



# Autoimmun jelenségek a haematológiában

Dr.Farkas Péter  
Semmelweis Egyetem  
III.sz.Belklinika

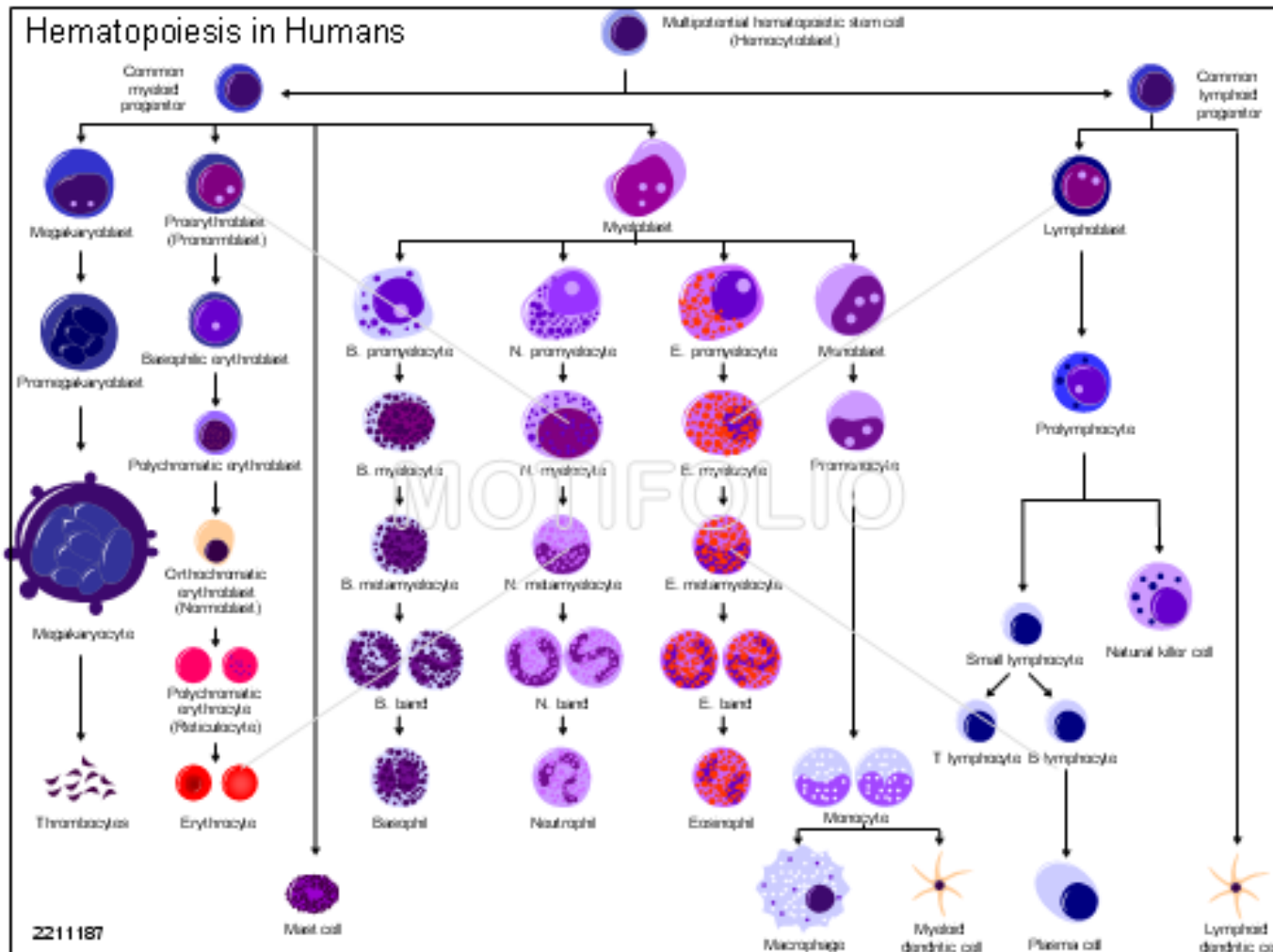
# Autoimmun jelenségek a haematológiában

