

Vérzésemes bőrelváltozások differenciálása

(A haemostasis zavarai gyermekkorban)

1. beteg

2 éves fiúgyermekhez hívják a háziorvost, magas lázas állapot ($39,0^{\circ}\text{C}$) miatt. Érkezésekor súlyos általános állapotú, aluszékony gyermeket észlel. A fizikális vizsgálat során, testszerte 3-8mm átmérőjű bevérzéseket lát, melyek méretben és számban is növekednek az ott tartózkodás ideje alatt. A tüdő felett kóros nem hallható, 160/min ritmusos, tiszta szívhangok. Puha, betapintható has. Máj elérhető, lép nem tapintható. Kissé vérbő torokképletek. Tarkó szabad, meningealis jelek negatívak. Mi a valószínűsíthető diagnózis, illetve a teendő?

1. DD

- a. Dg.: ITP, Teendő: lázcsillapítás, vérkép vizsgálat
- b. Dg.: Henoch-Schönlein purpura, Teendő: vizeletvizsgálat
- c. Dg.: Haemophilia A, Teendő: VIII faktorpótlás
- d. Dg.: Meningococcus sepsis, Teendő: Azonnali parenteralis antibiotikum (pl. Ceftriaxon – Rocephin i.m.) adása, majd mentővel intenzív osztályra való irányítás, ahol lumbal punctio, haemokultúra, vérkép, CRP, haemostasis vizsgálat történik, sz.e. shocktalanítás. Az antibiotikum kezelés folytatása mellett a kontakt személyek antibiotikum profilaxisa is szükséges.

2. beteg

2 éves fiúgyermeket utalnak be a városi gyermekosztályra, mivel a bal térd duzzanatát észlelik. Lázias állapot nem jelentkezett. Kifejezett traumára nem emlékeznek, az életkornak megfelelően esések előfordultak. Vértékenység a családban nem fordult elő.

A jó általános állapotú gyermek fizikális vizsgálata során bőrvérzéseket nem észlel, a bal térd kifejezetten fájdalmas, a gyermek nem áll rá, passzív mozgásra is fájdalmat jelez. Gyulladásra utaló egyéb jelek (pír, melegebb tapintat) nincsenek. A tüdő felett kóros nem hallható, 90/min ritmusos, tiszta szívhangok hallhatóak. Hasa puha, betapintható. Máj, lép nem tapintható. Kissé vérbő torokképletek. Tarkó szabad, meningealis jelek negatívak.

A laboratóriumi leletek a következők: Hgb: 115g/l, Htc: 38%, fvs: 9.200/ul, thrombocyta: 210.000/ul, CRP: 2,4mg/l, Süllyedés: 13mm/h, Kenetben kóros eltérés nincs. INR: 1,0 , APTI 90sec (kontroll 30,0sec), egyéb laboratóriumi leleteiben eltérés nincs.

Mi a valószínűsíthető diagnózis, illetve a teendő?

2. DD

- a. Dg.: ITP, Teendő: lázcsillapítás, vérkép vizsgálat
- b. Dg.: Henoch-Schönlein purpura, Teendő: vizeletvizsgálat
- c. Dg.: Veszélyes vérrégenység alapos gyanúja
Teendő: a végtag nyugalomba helyezése, a beteg haemophilia ellátó centrumba utalása, ahol a faktorszintek meghatározása, majd a hiányzó faktor (pl. VIII) pótlása történik
- d. Dg.: reaktív gyulladás Teendő: NSAID alkalmazása

3. beteg

3. 3 éves leánygyermek kerül felvételre az alszáron jelentkező apró petechiák miatt. 2 héttel korábban lázas állapottal járó felső légúti infekciója zajlott, egyébként anamnézise negatív. A fizikális vizsgálat során a jó általános állapotú gyermek lábszárain összesen 15-20 db 1-2mm átmérőjű petechiát észlel, a bőrön egyéb kóros nincs. A tüdő felett kóros nem hallható. 80-90/min ritmusos, tiszta szívhangok. A has puha, betapintható. Májja, lépe nem tapintható. A nyálkahártyákon bevérzések nincsenek. Tarkó szabad, meningealis jel nincs.

