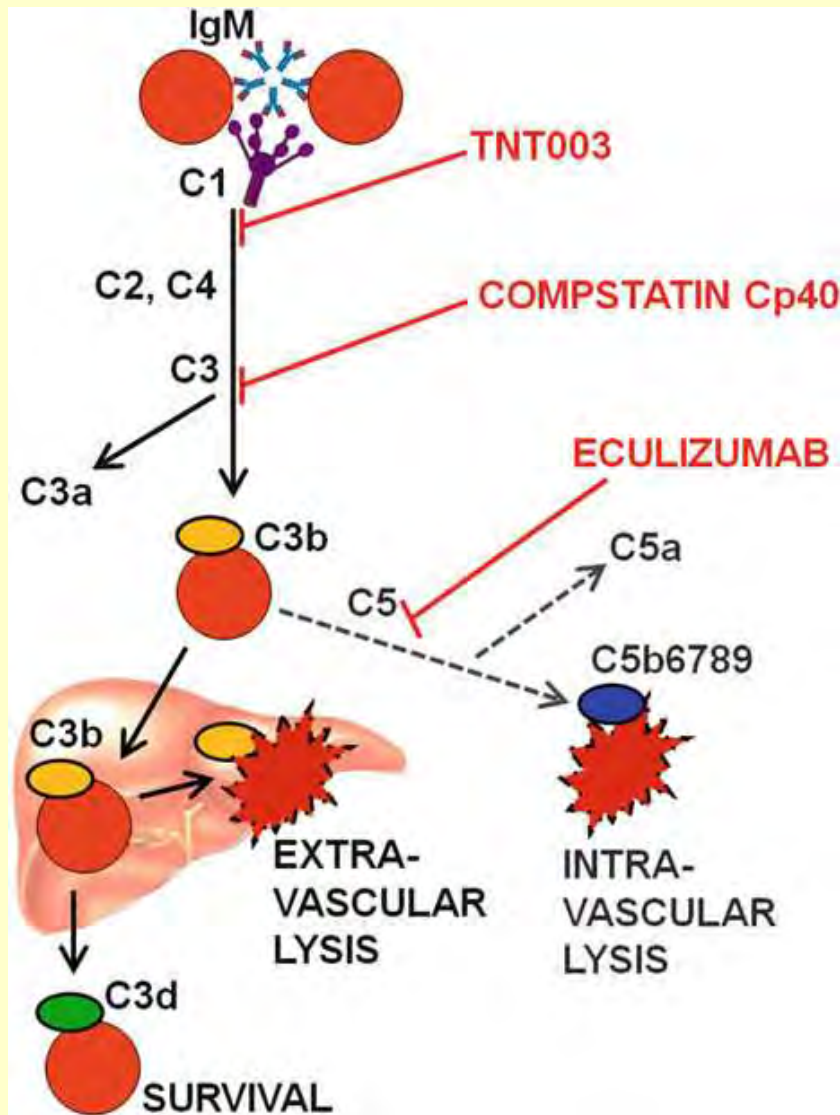
	ORR	PFS1 év	PFS 2 év
• AIHA	79,2%	72%	56%
• ITP	70%	70%	44%

Egyéb és társuló cytopeniák

- EVANS sy. (ITP + AIHA)
 - Terhesség
 - Autoimmun betegség (SLE..)
- FLUDARABIN kezelés és AIHA
 - Erős CD4 depléción

*A CAR-T kezelések miatt a Fludarabin megint fontosabb.
/Lymphodepléción – Fludarabin-Ciklofoszfamid/*

CAD – “Cold Agglutinin Disease”



IgM mediált betegség

Komplement kiemelt szerepe.

“Breakthrough hemolízis !”
C5 gátlás esetén

Therápia:

- Thromboprhyllaxis
- Komplement gátlás
- Hideg kerülése
- Rituximab
- Plasmaferezis

Classical pathway
(Ag - Ab complex)



C1 complement complex
(C1qC1rC1s)

Sutimlimab

C2

C4

*C4b acts as a receptor
for the binding of C2*

C2a

C4b2b

(C3 convertase)

The function of the membrane-bound C3-convertase is the cleavage of forming C4bC2b what is known as C3-convertase

C3

C3a

C3b

C3b



**Extravascular
hemolysis**

C4b2b

(C3 convertase)

Pegcetacoplan

C4b2b3b

(C5 convertase)

