

## A HAEMORRHAGIÁS DIATHESISIEK

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Szerzők: dr. Rényi Imre, dr. Magyarosy Edina

### VÉRZÉKENYSÉG

#### DEFINÍCIÓ ÉS ÁLTALÁNOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

Vérzékenységről beszélünk, ha trauma, sérülés nélkül vagy enyhe trauma hatására jelentős, vagy ismétlődő vérzés lép fel.

A vérzékenység a megfelelő laboratóriumi diagnózissal alátámasztható.

Vérzésmentes állapot eléréséhez normális érfal rendszer, normális thrombocyta rendszer és normális véralvadási rendszer szükséges. Ha bármelyik károsodik, vérzés jön létre.

A vérfal károsodása esetén vasopathiáról, a thrombocyta rendszer sérülése esetén thrombopathiáról beszélünk, míg a véralvadási rendszer kóros működése coagulopathiához vezet. A thrombopathia lehet thrombocytopenia és thrombocytopenia.

#### A DIAGNOSZTIKA LÉPÉSEI

##### Anamnézis

- Pontos családi (öröklődés!) és egyéni anamnézis (gyógyszerszedés) felvétele szükséges.
- A vérzés megjelenésének körülményeire vonatkozó adatok is informatívak.

##### Fizikális vizsgálat

A haemorrhagiás diathesisek laboratóriumi diagnosztikája csak akkor lehet eredményes, ha azt megfelelő klinikai vizsgálat előzi meg.

A vérzés típusából a vérzékenység típusára következtetni lehet:

- nagyobb méretű ízületi bevézések, haematomák:
  - coagulopathia mellett szólnak;
- petechiak, suffusiók:
  - thrombocyta eredetű vérzékenységre jellemzőek;
- purpurák (a bőr felszínéből kiemelkedő, kissé infiltrált bevézések):
  - vasculitisekben láthatók.

A vérzékenység oka lehet:

- coagulopathia;
- thrombocytopenia;
- vasculopathia;
- fentiek kombinációi.



# HAEMORRHAGIÁS DIATHESISIS

## A HAEMORRHAGIÁS DIATHESISSEK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

Kóros eredmény	Feltételezett diagnózis				
	Vasculopathia	Thrombocytopenia	Thrombocytopathia	Coagulopathia	Gyógyszerhatás
Vérzési idő	+	+	+	-	+/-
Thrombocytaszám	-	+	-	-	+/-
Prothrombin-idő	-	-	-	+/-	+/-
Aktivált parciális thromboplastin-idő	-	-	-	+/-	+/-
Thrombin-idő	-	-	-	+/-	+/-

A haemorrhagiás diathesisek zömének kimutatásához a fenti egyszerű tesztek elegendőek. Amennyiben kórosat észlelünk, úgy további speciális vizsgálatok szükségesek.

## A HAEMOSTASIS ELTÉRÉSEK LEGGYAKORIBB OKAI

Laboratóriumi eltérés	Leggyakoribb okai
Izolált APTI megnyúlás	Lupus anticoagulans, veleszületett faktorhiány, kis molekulású heparin kezelés
PI és APTI megnyúlás	K-vitamin hiányos állapot, szerzett coagulopathia, ritkán veleszületett II-es, V-ös vagy X-es faktor hiány
PI, APTI és TI megnyúlás	Előrehaladott májbetegség, consumptios coagulopathia, heparinnal levett vér
Izolált PI megnyúlás	Syncumar kezelés első napjai, V-ös faktor hiány
Izolált TI megnyúlás	Mérsékelt heparin szennyeződés, fibrinogénszint-csökkenés

## A thrombocytafunkció-zavarok laboratóriumi diagnosztikája

### Definíció és általános megállapítások

A thrombocytafunkció-zavarok: olyan enyhe haemorrhagiás diathesisek, ahol a kórkép háttérében normál thrombocytaszám mellett a thrombocyták funkciójának sérülése áll. A thrombopathiák kialakulhatnak öröklött és szerzett formában. A szerzett thrombopathiákra jellemző, hogy általában több thrombocytá részfunkció együttes sérülésével járnak.

### Mikor gondoljunk thrombocytafunkció-zavar eredetű vérzékenységre?

Ha a vérzés jellege: petechia, epistaxis, fogínyvérzés, más nyálkahártya eredetű vérzés, illetve menorrhagia.

Foghúzás, tonsillectomia után és post partum enyhe vérzékenység.