A laboratóriumi vizsgálat során normál haemostasis értékek, „gyulladásos” paraméterek mellett, 120g/l hgb, 40% Htc, 25.000/ul thrombocytaszám, 12.000/ul fehérvérsejtszám igazolódik. A kenetben kóros sejtek nincsenek. Az észlelt thrombocyták mérete, színe, alakja normális.

Mi a legvalószínűbb diagnózis, teendő?

3.DD

- a. Dg.: Haemophilia, Teendő: faktorpótlás
- b. Dg.: Haenoch-Schönlein purpura, Teendő: megfigyelés
- c. Dg: Leukemia, Teendő: azonnali cytosztatikus kezelés
- d. Dg: Idiopathias thrombocytopenias purpura, Teendő: egyelőre observatio, sz.e immunglobulinpótlás, esetleg szteroid adása jön szóba

4. beteg

4. 3 éves leánygyermek kerül felvételre az alszáron jelentkező apró petechiák miatt. A megelőző anamnézise negatív. A fizikális vizsgálat során a kielégítő általános állapotú, sápadt gyermek lábszárain összesen 15-20 db 1-2mm átmérőjű petechiát észlel, a bőrön egyéb kóros nincs. A tüdő felett kóros nem hallható. 120/min ritmusos, tiszta szívhangok. A has puha, betapintható. Májja 4cm, lépe 4cm a medioclavicularis vonalban mérve. A nyálkahártyákon bevérzések nincsenek. Tarkó szabad, meningealis jel nincs.

A laboratóriumi vizsgálat során normál haemostasis értékek, „gyulladásos” paraméterek mellett, 70g/l hgb, 21,2% Htc, 25.000/ul thrombocytaszám, 52.000/ul fehérvérsejtszám igazolódik.

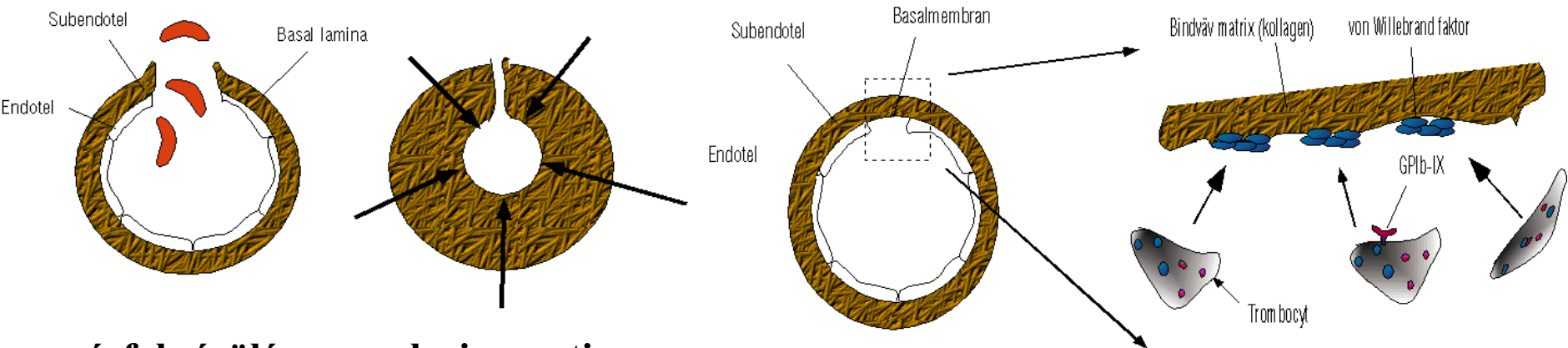
Mi a legvalószínűbb diagnózis, teendő?

