

Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele
A haemorrhagiás diathesisekről

Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások - II. Diagnózis - III. Kezelés

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 bevérzések, haematomák
— coagulopathia mellett szólnak.
- Petechiak, suffusiók
— thrombocyta eredetű vérzékenységre jellemzőek.
- Purpurak (a bőr felszínéből kiemelkedő, kissé infiltrált bevérzések)
— vasculitisekben láthatók.

A vérzékenység oka lehet:

- Coagulopathia
- Thrombocytopenia
- Vasculopathia
- Fentiek kombinációi

A haemorrhagiás diathesisek laboratóriumi diagnosztikája

Kóros eredmény	Feltételezett diagnózis				
	Vasculo-pathia	Thrombo-Cytopenia	Thrombocyto-pathia	Coagulo-pathia	Gyógyszer-hatás
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 thrombocyta 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 thrombocyta szám 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 haemostasises tesztek gyakorlatilag megegyeznek a thrombocytopathiák kivizsgálásánál ismertetett vizsgálatokkal.

Jellemző:

- Megnyúlt vérzési idő (Ivy szerint),
- A thrombocytaszám és a thrombocytaaggregáció 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 cm²-én látható petechiák számát).

Formái: veleszületett és szerzett vasculopathiák.

Thrombopathia

Vérlemezkere-rendellenességek

Definíció és általános megállapítások

A vérlemezkék, 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 thrombocyta szám kóros csökkenését több tényező idézi elő. Csökkent vérlemezke termelés, fokozott pusztulás, distribúciós veszteség

A gyermekkori thrombocytopeniák differenciáldiagnózisa

Immunpatomechanizmusú thrombocytopeniák	
<i>Autoimmun thrombocytopeniák</i>	
	Idiopathias thrombocytopeniás purpura (ITP, Werlhof-kór)
	Neonatalis ITP
	Poliszisztémás autoimmun és lymphoproliferatív betegség részjelensége
	Gyógyszerek/fertőzések által indukált immunthrombocytopenia
<i>Alloimmun thrombocytopeniák</i>	
	Gyakori thrombocyta-pótlás következtében
	Posttransfusios és postransplantatios purpura
	Neonatalis alloimmun thrombocytopenia
Nem immunpatomechanizmusú thrombocytadestructio	
	Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS, Gasser-kór)
	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP, Moschcowitz-szindróma)
	Kassabach-Merritt szindróma
	Disseminált intravasculáris coagulatio (DIC)
<i>Egyéb okból bekövetkező thrombocytadestructio</i>	
	Veleszületett és szerzett vitiumok, vénás malformatiok
	Intravenás katéterek, műbillentyű, cardiopulmonaris bypass
	Pathológiás újszülöttek thrombocytopeniája
<i>Csontvelő-infiltratív betegségek</i>	
	Leukaemia
	Disseminált solid tumorok
	Raktározási betegségek, anyagcsere- betegség
	Distributios zavar

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

Idiopathias (immun) thrombocytopeniás purpura (ITP, Werlhof-kór)

Definíció és általános megállapítások

Thrombocyta-ellenes 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 letalitás 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 észleljük: purpurák, suffúziók a bőrön, petechiák a nyálkahártyákon, epistaxis, gastrointestinalis vérzés, menorrhagia, hematuria, fokozott sérülékenység, intracraniális vérzés.

Laboratóriumi vizsgálatok

- Kvantitatív és kvalitatív vérvkép
 - Thrombopenia, a thrombocyták a normálisnál nagyobb méretűek
 - Thrombocytellenes ellenanyagok vizsgálata
 - Csontvelővizsgálat: típusos esetben a megakaryocyták száma emelkedett. Ritkán megakaryocytopenia is előfordulhat, ha a hozzájuk kötődő autoantitestek kepződésüket gátolják vagy cytotoxicusak. A csontvelő vizsgálata során az aplasztikus anaemia, a leukaemia, az amegakaryocytas 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 acut lymphoblastos leukaemia (ALL) képét és tartós monoterápiaként igen kedvezőtlenül befolyásolja annak kórlefolyását.

Differenciáldiagnózis

Elkülönítendő az egyéb thrombocytopeniás állapotoktól (ld. 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 intravenás immun globulin (IVIG)* kezelés.

—Kortikoszteroid-kezelés:

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

— IVIG kezelés:

400 mg/ttkg immunglobulint adunk infúzióban 5 napig, vagy 1000mg/ttkg 2 napig.

- Fontos a beteg életmódjának helyes megválasztása:
- 100 G/l alatti Thr-szám esetén nem javasoljuk küzdő sportok, 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.
- Thrombocytaszuspenzió adása: csak súlyos, életveszélyes vérzés esetén kerül sor.

- *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 placentan átjutva súlyos magzati thrombocytopeniat, 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 thrombocyta szuszpenziót 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 thrombocyta antigének (többnyire **PI AI**) ellen az adott antigent nem hordozó anya IgG-alloantitesteket termel, amelyek a magzatban súlyos thrombocytopeniát okoznak. Az anya thrombocytaszáma normális, az anamnézisében ITP-re utaló adat nem szerepel.