Az alvadási idők (p1, APTI, TI) normálisak.

Thrombocytaszám: normál, ritkán csökkent.

Vérzési idő (templáttal [Ivy szerint]): általában megnyúlt, miközben a thrombocytaszám normális).

A veleszületett thrombocytafunkció-zavarok jóval ritkábbak, mint a szerzett thrombopathiák. Ezért a hereditár thrombopathia diagnózisát mindig meg kell, hogy előzze a szerzett kórforma lehetőségének kizárása.

## A vasculopathiák laboratóriumi diagnosztikája

Az elvégzendő haemostasistesztek gyakorlatilag megegyeznek a thrombocytopathiák kivizsgálásánál ismertetett vizsgálatokkal.

Jellemző:

- megnyúlt vérzési idő (Ivy szerint);
- a thrombocytaszám és a thrombocytá aggregáció normális;

- a vascularis fragilitás megítélésére régebben gyakrabban, ma már ritkán alkalmazott tourniquet- (Rumpel-Leede-) teszt szintén pozitív (a vérnyomásmérő mandzsettáját 5 percig a középvérnyomásnak megfelelő értéken tartjuk, majd megszámláljuk az alkar 1 cm<sup>2</sup>-én látható petechiák számát).

*Formái:* veleszületett és szerzett vasculopathiák.

## THROMBOPATHIA

### Vérlemezke-rendellenességek

#### *Definíció és általános megállapítások*

A vérlemezkek, thrombocyták (Thr) szerepe a primer haemostaticus thrombus létrejöttében van, de jelenlétük, aktív részvételük a stabil thrombus kialakulásának további szakaszaiban is szükséges. Számbeli hiányuk (thrombocytopenia) vagy funkciózavaruk (thrombocytopathia) jellegzetes vérzéses jelenségekhez vezetnek.

#### *Etiológia*

Thrombocytopenia: a thrombocytaszám kóros csökkenését több tényező idézi elő: csökkent vérlemezke-termelés, fokozott pusztulás, distribúciós veszteség.

### A GYERMEKKORI THROMBOCYTOPENIÁK DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA

Immunpatomechanizmusú thrombocytopeniák	
Autoimmun thrombocytopeniák	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP, Werlhof-kór)</li> <li>• Neonatalis ITP</li> <li>• Poliszisztémás autoimmun és lymphoproliferatív betegség részjelensége</li> <li>• Gyógyszerek/fertőzések által indukált immunthrombocytopenia</li> </ul>
Alloimmun thrombocytopeniák	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyakori thrombocytapótlás következtében</li> <li>• Posttransfúziós és postransplantációs purpura</li> <li>• Neonatalis alloimmun thrombocytopenia</li> </ul>
Nem immunpatomechanizmusú thrombocytadestructio	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS, Gasser-kór)</li> <li>• Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP, Moschowitz-szindróma)</li> <li>• Kassabach-Merritt-szindróma</li> <li>• Disseminált intravasculáris coagulatio (DIC)</li> </ul>
Egyéb okból bekövetkező thrombocytadestructio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veleszületett és szerzett vitiumok, vénás malformatiók</li> <li>• Intravénás katéterek, műbillentyű, cardiopulmonalis bypass</li> <li>• Pathológiás újszülöttek thrombocytopeniája</li> </ul>
Csontvelő-infiltratív betegségek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukaemia</li> <li>• Disseminált szolid tumorok</li> <li>• Raktározási betegségek, anyagcsere-betegség</li> <li>• Distribúciós zavar</li> </ul>

A thrombocytopenia felsorolt okai a perifériás vérkép és vérkenet, illetve a csontvelő vizsgálata alapján állapíthatók meg.

*Idiopathiás (immun) thrombocytopeniás purpura*  
(ITP, Werlhof-kór)

Definíció és általános megállapítások

Thrombocytellenes autoantitestek váltják ki az akut thrombocytopeniát. A klinikailag jellegzetes bőr- és nyálkahártya vérzések megjelenését gyakran 1-3 héttel korábban vírusos betegség előzi meg. A fiúk és lányok egyforma gyakorisággal érintettek, a betegség 2 és 4 éves kor között a leggyakoribb. A gyermekkori ITP általában jóindulatú, az esetek 90%-ában 6 hónapon belül spontán gyógyul (akut ITP). A gyógyulást relapszusok, exacerbatiók szakíthatják meg. Amennyiben fél év alatt gyógyulás nem következik be, krónikus ITP-ről beszélünk. A letalitas ritka, az esetek 1%-ában központi idegrendszeri vérzés okozza. Társulhat más autoimmun betegséggel: az ITP és az autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) asszociációja az Evans-szindróma.