4.DD

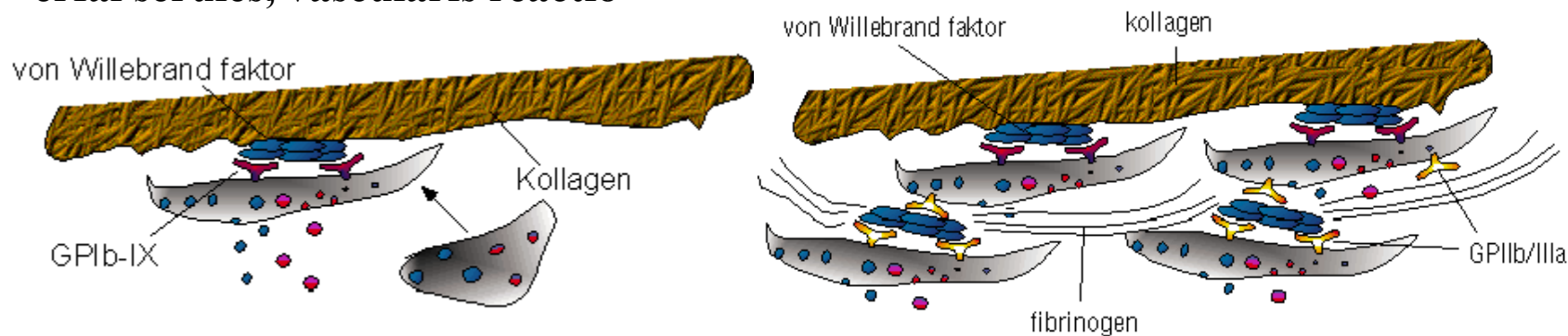
- a. Dg.: Haemophilia, Teendő: faktorpótlás
- b. Dg.: Haenoch-Schönlein purpura, Teendő: megfigyelés
- c. Dg: malignus haematologiai betegség (leukemia), Teendő: perifériás vérkenet vizsgálata, majd a csontvelővizsgálat elvégzéséig, bőséges hidrálás biztosítása, elektrolitok, húgysavszint ellenőrzése, allopurinol adása
- d. Dg: Idiopathias thrombocytopenias purpura, Teendő: egyelőre observatio, sz.e immunglobulinpótlás, esetleg szteroid adása jön szóba

A HAEMOSTASIS ELEMEI

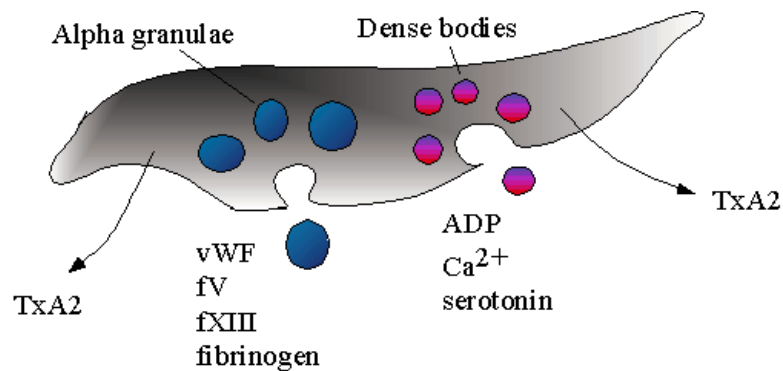
- Érfal
- Thrombocyták
- Koagulációs enzimek
- Fibrinolytikus rendszer
- Kontroll mechanizmusok, inhibitorok