C5

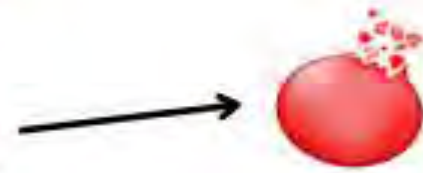
C5a

C5b

C6, C7,
C8, and
C9

MAC

Eculizimab



**Intraavascular
hemolysis**

PCH – Paroxizmális hideg hemoglobinuria

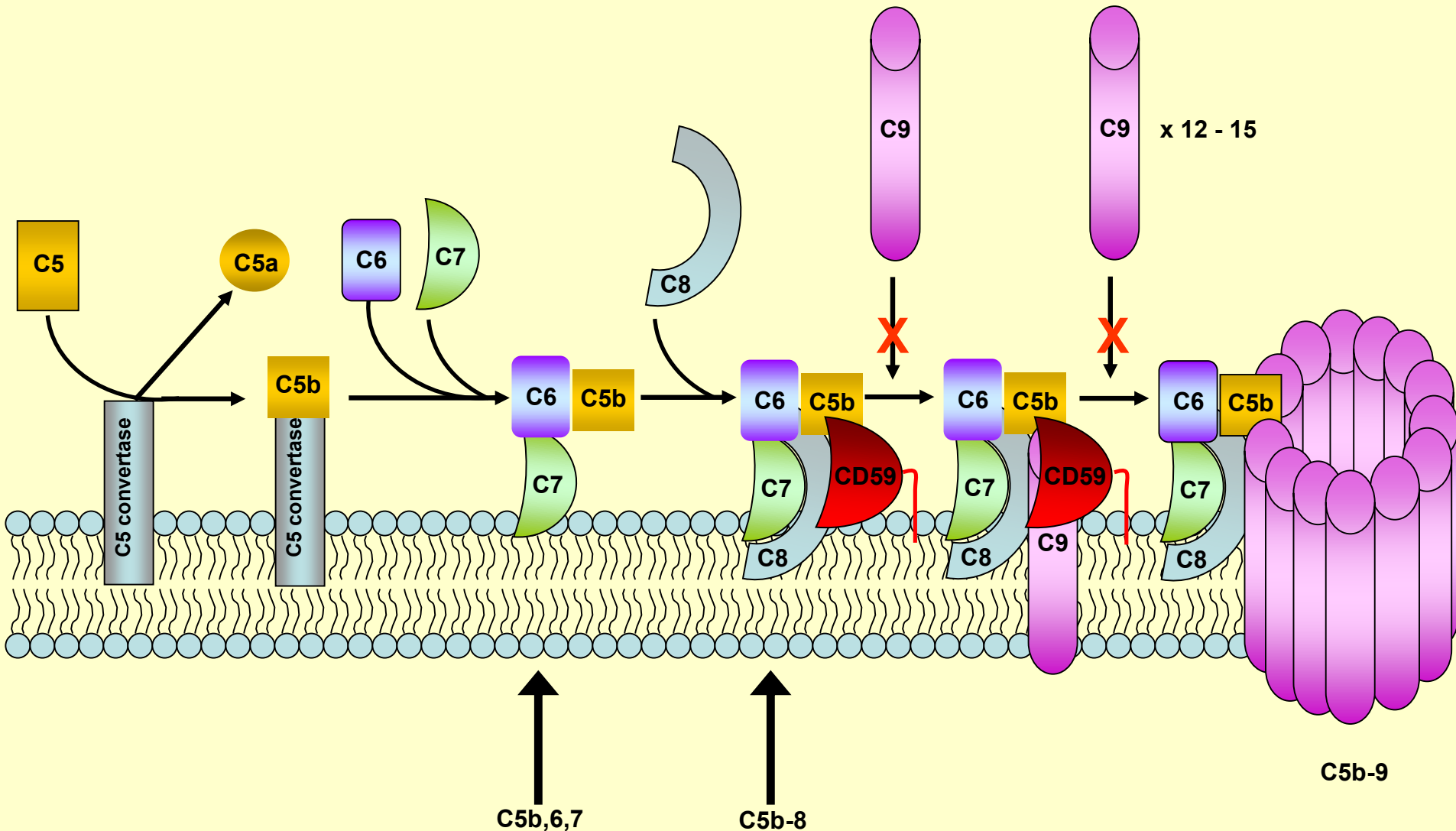
- Klasszikus bifázisos antitest (Donath-Landsteiner)
- Szifiliszhez társul !! – **krónikus forma**
- DL teszt: 2 inkubálás → 0°C majd 37°C beteg savó+ normál vvt
- Jellemző az **acut forma**
- Elsősorban fiatalok betegsége
 - Acut influenza szerű infekciót (felősléguti) követ
 - Lázzal, hidegrázással jár
 - Acut betegség tüneteit produkálja
 - Hemolízis jelei

Kezelés:

Önlimitált !!!