Anamnézis:

- megelőző vírusinfekcióra utaló tünetek;
- a jellegzetes vérzéses tünetek egészséges gyermekben hirtelen, váratlanul lépnek fel;
- védőoltások: MMR után jelentkezhet.

Fizikális vizsgálat

Vérzéses tüneteket észlelünk: purpurák, suffusiók a bőrön, petechiák a nyálkahártyákon, epistaxis, gastrointestinalis vérzés, menorrhagia, haematuria, fokozott sérülékenység, intracraniális vérzés.

Laboratóriumi vizsgálatok

- Kvantitatív és kvalitatív vérkép.
- Thrombopenia, a thrombocyták a normálnál nagyobb méretűek.
- Thrombocytellenes ellenanyagok vizsgálata.
- Csontvelővizsgálat: típusos esetben a megakaryocyták száma emelkedett. Ritkán megakaryocytopenia is előfordulhat, ha a hozzájuk kötődő autoantitestek képződésüket gátolják vagy cytotoxicusak. A csontvelő vizsgálata során az aplasztikus anaemia, a leukaemia, az amegakaryocytás thrombopenia zárható ki.
- Szerológiai vizsgálat: emelkedett Thr-asszociált IgG- (PAIG) szint alátámasztja a diagnózist.

Különösen fontos a csontvelővizsgálat haladéktalan elvégzése és a leukaemia kizárása akkor, ha a beteg kortikoszteroid kezelését tervezzük, ugyanis alkalmazása elfedi az akut lymphoblastos leukaemia (ALL) képét, és tartós monoterápiaként igen kedvezőtlenül befolyásolja annak kórlefolását.

Differenciáldiagnózis

Elkülönítendő az egyéb thrombocytopeniás állapotoktól (1. táblázat).

Kezelés

Célja: a jelentős vérvesztés, illetőleg az életveszélyes központi idegrendszeri vérzés megelőzése. Ez utóbbinak különösen nagy a veszélye nyálkahártya- és szemfenéki vérzés esetén.

- Az enyhe esetek nem szorulnak kezelésre (szoros megfigyelés).
- A súlyos esetek két elfogadott, egyaránt és egyenlő mértékben eredményes terápiája a kortikoszteroid- és az intravénás immunglobulin- (IVIG) kezelés.

- Kortikoszteroid-kezelés:

Korszerű módszere a nagy dóziszú 6-methyl-prednisolon (Solu-Medrol) 2 mg/kg dózisban naponta, 2 hétig, és négy hét alatt fokozatosan elhagyjuk.

- IVIG-kezelés  
400 mg/ttkg immunglobulint adunk infúzióban 5 napig, vagy 1000 mg/ttkg 2 napig.
- Fontos a beteg életmódjának helyes megválasztása:
  - 100 G/l alatti Thr-szám esetén nem javasoljuk küzdősportok, biciklizés folytatását.
  - 50 G/l-nél kisebb Thr-szám esetén kifejezetten kímélő életmódot javasolunk.

### *Krónikus ITP*

#### Definíció és általános megállapítások

Ha az ITP 6 hónapnál tovább tart, krónikus ITP-nek nevezzük. Kialakulása gyakoribb a hosszú kórelőzményű, egyéb immunpatomechanizmusú betegséggel társuló folyamatok, valamint az 1 évesnél fiatalabb és a 10 évesnél idősebb betegek esetében. A vérzéses tünetek általában kevésbé súlyosak, mint akut ITP-ben, a spontán gyógyulás valószínűsége viszont lényegesen kisebb annál.

#### Kezelés

- Kortikoszteroid és IVIG: az akut formához hasonlóan reagál kortikoszteroid- vagy IVIG-kezelésre, de a terápiás effektus gyakran csak átmeneti.
- Kortikoszteroid-rezisztens esetek kedvezően reagálhatnak IVIG-kezelésre és viszont.
- Thrombocytaszuszpenzió adása: csak súlyos, életveszélyes vérzés esetén kerül sor rá.
- Egyéb gyógyszeres próbálkozások:
  - refrakter betegségben vinca-alkaloidok, danazol, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, IFN adhatók;
  - splenectomia: súlyosan vérzékeny beteg esetében jön szóba, 65-90%-ban kuratív. A splenectomiát követően gyakran lép fel átmeneti thrombocytosis. Mértéke az 1000 G/l-t is elérheti, ami nem társul fokozott thrombosis rizikóval, kezelést nem igényel. A splenectomiát 6 éves kor előtt célszerű elkerülni.