- Célstruktúrák
  - Fehérjék
  - Perifériás vérsejtek
  - Csontvelői praecursorok
  - Kombinált (anaemia perniciosa)
- Effektorok
  - (Auto)antitestek
  - Komplement rendszer
  - Celluláris immunmechanizmus
- Terápia
  - AT elimináció, szubsztitúció, bypass
  - ISU kezelés
    - B-sejt gátló
    - T-sejt gátló

# Célstruktúra: fehérjék, foszfolipidek

- **(Cél)fehérjék + gátló autoantitestek**
  - ADAMTS13 → Gátlótestes **TTP**
  - HF → **aHUS**
  - FVIII → **AHA**
  - ACLA + LAC (anti-apoH: PC; LAC: PT; PS gátlás) → **APS**
  - C1-INH → **AAE**
- **Terápia**
  - PEX (FFP szubsztitúcióval)/PT
    - AT, ULVWF, komplement aktivációs termékek *eliminációja*
    - ADAMTS13, komplement faktorok *szubsztitúciója*
  - *Bypass* terápia; **AHA**: FEIBA (rFVII, APCC); **AP**: B<sub>12</sub> pótlás; **APS**: antikoaguláns +/-TAGG kezelés
  - ISU kezelés: AT termelés *gátlása*

# Célsejtek és effektorok (auto)immuncytopeniákban



# Autoimmun cytopeniák

- **Humorális immunmechanizmus** – perifériás vérsejtek
  - ITP
  - AIHA
- **Celluláris immunmechanizmus** – csontvelői praecursorok
  - AA
  - PRCA
  - Amegakaryocytás thrombocytopenia
  - PWCA

# ITP - Immunthrombocytopenia

- Etiológia
  - Thrombocyták felszíni Ag-jei elleni autoAT → RES
  - Csökkent termelődés
  - T-sejt mediált immunválasz
- Primer vs. Szekunder (gyógyszer, infekció, egyéb immunbetegség, malignitás)
- Gyermekkori vs. Felnőttkori

# ITP - Pathogenezis

- **Autoantitest termelődés:** GPIIb-IIIa, GPIb-IX – (ISU kezelés hatékonysága)
- **RES-ben Fc felismerés** → sequestratio – (splenectomia, IVIG kezelés hatékonysága)
- **Relatív TPO hiány** – (TPO-agonisták hatékonysága)

# ITP

- Incidencia: 58-66/ 1 millió lakos/év
- Leggyakrabban 18-40 éves kor között, nőkben 2-3x gyakrabban, későbbi életkorban a nemi különbség csökken
- Szezonális – tavasszal és ősszel gyakoribb
- Különböző megjelenési formák
  - „Egyepizódos”, akut betegség
  - Krónikus
  - Relabáló



# ITP – Diagnózis I.

- Thrombocytopeniás vérzékenység
  - Bőr (purpura, suffusio)
  - Nyálkahártya (petechia, GI vérzés, hypermenorrhoea)
- Thrombocytopenia, <10-30 G/L; akár „zuhanó” dinamika
- Nincs splenomegalia

# ITP – Diagnózis II.

- Vérkép
  - Izolált-e?
- Perifériás kenet: thr.szám, cytomorfológia
- Kémia: LDH, haptoglobin, májenzimek
- Csontvelő?
  - Idősek (>60 év)
  - Relabáló
  - Terápia-refrakter
  - Splenectomia előtt
- Kiegészítő vizsgálatok
  - HP, HBV, HCV, HIV, (CMV, EBV, Parvo-B19)
  - Immunpanel, APS
  - Thr Ag specifikus AT; Thr glycoprotein elleni AT vizsgálata (egyik sem szenzitív, illetve specifikus – nem rutin)

# ITP - Differenciáldiagnózis

- Pseudo-thrombocytopenia
- Májbetegségek
- Gyógyszerek
- Infekciók – sepsis
- TMA
- DIC
- HIT
- Haematológiai kórképek: MDS, akut leukaemiák, lymphoproliferatív betegségek, MF, megaloblastos anaemiák, AA
- Congenitalis thrombocytopeniák/pathiák (Bernard-Soulier, vonWillebrand IIB, Wiskott-Aldrich)