Steroid adásáról nincs evidencia (sokan adják)

A CD59 hiánya esetén tud a terminális MAC komplex kialakulni



Adapted from Cellular and Molecular Immunology AK Abbas, AH Litchman and JS Pober, 3rd Edition. 1991 WB Saunders; Philadelphia

PNH – CD55, CD59

- 1937 Thomas HAM
- CD55 (DAF) 68kD – **GPI** horgonyzott molekula
 - CD97 receptora (Echovirus, coxsackie virus)
 - **C3b, C4b, C3bBb, C4b2a** – kötődés
- CD59 (MIRL) 19kD – **GPI** horgonyzott molekula (kígyóméreg neurotoxin analóg)
 - - **C9** kötés (gátolja a MAC kialakulását)
- **PNH** – nem autoimmun, de immunapthogenezis
 - Hemolízis
 - Nagyvéna thrombózisok (40%, TFPI szerepe)
 - Csontvelői hypocellularitás
 - PIG-A gén a 10. kromoszómán – **MUTÁCIÓ**

Diagnózis: klinikum alapján FLOW CYTOMETRIA

Kezelés:

Soliris (eculizumab) (humanizált C5 ellenes moAb) - C5 gátló

Ultomiris (ravuluzimab) - C5 gátló

Aspaveli (pegetacoplan) - C3 gátló

Allogén csontvelőátültetés, súlyos refrakter esetekben (sAA!)

- **DE AIHA és ITP esetekben** (főleg SLE asszociált) **kimutatható CD55 és CD59 expresszió csökkenés (hiány)**

Fehérvérsejtek immunpatogenezisű betegségei

- Granulocyta vonal
- Lymphocyta vonal
- Perkurzorok ellen
- Érett alakok ellen
- G-CSF ellen
- Primer
- Secundaer (többnyire autoimmun betegséghez társul)

Neutropeniák okai

Acquired
Bone marrow aplasia, dysplasia, or replacement
Drug-induced
impaired production (chemotherapy, phenothiazines, other drugs)
antibody-mediated (aminopyrine, other drugs)
Hypersplenism
Immune-mediated (alloimmune and autoimmune)
Nutritional (folate, vitamin B ₁₂)
Sepsis with exhaustion of bone marrow storage pool
Viral bone marrow suppression
Congenital
Cyclic hematopoiesis
Familial benign neutropenia
Myelokathexis
Severe chronic neutropenia
Complex syndromes including neutropenia
Cartilage-hair hypoplasia
Chédiak-Higashi syndrome
Dyskeratosis congenital
Primary immunodeficiencies (e.g., X-linked hyper-IgM syndrome)
Metabolic disorders (e.g., glycogen storage disease type 1b, organic acidurias)
Fanconi anemia
Reticular dysgenesis
Shwachman-Diamond syndrome