### *Neonatalis ITP*

#### Definíció

ITP-s anya autoantitestjei a placentán átjutva súlyos magzati thrombocytopeniát, perinatalis vérzést okozhatnak meg akkor is, ha az anyai thrombocytaszám nem alacsony.

#### Kezelés

- A thrombocytopenia az Ig-ok felezési idejével párhuzamosan 3-6 hét alatt rendeződik.
- Az újszülöttet vérzéses manifesztáció esetén IVIG-gel kezeljük.
- Koponyaüregi vérzés, illetve annak veszélye esetén thrombocytaszuszpenziót is adunk.

Az ITP-s terhes anya gondozása hematológus és szülész közös feladata.

### *Neonatalis alloimmun thrombocytopenia*

#### Epidemiológia, etiopatomechanizmus

Incidenciája: 1:5000 élveszülés.

A morbus haemolyticus neonatorummal azonos patomechanizmus alapján a magzati thrombocytá antigének (többnyire PI A1) ellen az adott antigént nem hordozó anya IgG-alloantitesteket termel, amelyek a magzatban súlyos thrombocytopeniát okoznak. Az anya thrombocytaszáma normális, az anamnézisében ITP-re utaló adat nem szerepel.

# HAEMORRHAGIÁS DIATHESIS

## Klinikai tünetek

Az érett, egyébként egészséges, újszülöttben látható kiterjedt petechiák, purpurák típusosak.

## Kezelés

A célantigént nem tartalmazó thrombocytaszuszpenzió adása, amely legkönnyebben pheresissel az anyától nyerhető egészsége veszélyeztetése nélkül.

A veleszületett thrombocytafunkció-zavarok jóval ritkábbak, mint a szerzett thrombocytopathiák.

## THROMBOCYTAFUNKCIÓ-ZAVAROK FŐBB CSOPORTJAI

Veleszületett thrombocytafunkció-zavarok	
Adhézió zavarok:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adhezív thrombocyta membrán receptorok öröklött rendellenességei</li><li>• Von Willebrand-megbetegedés</li></ul>
Aggregáció zavarok:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glanzmann-thrombasthenia</li></ul>
Szekréció (és aggregáció) zavarok:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thrombocyta denz és/vagy cx-granulum defektusok: „storage pool”</li><li>• A thrombocytaszekréció biokémiai mechanizmusának zavarai</li></ul>
Prokoaguláns aktivitás kifejlődésének zavara	
Szerzett thrombocytopathiák	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gyógyszerhatás indukálta</li><li>• Uraemiához társuló</li><li>• Dys- és paraproteinaemiához társuló</li><li>• Myeloproliferatív megbetegedésekhez társuló thrombocytopathiák (essentialis thrombocytopenia, polycythaemia vera, CML)</li><li>• Akut leukaemiák</li><li>• Májbetegséghez társuló</li></ul>

### *Kassabach-Merritt-szindróma*

Az enyhe haemolysissel kísért vérzékenységet az óriás, típusosan a végtagok bőrén észlelhető arteriovenosus haemangiómában bekövetkező vérlemezke-destructio idézi elő. A léziót csecsemőkorban gyors növekedés, majd spontán regressziós hajlam jellemzi.

A regressziót gyorsítja a kortikoszteroid- és az interferon-alfa-kezelés.

A vascularis vérzékenység heterogén betegcsoport, melyet bőrvérzések és kiserekből kiinduló spontán vérzések jellemeznek. Az előidéző ok magában az érfalban vagy a perivascularis kötőszövetben van.

### *Henoch-Schönlein-szindróma*

A kisereket érintő immunkomplex betegség, amely ízületi panaszokkal, jellegzetes elhelyezkedésű bőrelváltozásokkal, hasi tünetekkel és haematuriával, proteinuriával jár.

#### Tünetek:

Bokaízület fájdalmas duzzanata.

A típusos bőrelváltozások a lábszárak feszítő oldalán, glutealisan maculopapulosus exanthemák, melyek gyorsan összeolvadnak.

Gastrointestinalis tünetek: a colicaszerű hasi fájdalom akut hasi kórkép gyanúját keltheti.

Véres széklet.

Izolált haematuria.