# ITP – kezelés I.

- Tünetek? Abszolút szám?
- Infekció vs. Vérzés
- Várható kórlefordulás: 60% tartós remisszió, 35% tartós kezelés, 1-5% fatális vérzés
- >50 G/L felett általában nem szükséges, <30 G/L vérzésveszély esetén, <20 G/L hospitalizáció
- Terápiás célértékek:
  - Idegsebészet: 100 G/L
  - Major sebészet: 80 G/L
  - Minor sebészet: 50 G/L
  - SC: 50 G/L
  - Szülés pvn: 50 G/L
  - Foghúzás: 30-50 G/L

# ITP – kezelés II.

- Sürgősségi kezelés
  - Alacsony thr.szám + vérzés, trauma, TAGG bevétele, vérzékenység egyéb okból
  - Th.: nagydózisú szteroid (MP 1g/nap), IVIG, Thr.TRF, antifibrinolyticum (Exacyl)
  - Thr.gátló elhagyása (pl.NSAID!), menses felfüggesztése, trauma kerülése
- Elsődleges kezelés
- Másodvonalbeli kezelés

# ITP – elsővonalbeli kezelés

- Szteroid
  - Dex 40 mg 4 napon át, 1-4 hetente ismételve
  - MP 1-1.5 mg/tkg
  - P 0.5-2 mg/tkg
  - Lökéskezelés, majd fokozatos leépítés, 2-3 hónapon át a vérkép függvényében
- IVIG  $\Sigma$ 2g/tkg, 5 napon át; hatása gyors (Fc-blokád, AT elimináció $\uparrow$ ), de átmeneti, drága, sürgősség, előkészítés splenectomiára, szülésre

# ITP – másodvonalbeli kezelés

- Refrakter (felnőttek 30-40%)
  - Elsődleges kezelésre nem reagál
  - Tartósan kezelést igényel
- Splenectomy
  - Érdemes 6-12 hónapig várni
  - 66%-ban tartós remisszió
  - 14% nem reagál, 20% relabál
  - Pereventív vaccinatio (Pneumo-, Meningococcus, Haemophilus)
  - Laparascopos ~, melléklép?

# ITP – másodvonalbeli kezelés

Gyógyszeres lehetőségek:

- **Azathioprin** (Imuran), po.
- CSA (Sandimmun Neoral), po.
- **Cyclophosphamid**, po./iv.
- Danazol
- Dapsone
- Mycofenolat-mofetil (Cellcept)
- **Rituximab**, iv.
- **Vincristin**, iv.
- **TPO-agonisták**



# ITP – másodvonalbeli kezelés

- **CyDRi:**
  - cyclophosphamid (1000-1500 mg az 1., 22.napon),
  - dexamethason (40 mg az 1., 8., 15., 22. napon),
  - rituximab (100 mg az 1., 8., 15., 22.napon);
  - *komplex B-sejt gátló kezelés*
- **TPO-agonisták:** új szerek, nem az immunrendszert befolyásolják; splenectomia után vagy ha az nem lehetséges, annak előkészítésére; dózis titrálás; folyamatos kezelés; drága
  - **Nplate** (romiplostin), sc.
  - **Revolade** (eltrombopag), po.

# ITP és terhesség

- 1/1000 – 1/10000 terhesség
- DD: benignus gestatio thrombocytopenia, TMA/HELLP
- Szteroid, IVIG
- SC vs. pvn?
- Újszülöttek 3%-ában van neonatalis ITP, kissúlyúaknál/koraszülötteknél akár 30%
- Újszülöttnél vérvétel, szteroid, IVIG

# AIHA

- AT típusa alapján
  - Meleg autoantitest okozta (MAIHA), 70%, IgG
  - Hideg autoantitest okozta (HAIHA), 30%, IgM
  - Kevert, hideg és meleg
- Kísérőbetegség jelenléte vagy hiánya alapján
  - Primer (idiopathiás)
  - Szekunder
    - Autoimmun betegségek
    - Lymphoproliferatív betegségek
    - Egyéb neoplasiák
    - Infekciók
    - Krónikus gyulladás
    - Gyógyszerek