érfal sérülés, vascularis reactio

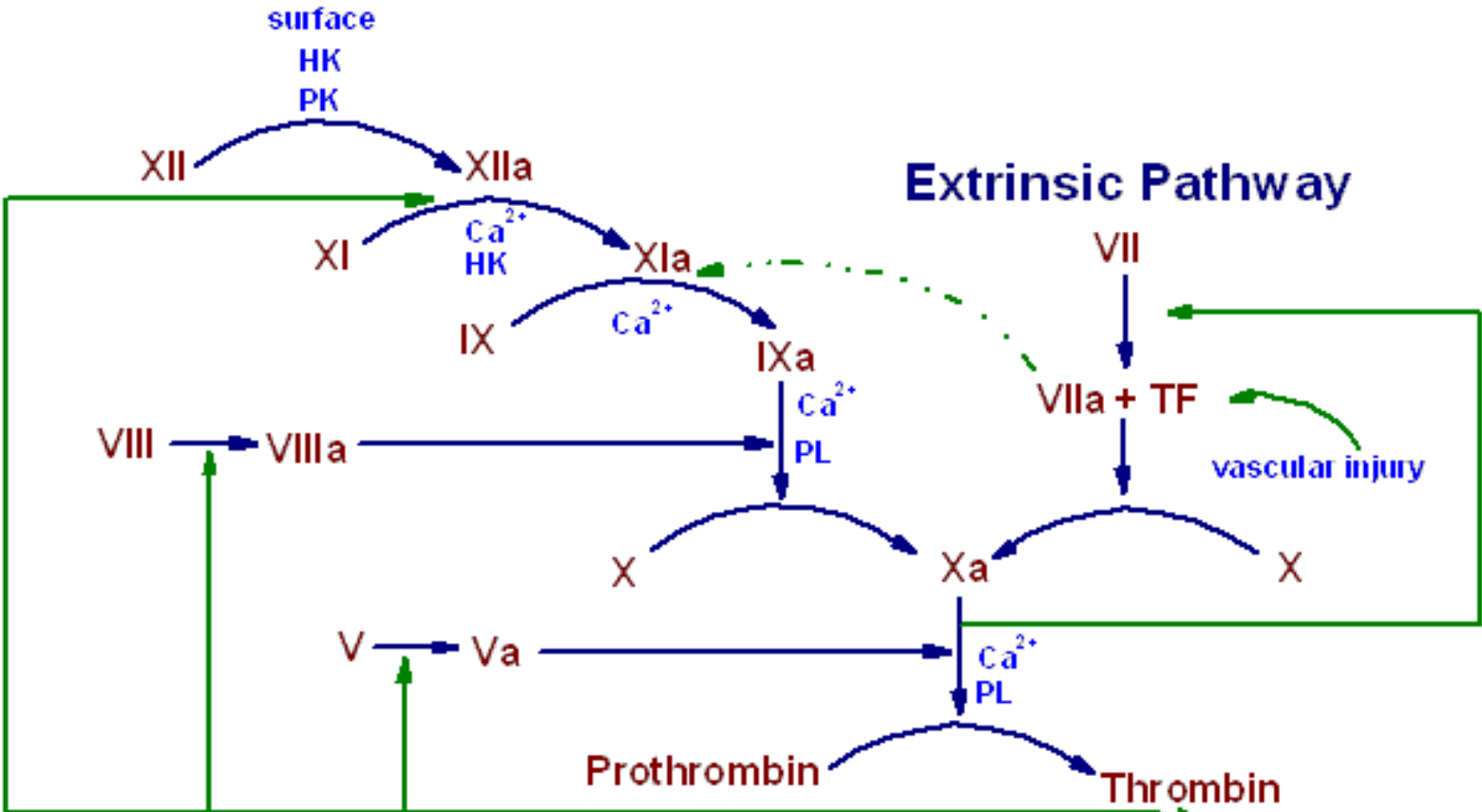


thrombocyta adhesio, aggregatio