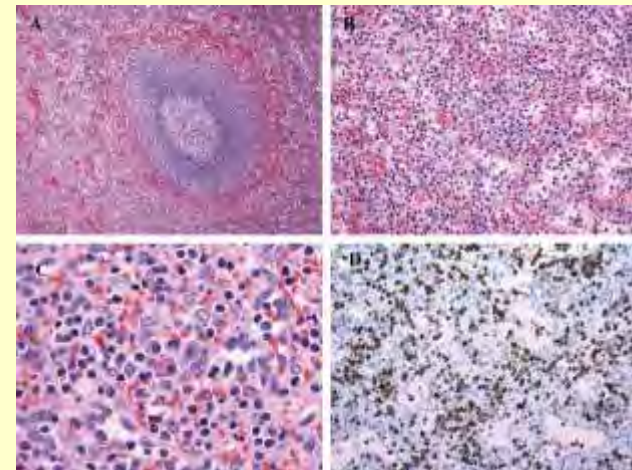
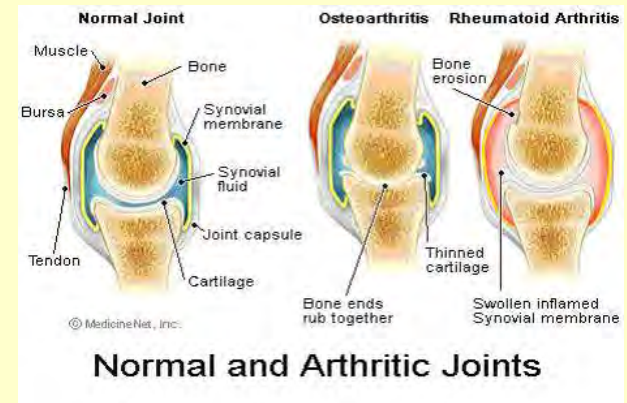
Table adapted from: Newburger PE. Neutropenia. In: Rakel RE, Bope ET, eds. Conn's Current Therapy 2006. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:502–505

Immun neutropenia

- Autoantitestek a granulocyta ellen
 - Fc gammaRIIIb
 - CD11b/CD18
- Autoantitestek a prekurzor ellen (+ G-CSF) (Felty)
- LGL leukemia
- Gyógyszer indukálta
 - propylthiouracyl
 - Flecainide
- Ciklikus neutropenia (nem autoimmun !!)
 - Genetikai defekt az őssejtben
 - 19p13.3 – neutrofil elasztáz

Felty szindróma

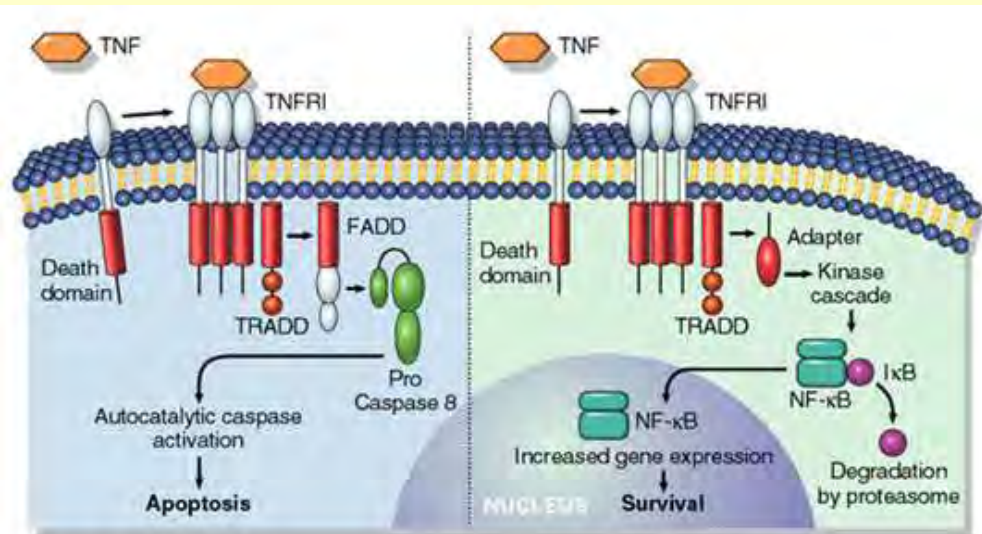
- RA: neutropenia + splenomegalia (+ RF, extrarticularis)
- HLA DRB1 0401/0404 vagy 0401/0401 allélok gyakrabban
 - „shared epitope” szerepe
- TLGL –Felty/RA sok hasonlóság !! ??
- **Prekurzor sejtek betegsége**
 - Érésghátlás
 - Myeloid szaporulat a csontvelőben
- **Mechanizmus**
 - Fas mediált apoptózis
 - Komplement mediált lízis



FS és TLGL kezelése

Therapy	Time to normal ANC	Duration after cessation	Clone reduction	Rheumatic response
MTX	Long	Long	Yes	Yes
CSA	Intermediate	Short	No	Yes
CTX	Intermediate	Long	Yes	Yes
Glucocorticoids	Short	Short	No	Yes
G-CSF	Short	Short	No	No
Splenectomy	Short	Intermediate	No	Yes