Nephropathia.

**Diagnózis**

Anamnézis: megelőző lázas fertőzés, torok- és arcüreggyulladás.

Fizikális vizsgálat során a jellegzetes tünetek jól megfigyelhetők.

Laboratóriumi vizsgálatok: vérkép (kvalitatív és kvantitatív), góc keresése, vvt. süllyedés, CRP.

Immunológiai vizsgálatok: immunkomplex emelkedett, komplement alacsony, thrombocytaaggregáció fokozott.

Képalkotó vizsgálatok: UH, egyéb hasi kórképektől való elkülönítés.

Vesebiopszia - masszív proteinuria ismételt relapszusa esetén válhat szükségessé.

**Kezelés**

Akut fázisban ágynyugalom, szoros megfigyelés.

Relapszus: haematuria, enyhe proteinuria:

- ACE-gátló kezelés.

Relapszus: haematuria, kifejezett proteinuria:

- vesebiopszia;
- szteroid lökés;
- ACE-gátló kezelés.

Súlyos nephropathia:

- immunszuppresszív kezelés: Immuran 2–4 mg/ttkg/nap;
- Plasmapheresis.

Góctalanítás.

Laparatómia: tisztázatlan hasi tünet esetén, bőrtünetek nélkül.

**COAGULOPATHIÁK****A véralvadási folyamat fázisai**

Az érrendszerben keringő vérnek folyékony állapotúnak kell lennie, de az erek sérülése esetén a szervezet vérvesztésének csökkentése céljából létre kell jönnie az alvadási folyamat azon egyszerű részének, amelyet vascularis reakció és a thrombocyta-thrombus képződés következményeként primer haemostasisnak nevezünk.

Az alvadási folyamat első fázisában thromboplastin képződik bizonyos coagulációs faktorok, phospholipidek és szöveti faktort tartalmazó szövetnedvek kölcsönhatásából. A folyamat következő fázisában a prothrombin átalakulása történik thrombinná. Az ezt követő fázisban a solubilis fibrinogen thrombin segítségével átalakul fibrinné.

Ahhoz, hogy a véralvadás zavarait megérthessük, és kezelésüket megtervezhessük, ismernünk kell a véralvadás pontos folyamatát.

**A véralvadás folyamata**

A véralvadás folyamatának első fázisában a thromboplastin (Xa faktor), az V-ös faktor és a phospholipid komplex képződéséhez két út vezet: az intrinsic, vagy plazmatikus és az extrinsic vagy szöveti út. Az intrinsic folyamat a XII, XI és IX faktorok inaktív formáinak aktiválódását vonja maga után. Az aktiválódott XIa faktor kölcsönhatásba kerül a VIII-as faktoral, calciummal és a phospholipiddel, mely komplex aktiválja a X-es faktort. Az így aktivált Xa faktor az V-ös faktoral, calciummal és phospholipiddel olyan aktív komplexet hoz létre, mely a prothrombint thrombinná alakítja.

Az extrinsic úton egy szöveti faktor (phospholipid protein complex), VII-es faktor aktiválódik VIIa faktorrá, mely közvetlenül aktiválja a X-es faktort, amivel elindul a fent ismertetett folyamat. A véralvadás következő lépcsőjén a prothrombin (II-es faktor) enzimatis hasítással thrombinná aktiválódik Xa faktor, V faktor, calcium és phospholipid segítségével.

A véralvadás végső lépcsőjében a thrombin a fibrinogenből 4 peptidet hasít le, ezáltal fibrin monomer jön létre, melyek spontán polimerizálódnak fibrinhálóvá. Az aktivált XIII-as faktor a fibrinhálóban kovalens kötések hoz létre, ezáltal stabil thrombus alakul ki.

A természetes alvadásgátlók ezt a folyamatot ismert helyeken gátolják. Az antithrombin III azokat az alvadási faktorokat gátolja, melyeknek aktív csoportjában serin van: thrombin, Xa faktor, IXa faktor, XIa faktor, XIIa faktor.

Az aktivált protein C gátolja az V és VII faktort, a protein S-et használva cofaktorként.

## Coagulopathia gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok

### Anamnézis

Ha trauma nélkül, vagy enyhe trauma hatására kiterjedt vérzést találunk, felmerül az alvadási folyamat sérülésének lehetősége.

Tisztázandó, hogy a családban előfordult-e vérzékenység.

Folyamatosan, vagy alkalmilag szed-e gyógyszert a gyermek?