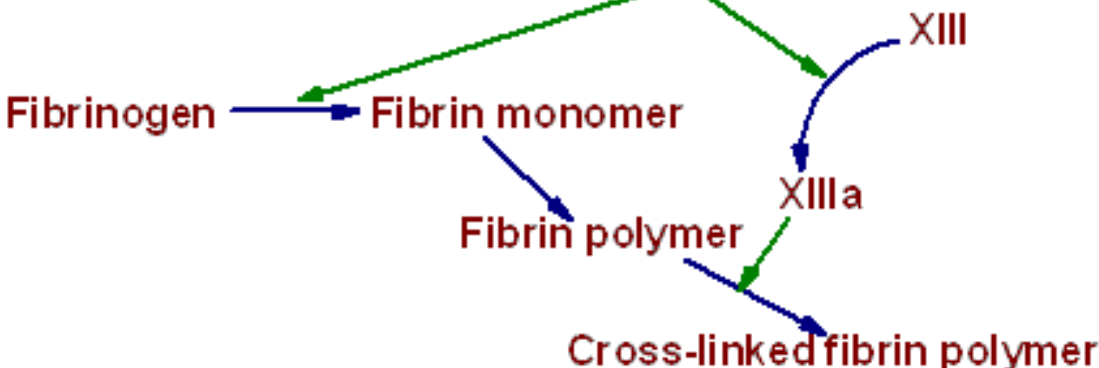
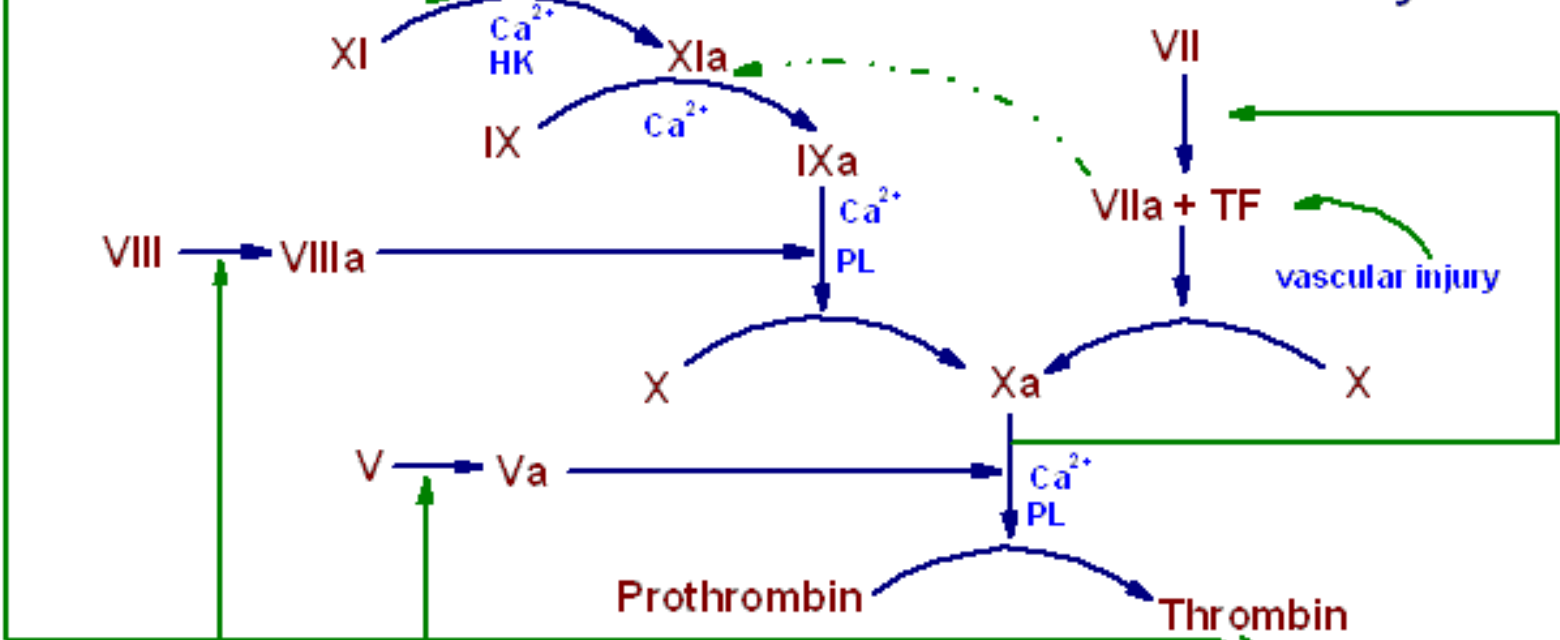