# AIHA - Pathogenezis

- AT jelenléte önmagában nem kötelezően okoz haemolysist, számít a autoantitest mennyisége, aviditása, komplementkötő képessége
- **Meleg (IgG), 70%:**
  - Idiopathiás 45%, szekunder: 55%
  - lép és máj RES; extravasalis
- **Hideg (IgM), 30%**
  - 37°C alatt aggregáció és közvetlen cytolysis komplement aktiváció révén; intravasalis
  - Hidegagglutinin betegség (monoklonális IgM)
  - Hidegagglutinin szindróma (poliklonális IgM)
- Paroxymalis hideghaemoglobinuria (bitermikus IgG)
- Incidencia: 1-2 eset/100.000/év

# AIHA - diagnózis

- **Vérkép, reticulocytá**
- Perifériás kenet
- **SeBi, LDH**
- **Haptoglobin**
- Plasma szabad haemoglobin
- Haemoglobinuria
- **Direkt Coombs**
- **Irreguláris antitest vizsgálat (OVK)**
  - Meleg: Rh, Jk, Kell
  - Hideg: I, Pr, i

# AIHA - diagnózis

- **Kiegészítő vizsgálatok**
  - Autoimmun szerológia
  - Szerológia (EBV, CMV, HIV, ParvoB19, Mycoplasma, Chlamydia, syphilis)
  - Csontvelő haematológiai malignitás gyanúja esetén
- **Differenciál diagnózis**
  - Corpuscularis haemolysisek (sphaerocytosis, enzimopathiák, Zieve-sy., Wilson-kór)
  - Gyógyszer okozta haemolysis
  - Alloimmun haemolysis inkompatibilis TRF után
  - Alloimmun haemolysis szervtranszplantáltakban
  - PNH
  - TMA

# Meleg AIHA kezelése I.

- **Kezelés szempontjai:**
  - primer vs. szekunder;
  - AT típusa;
  - csv.kompenzáció;
  - anaemia súlyossága;
  - beteg általános állapota
- **Szteroid**
  - MP
    - HD; 500-1000 mg/nap
    - 1 mg/tkg
    - Fokozatosan csökkentés 3-4 hónapon át
  - Dexametazon
    - 40 mg 4 napon át, ismételve 1-4 hetente
- Folsav pótlás
- Splenectomia

# Meleg AIHA kezelése II.

- Transzfúzió transzport hypoxia esetén
- IVIG kezelés; sürgősség
- PEX; sürgősség
- ISU kezelés egyéb módzatai
  - Rituximab
  - Cyclophosphamid
  - Azathoprin (Imuran)
  - CSA (Sandimmun Neoral)
  - **CyDRi**



# Hideg AIHA kezelése

- Kezelési indikáció: nem kompenzált, kifejezett haemolysis; végtagok (ujjak) vasoocclusiv elváltozásai
- Rituximab (ORR >50%)
- Cyclophosphamid (po, 60 mg/m<sup>2</sup>/nap)
- PEX (súlyos mikrocirkulációs zavar esetén)
- Szteroid kevésbé hatásos, esetleg HD
- CyDRi
  
- Hidegtől óvakodjon
- Mycoplasma, Chlamydia, EBV kiváltotta spontán gyógyul
- Lymphoproliferatív alapbetegség kezelése
- Vértkép meghatározás szobahőmérsékleten

# Transzfúzió AIHA-ban

- Mindig választott vérkészítmény, az irreguláris AT vizsgálat függvényében
- Mindig az allo-AT-t kell figyelembe venni, ha van vércsoportspecifikus auto-AT, akkor azt is
- Nem kell mosott (plasma/komplement tartalom elhanyagolható)
- Autotranszfúzió nem adható
- FFP-t lehetőleg ne! Helyette alvadási faktor készítmény
- Thr. készítmény fiziológiás sóban reszuszpendálva
- Hideg AIHA-ban mindig 37°C-on kell beadni
- Lassú beadás, fokozott figyelem