### Fizikális vizsgálat

A gyermek első vizsgálatakor pontosan fel kell mérni a vérzés típusát, helyét, kiterjedését, számát. Nagyobb mértékű ízületi vérzések a coagulopathia gyanúját erősítik meg, petechiák, suffusiók a thrombocythiány gyanúját keltik, a felszínéből kiemelkedő bevérzések a vérzés vascularis eredetére utalnak.

### Laboratóriumi vizsgálatok

Alvadási idő: ma már ritkán használt klasszikus módszer. Óraüvegre cseppentett vérben az első fibrinszál megjelenésének ideje: 5–6 perc.

Protrombin-idő (PI): a szöveti thromboplastin plazmához adása és az alvadék kialakulása közt eltelt idő.

Aktivált parciális thromboplastin-idő (APTI): valamely negatív felszint biztosító kontakt aktivator és a plasma együttes inkubálása után a Ca hozzáadásától az alvadék megjelenéséig mért idő.

Thrombin-idő: a thrombin plasmához adásától az alvadék kialakulásáig mért idő (a fibrinogen-fibrin átalakulás sebességét tükrözi).

A fenti vizsgálatokon kívül a thrombocytaszám meghatározása kötelező!

## Újszülöttkori vérzékenység

Az újszülöttkori vérzékenység oka lehet az alvadási faktorok örökletes hiánya vagy csökkent aktivitása, de lehet az újszülöttkori élettani sajátosságok talaján kialakult átmeneti képzési zavar. A veleszületett vérzékenység ritkán manifesztálódik újszülöttkorban, többnyire szülési szövődmeny miatt léphet fel vérzés.

Az újszülöttkori vérzékenység *leggyakoribb oka* a K-vitamin-dependens faktorok hiánya vagy csökkent aktivitása (II-es, VII-es, IX-es, X-es faktor). A korai forma 24 órán belül vérzéshez vezet: oka többnyire a terhesség alatti gyógyszeres kezelés (antikonzulzív, anticoagulans, antibiotikum kezelés).

A *klinikai tünetek* között leggyakoribb a köldökvérzés, cephalhaematoma, melaena és intracraniális vérzés.



# ADVATE



Leggyakrabban 2–7 napos korban jelentkezik az újszülöttkori vérzés, gastrointestinalis vérzés formájában, melynek oka egyrészt a csökkent K-vitamin-bevitel, másrészt a bélben a K-vitamin-szintézis hiánya.

## *Kezelés*

K-vitamin korai alkalmazása 1 mg/ttkg adagban, egy hét múlva megismételve, és a megfelelő anyatejes táplálás biztosítása.

A tünetek későbbi életkorban is felléphetnek belszervi vérzések formájában az anyatejes táplálás elégtelensége, sérült felszívódási viszonyok és a máj működési zavara folytán.

## **Haemophilia A**

A betegség X kromoszómához kötött recesszív öröklődésű véralvadási zavar. A (labilis) VIII-as faktor aktivitáscsökkenése jellemzi. Ennek következményeként a haemostasis előfázisában a thromboplastin képződése gátolt. A betegségért felelős gén az Xq28 régióban lokalizálódik, előfordul pontmutáció, deléción és az esetek harmadában új mutáció okozza a betegséget. A betegség női ágon öröklődik és a fiúgyermekek betegszenek meg, ritka esetekben, pl. a fent említett új mutáció esetén, leányok is megbetegedhetnek.

## *Klinikai tünetek:*

A vérzések elsősorban a bőrt, a vázizomzatot és az ízületeket érintik.

A vérzések rendszerint haematomák.

Viszonylag kis sérülés életet veszélyeztető belszervi vérzéseket okozhat.

## *Laboratóriumi vizsgálatok*

Kvantitatív és kvalitatív vérkép normális, vérzési idő normális, PTI megnyúlt, PI normális, VIII-as faktor aktivitása csökkent. Ha a VIII-as faktor aktivitás 1% alatti, súlyos, 1–5% között közép súlyos, 5% feletti faktorszint esetén enyhe formáról beszélünk.

## *Szövődmények*

Életet veszélyeztető vérzés, pl. intracraniális vérzés fellépése.

Ízületi bevérzések mozgáskorlátozottsághoz vezethetnek.

## *Kezelés*

A vérzéses események esetén alkalmazott faktorpótlás és a beteg rendszeres gondozása.

A faktorpótlás egyszeri adagja (elérendő faktorszint - a beteg VIII-as faktor aktivitása):  $x$  ttkg/2.