Klinikai tünetek: Az érett, egyébként egészséges, újszülöttben látható kiterjedt petechiak, purpurák típusosak.

Kezelés: A célangigént nem tartalmazó thrombocyta-suszpenzió 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 thrombocyta funkció zavarok	
Adhézió zavarok:	
	Adhézív thrombocyta membrán receptorok öröklött rendellenességei
	von Willebrand megbetegedés
Aggregáció zavarok:	
	Glanzmann-thrombasthenia
Szekréció (és aggregáció) zavarok:	
	Thrombocyta denz és/vagy ex-granulum defektusok: "storage pool"
	A thrombocytasecretio biokémiai mechanizmusának zavarai
Prokoaguláns aktivitás kifejlődésének zavara	
Szerzett thrombocytopathiák	
	Gyógyszerhatás indukálta
	Uraemiához társuló
	Dys- és paraproteinaemiához társuló
	Myeloproliferatív megbetegedésekhez társuló thrombocytopathiák (essentialis thrombocytopenia, polycythaemia vera, CML)
	Akut leukaemiák
	Májbetegséghez társuló

Kassabach—Merritt-szindróma

Az enyhe haemolysissal 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 duzzanta

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

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

Véres széklet

Izolált hematuria

Nephropathia

Diagnózis

Anamnézis: Megelőző lázas fertőzés, torok-és arcüreggyulladás.

Fizikális vizsgálat során a jellegzetes tünetek jól megfigyelhetők.

Laboratóriumi vizsgálatok: Vérkép (kvalitatív és kvantitatív)

Góc keresés, Vvt. süllyedés, CRP,

Immunológiai vizsgálatok: immunkomplex emelkedett, komplement alacsony, thrombocyta aggregáció 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

Steroid lökés

ACE gátló kezelés

Súlyos nephropathia

Immunsuppresszív 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 kövekezményeként primer haemostasisnak nevezünk.

Az alvadási folyamat első fázisában thromboplastin képződik bizonyos coagulatio 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 fibrinogénből 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 anithrombin 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 thrombocytá-hiány gyanúját keltik, a felszínéből kiemelkedő bevezések 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(PT): a szöveti thromboplastin plazmához adása és az alvadék kialakulása közt eltelt idő.

Aktivált parciális thromboplastin idő (APTT): 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 szövődmény 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 (antikonvulzív, antikoagulans, antibiotikum kezelés)

A klinikai tünetek között leggyakoribb a köldökvérzés, cephalhaematoma, melaena és intracraniális vérzés. 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, delécio 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, vázizomzatot és 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 közepsúlyos, 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 3x25-40 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 faktor-mennyiséggel érhető el. Az alkalmazandó faktor a Humafactor 9.

Von Willebrand-betegség

Klinikailag és genetikailag heterogen öröklött vérzékenység. A betegség lényege a keringő VIII-as faktort hordozó nagymolekulasúlyú fehérje, a von Willebrand faktor mennyiségi vagy minőségi hibája. E faktor hiányában nem jön létre az érfal és a thrombocyták közötti adhesió. A vonWillebrand-faktor VIII-as faktoral nem kovalens kötésben keringve védi azt a proteolytikus hatásokkal szemben. A betegség autosomális dominans 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 koncentratum hazánkban Haemate-P néven van forgalomban. A faktorpótlást szükség esetén thrombocyta-koncentrátum 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 hypersplenía thrombocytopeniához vezet, így a vérzékenység ezen eseteiben a K-vitamin adásán kívül a thrombocyta-pótlás 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 kórállapotok: 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, APTI, TI, fibrinogen-meghatározás, D-dimer, antithrombin, plasminogen meghatározása szükséges a diagnosis felállításához.

A terapia követése szempontjából a TI, fibrinogen és D-dimer meghatározása igazít útba.

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

Képalkotó vizsgálatok

Color-Doppler UH, CT, MRI, angiographia szükség szerint segíthet a diganosis 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 Rheothromb alkalmazásával párhuzamosan heparin adása is szükséges.

Disseminált intravasculáris coagulatio (DIC)

Microvascularis thrombosis indítja meg a véralvadás komplex zavarához vezető folyamatot, amely a véralvadási faktorok és a vérlemezkék konzumpciójához 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 jelentkezhetnek. A purpura fulminansra jellemzőek a bőr felszínéből kiemelkedő purpurák
2. Haemolyticus anaemia, következménye icterus, a purpurák területén kialakulhat bőrnecrosis
3. Has diffúzan nyomásérzékeny
4. Neurologiai góctünetek, tudatzavar is felléphet.

A diagnózist a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálati eredmények pontos analízise után 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 fibrinogén-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 thrombocyta-pótlás
- friss fagyasztott plazma 20-30 ml/ttkg adagban
- antithrombin III, protein C koncentrátum szükség szerint
- specifikus faktor-koncentrátumok alkalmazása a faktorok kimutatott hiánya esetén

- heparinkezelés: manifeszt thromboticus esemény kapcsán (a korábban már feltüntetett dózisban)

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A módszertani levél érvényessége: 2008. december 31.