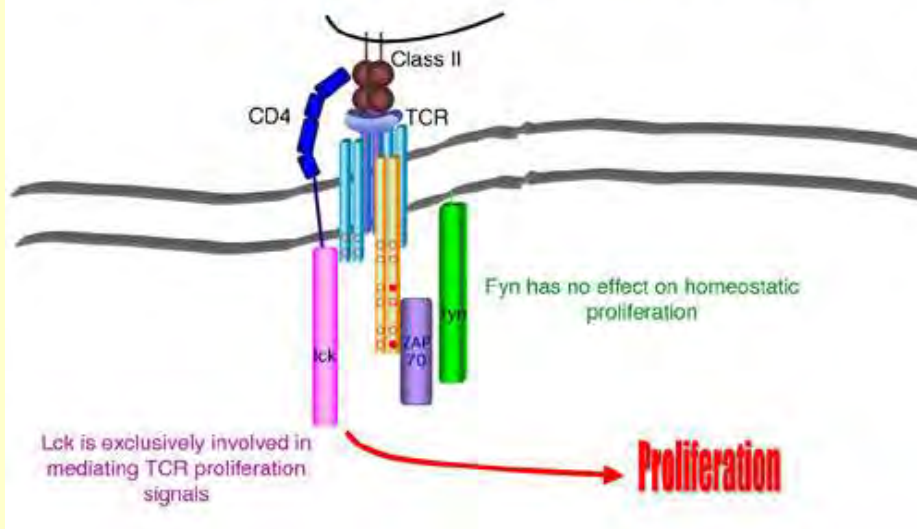
Lymphopenia



Sok esetben nem „immun” mediált, bár autoimmun betegséghez társul

TNF-alfa
IFN-gamma

Proliferation in response to lymphopenia can be stimulated by TCR engagement with MHC:peptide complexes, the proliferative signal requires Lck but not Fyn



Aplastikus anaemia (AA, SAA)

- Az őssejtek betegsége, csontvelőben
 - Csontvelőben **< 30%** cellularitás → **AA**
 - Csontvelőben **< 25%** cellularitás → **SAA**
 - **+ < 200 / μ l ANC → vSAA**
- OK: ?? /immun-mediált betegség, T-sejtek szerepe, Th1 cytokinprofil/
- **Kezelés:** (Ma a kezelési eredmények már jók, ha időben lett elkezdve!)
- **El kell dönteni, hogy lesz-e, kell-e allogén csontvelőátültetés !**
- Ha igen, akkor csak CSF, cyclosporin, esetleg szteroid
- Ha a beteg tele van infekcióval, akkor meghal a transzplantációban !
- **Allogén őssejt átültetés (FIATAL BETEG, VAN DONOR)**
- **MUD csak gyermekekben, idősekben RITKÁN !!**

Aplastikus anaemia (AA, SAA)

- Az őssejtek betegsége, csontvelőben
 - Csontvelőben **< 30%** cellularitás → **AA**
 - Csontvelőben **< 25%** cellularitás → **SAA**
 - **+ < 200 /μl ANC → vSAA**
- OK: ?? /immun-mediált betegség, T-sejtek szerepe, Th1 cytokinprofil/
- **Kezelés:** (Ma a kezelési eredmények már jók, ha időben lett elkezdve!)
- Immunszuppresszió (ha nincs transzplantáció)
 - ATG 40mg/kg/nap 4-5 napig (**lő**, nyúl)
 - Cyclosporin 10-12mg/kg/nap (← NAGYDÓZISÚ !!)
 - Steroid 1mg/kg/nap
 - **Eltrombopag 150mg/nap p.os**
- + CSF