Gastrointestinalis vérzés, vagy nagy műtét esetén az elérendő faktorszint 40–50%. A legkorszerűbb kezeléssel a súlyos esetekben a faktorszintet 3% körül lehet tartani: a VIII-as faktor dózisa heti  $3 \times 25\text{--}40$  E/ttkg.

## **Haemophilia B**

X kromoszómához kötött, recesszíven öröklődő vérzékenység, amelynek oka a IX-es faktor veleszületett aktivitás csökkenése. A betegségért felelős gént az Xq26 régióba lokalizálták. Az összes haemophiliás eset 1/3-át teszi ki.

A *klinikai tünetek* általában enyhébbek, mint haemophilia A esetén, a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésénél a IX-es faktor szintje csökkent.

A faktorpótlás mind a *kezelés*, mind a *megelőzés* vonatkozásában alacsonyabb faktormennyiséggel érhető el. Az alkalmazandó faktor a Humafactor-9.

## Von Willebrand-betegség

Klinikailag és genetikailag heterogén öröklött vérzékenység. A betegség lényege a keringő VIII-as faktort hordozó nagy molekulású fehérje, a von Willebrand-faktor mennyiségi vagy minőségi hibája. E faktor hiányában nem jön létre az érfal és a thrombocyták közötti adhézió. A von Willebrand-faktor VIII-as faktossal nem kovalens kötésben keringve védi azt a proteolyticus hatásokkal szemben. A betegség autoszomális domináns módon öröklődik. A hibás gén a 12-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el. A gén eltérő mutációi eltérő klinikai manifesztációkhoz vezetnek.

### *Klinikai tünetek*

Nyálkahártya és bőrvérzések, metrorrhagia, de haemophiliához hasonló vérzések is jelentkezhetnek, ízületi vérömlenyek azonban nem fordulnak elő.

### *Kezelés*

A FVIII/vWF koncentrátum hazánkban Haemate-P néven van forgalomban. A faktorpótlást szükség esetén thrombocytakonzentrátum adásával lehet kiegészíteni.

## Májbetegségekhez társuló vérzékenység

A májbetegségekhez társuló vérzékenységi állapotok általában a véralvadás többirányú zavarával járnak.

Az újszülöttkori májsejt-éretlenségről, a K-vitamin-szintézis hiányáról, az anyatej K-vitamin-szintjének alacsony voltáról már fentebb említést tettünk.

A későbbi életkorban fellépő obstructiv icterus, különböző pancreas- és vékonybél-betegségek a K-vitamin felszívódásának zavara folytán a K-vitamin-dependens faktorok csökkent szintéziséhez vezethetnek. A súlyos májbetegségekben az V-ös faktor és a fibrinogen mennyisége is csökken, és a következményes hypersplenia thrombocytopeniához vezet, így a vérzékenység ezen eseteiben a K-vitamin adásán kívül a thrombocytapótlás is számos alkalommal szükségessé válik.

## Thrombophilia

A haemostasis egyensúlyának az intravascularis véralvadás irányába történő eltolódása, amit a procoagulans faktorok túlsúlya, illetve az anticoagulans faktorok elégtelen működése eredményez, thrombosis kialakulásához vezet.

### *Klinikai tünetek*

A thrombosis helyétől függően lokális duzzanat, fájdalom és tágult vénás hálózat észlelhető. Az agyi erek, elsősorban az a. cerebri media, de más erek thrombosisa, illetve emboliája esetén neurológiai tünetek jelentkeznek: convulsio, hemiparesis, hányás, eszméletvesztés, látászavar.

### *Thromboemboliára hajlamosító tényezők a csecsemő- és gyermekkorban*

Örökletes tényezők: antithrombinhiány, protein C-hiány, protein S-hiány, dysfibrinogenemia, hyperhomocysteinaemia, Leiden-mutáció.

Szerzett tényezők:

- anyai okok: toxaemia, diabetes mellitus, SLE;
- újszülöttkori kórallapotok: hypoxia, infekció, acidosis, hypotonia, koraszülöttség;

- csecsemő- és gyermekkorban: alvadási faktorok emelkedett szintje, anticoagulans proteinek szerzett defektusa, infekció, szepszis, dehydratio, trauma, leukaemia, tumor, nephrosis-szindróma, congenitalis vitiumok, SLE, JRA, tartós immobilizáció, kemoterápia.