# Aplasticus anaemia (AA)

- Csontvelői őssejtek betegsége, amely perifériás pancytopeniával és hypocellularis csontvelővel jár.
- 70-80%-ban idiopathiás, 10-20%-ban örökletes, néhány esetben egyértelműen igazolható kóroki tényező
- Őssejt károsodás, reaktív vagy elsődleges immunológiai történések

# AA - gyógyszerek

- Antibiotikumok (chloramphenicol, sulfonamidok)
- Gyulladásgátlók (NSAID, arany, penicillamin)
- Antiepileptikumok (phenytoin, carbamazepin)
- Thyreostaticumok (carbimazole, thiouracil)
- Antimalariás szerek (chloroquin)
- Thiazidok, allopurinol
- MDMA, Extasy

# AA

- Incidencia: 2 fő/1 000 000/év

- 

	Hgb	Thr	ANC
AA	<10 g/L	<50 G/L	<1.5 G/L
SAA	Retic. <20.000	<20 G/L	<0.5 G/L
vSAA			<0.2 G/L

- Crista biopszia: <25% cellularitás

# AA - Differenciáldiagnózis

- Fanconi-anaemia
- Dyskeratosis congenita
- TERC mutációk
- Környezeti faktorok, toxinok, sugárzás
- Fertőzések: hepatitis (HBV, HCV, HEV)
- Egyéb haematológiai betegségek (immunhisztokémia, FACS, cytogenetika)
  - PNH
  - HCL
  - LGL
  - ALL
  - MDS/AML

# AA – kezelés I.

- Cél a csontvelői funkció helyreállítása
- A kezelési stratégia az életkor és a donor status függvénye

Életkor	Testvérdonor	Stratégia
>45		ISU
<40	van	Tx
<40	nincs	ISU
40-45	van	Egyedi mérlegelés

- Kondicionálás: ATG + CPH
- Össejtforrás: csontvelő
- Amilyen korán lehet
- MUD? – 1. sikertelen ISU után

# AA – kezelés II.

- **ISU kezelés: ATG + CSA**
- ATG:
  - lóban termelt (Atgam<sup>®</sup>)
  - Nyúlban termelt (Thymoglobuline<sup>®</sup>)
- Preferált az Atgam (62%) vs. Thymoglobuline (33%)
- Szérumbetegség miatt átmenetileg szteroid
- Cyclosporin szintmérés
- Restriktív transzfúziós stratégia
- Szűrt és irradiált készítmények
- Antimikróbás profilaxis és kezelés



# PRCA – tiszta vörösvérsejt aplasia

- Izolált vörösvérsejt aplasia
- Súlyos reticulocytopenia → nagyon súlyos anaemia
- Másik két sejtvonal érintetlen
- Crista biopszia: hiányzó erythroid praecursorok
- Diamond-Blackfan sy.
- Szerzett
  - Thymoma (sebészi eltávolítás, irradiáció)
  - Parvovírus B-19 (szerológia)
  - Egyéb: gyógyszerek, szülés után
  - Anamnézisben ESA (EPO-analóg) adagolás
  - Haematológiai alapbetegséghez társulhat: LGL-leukaemia
- Lefolyás: akut vs. krónikus
- ISU: CSA, CPH

# Amegakaryocytás thrombocytopenia

- Izolált, súlyos thrombocytopenia
- Crista biopszia: hiányzó megakaryocyták
- DD:
  - ITP (szteroid refrakter)
  - MDS
- Terápia: CSA; szteroid ineffektív

# PWCA – Tiszta fehérvérsejt aplasia

- Nagyon ritka
- Izolált, tartósan fennálló neutropenia, agranulocytosis
- Crista biopszia: granulopoesis izolált hiánya, reaktív relatív T-sejt szaporulat
- Egyéb okok kizárása – gyógyszerek idiosyncrasiás haematológiai toxicitása (methimazol, thiamazol, propylthiouracil)
- Terápia: CSA