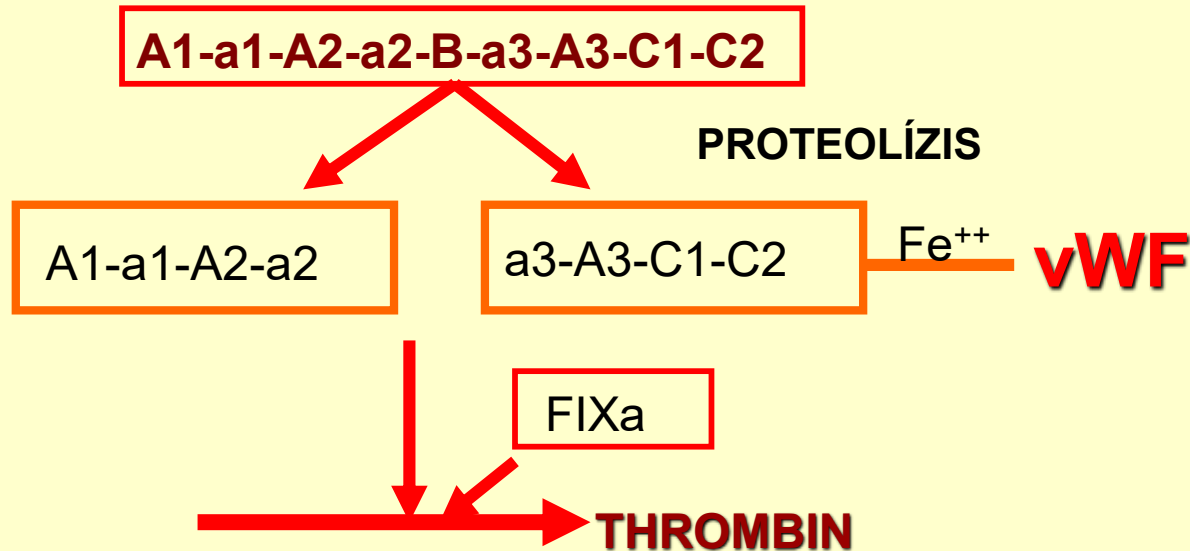
Kolónia stimuláló faktorok

- G(M)-CSF
- EPO
- TPO nem →
 - **Analógok**
- ITP – IGEN
- AIHA (transzfúzió) - IGEN
- A többi esetben még nincs elég evidencia, de használható

Véralvadás

- Eddig jól meghatározott sejt target
- Itt subcelluláris, molekuláris target
- VÉRALVADÁSI FAKTOROK
- Ritka betegségek, minden faktor ellen lehet autoantitest, de a szerzett hemofília a leggyakoribb (gátlótestes hemofília).
- → **APTI nem korrigálható (☞ APS)**

Factor VIII ellenes antitest – „szerzett hemofília”



Target epitópok: (oligoklonális IgG₁ és IgG₄ antitestek általában)

- **C2** – foszfolipidhez és vWF-hoz való kötődést gátolja
- **A2, A3** – fagtor IXa és factor X kötődést gátolják

Előfordulás:

Hemofília: idővel alloantitestek 20-40% (termékenként eltérő mértékben)

Normál: 1/1000000 ! – (centrális tolerancia, mivel a F VIII jelen van a szervezetben)

Szerzett hemofília klinikai jellemzői (Gátlótestes hemofília)

- Nem öröklődik
- Idős korban (60-67 év) !!!
- Nincs súlyos izületi vérzés
 - Purpura és lágyrészvérzések viszont **jelentősek !!**
- Mortalitás nagy ! 8-22%
- Autoimmun betegséghez és tumorhoz társulhat !!!
 - SLE, RA, Sjögren
- Gyakrabban jelentkezik a postpartum időszakban !!
- Diagnózis: (klinikum +)
 - APTI megnyúlás (NEM KORRIGÁLHATÓ !!) /hasonló mint APS/
- **Kezelés:**
 - Acut szak kezelése (vérzés)
 - Alapbetegség keresése -» kezelése
 - További kezelések (autoimmunitás)

Szerzett hemofília kezelése

- Igen súlyos vérzések:
 - **NovoSeven** 90ug/kg iv 2-3 óránként ! Az acut szakban (2-5 nap)
 - (Aktivált VII faktor) (*2 nap alatt kb 20 millió Ft*)
 - **FEIBA** 50-100NE/kg iv. 12 óránként (napi max 200NE/kg)
 - (Aktivált fVII, II, IX, X komplex)
 - **Hemlibra** (*emicizumab*) F-VIII mimetikus MoAb
- Egyéb kezelési lehetőségek:
 - **CyDRI protokoll** (Bodó Imre és mtsai Blood 2022) (Ciklofoszfamid, Dexamethason, Rituximab)
 - Inhibitor eltávolítás: plasmapheresis, **immunabsorpció**
 - Immunmoduláció – **TOLERANCIA INDUKCIÓ (Malmö protokoll)**
 - DDAVP (desmopressin - Stimate) – enyhe esetben (F VIII emelkedés, **vWD IIB-ben nem!!**)
 - Sertés F VIII