## *Laboratóriumi vizsgálatok*

Kvalitatív és kvantitatív vérkép (thrombocytaszám!).

Vérzési idő, prothrombin-idő, APTT, TT, fibrinogen-meghatározás, D-dimer, antithrombin, plasminogen meghatározása szükséges a diagnosis felállításához.

A terápia követése szempontjából a TT, fibrinogen és D-dimer meghatározása igazít útba.

Az etiológia tisztázására genetikai vizsgálatok, autoimmun vizsgálatok az infekciók és malignus betegségek kizárása szükséges.

## *Képalkotó vizsgálatok*

Color-Doppler UH, CT, MRI, angiographia szükség szerint segíthet a diagnosis tisztázásában.

## *Kezelés lehetőségei*

Standard heparin nem alkalmas tartós terápiára, ha mégis emellett döntünk, akkor telítő dózisa 75 NE/ttkg 10 perc alatt, fenntartó dózisa 1 év alatt 28 NE/ttkg/óra, 1 év felett 20 NE/ttkg/óra.

Kis molekulatömegű heparin (LMWHs):

- terápiás dózis:
  - 1 év alatt 170 anti-Xa NE/ttkg 12 óránként;
  - 1 év felett 110 anti-Xa NE/ttkg 12 óránként;
- profilaktikus dózis:
  - 1 éves kor alatt 75 anti-XaNE/ttkg 12 óránként;
  - 1 éves kor felett 55 anti-XaNE/ttkg 12 óránként.

Hatásának felfüggesztéséhez az adását követő 3–4 órában protamin-szulfát adandó lassan, 10 perc alatt. A dózis: 1 mg protamin = 100 NE LMWH-t semlegesít.

A thrombolyticus kezelés a fibrinolyticus rendszer aktiválása útján történik. Elvégezhető: Rekombináns szöveti plasminogen aktivátorral (Aktilase inj), urokináz (Rheothromb inj) és streptokináz (Streptase inj) alkalmazásával.

Az Aktilase és a Rheothromb alkalmazásával párhuzamosan heparin adása is szükséges.

## **Disseminált intravascularis coagulatio (DIC)**

Microvascularis thrombosis indítja meg a véralvadás komplex zavarához vezető folyamatot, amely a véralvadási faktorok és a vérlemezkék consumptiójához vezet. A procoagulans, anticoagulans és fibrinolyticus rendszerek aktiválása létrejöhet:

1. bakteriális szepszis, trauma, daganatos betegség, hypoxia és acidosis talaján;
2. Meningococcus sepsishez társuló purpura fulminansban is létrejöhet microvascularis thrombosis;
3. protein C- és protein S-hiányos újszülöttek esetén DIC-szerű véralvadási zavart észlelünk.

*Klinikai tünetek*

A DIC lefolyását tekintve lehet akut és krónikus.

1. Bőr, nyálkahártya és belszervi vérzések jelentkezhettek. A purpura fulminansra jellemzőek a bőr felszínéből kiemelkedő purpurák.
2. Haemolyticus anaemia, következménye icterus, a purpurák területén kialakulhat bőrnecrosis.
3. Has diffúzan nyomásérzékeny.
4. Neurológiai góctünetek, tudatzavar is felléphet.

A diagnózist a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálati eredmények pontos analízise útján tudjuk felállítani.

*Laboratóriumi vizsgálatok:*

- kvalitatív és kvantitatív vérkép;
- thrombocytaszám (csökkenése jellemző);
- serum indirekt bilirubin emelkedett;
- LDH aktivitás emelkedett;
- sav-bázis egyensúly felborulhat: metabolikus acidosis;
- coagulogram: megnyúlt PI, megnyúlt APTI, alacsony fibrinogen-koncentráció, D-dimer pozitív, etanolgelációs teszt (EGT) pozitív.

*Kezelés*

A kezelésnek elsősorban az alapbetegség gyógykezelésére kell irányulnia:

- só-víz háztartás korrekciója;
- sav-bázis viszonyok rendezése;
- cardiovascularis status egyensúlyban tartása;
- vvt.-pótlás, szükség esetén thrombocytapótlás;
- friss fagyasztott plazma 20–30 ml/ttkg adagban;
- antithrombin III, protein C-koncentrátum szükség szerint;
- specifikus faktorkoncentrátumok alkalmazása a faktorok kimutatott hiánya esetén;
- heparinkezelés: manifeszt thromboticus esemény kapcsán (a korábban már feltüntetett dózisban).