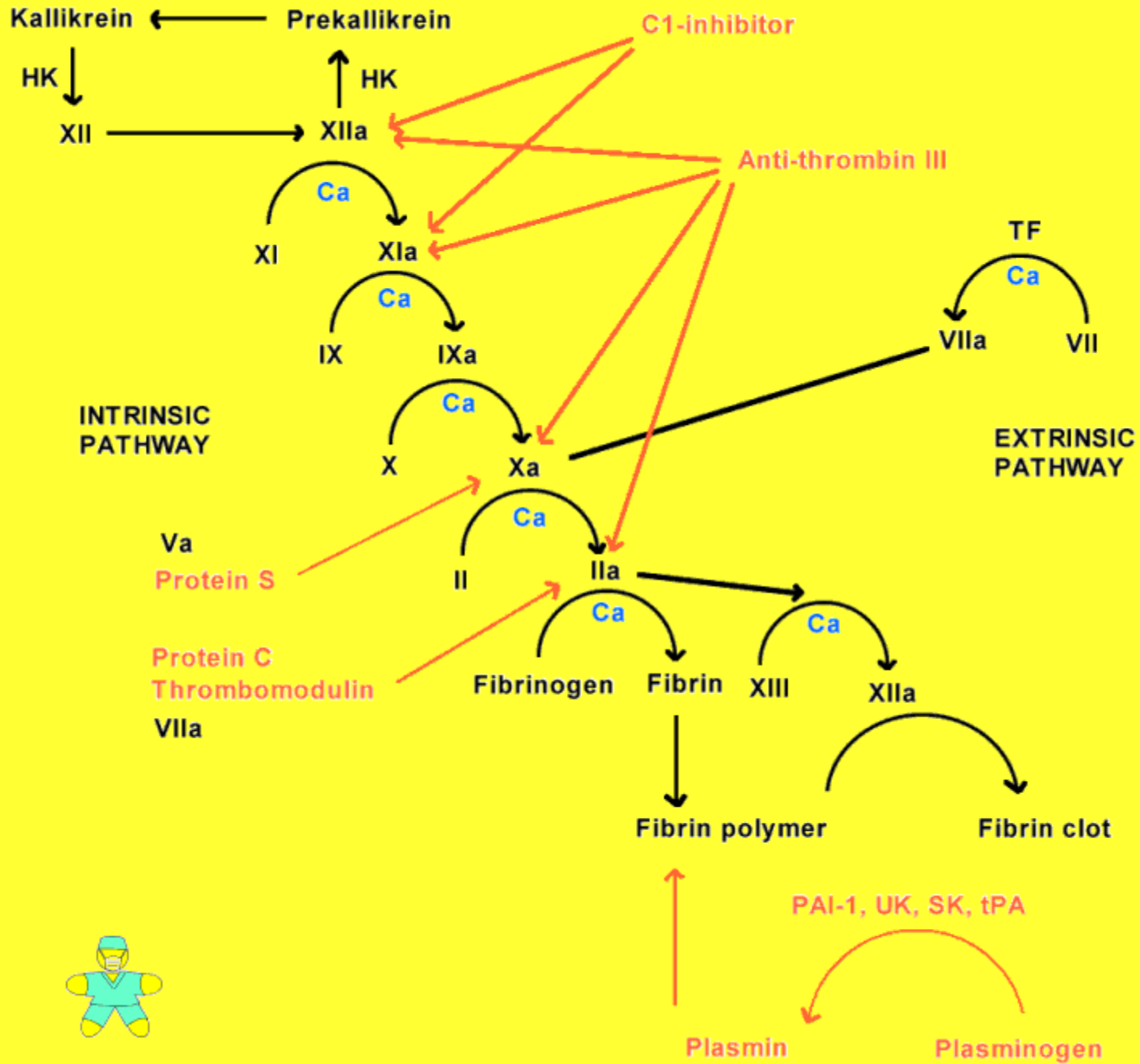
thrombocyta „storage release”

Intrinsic Pathway



Extrinsic Pathway





Vérzékenység gyanúja / műtét előtt

- Anamnézis
- Mióta észlelnék vérzést? Születés óta / később kezdődött?
- Spontán / trauma kapcsán / műtét / foghúzás kapcsán? Elhúzódó vérzés / újravérzés?
- Véralvadást befolyásoló gyógyszer?
- Család többi tagjánál? Csak férfi/fiú érintettség?
- Vérzés típusa? Epistaxis? Menorrhagia jellege?
+ a következők:

A haemostasis zavarai

Valamennyi kórkép fokozott vérzékenységgel jár (haemorrhagiás diathesis)

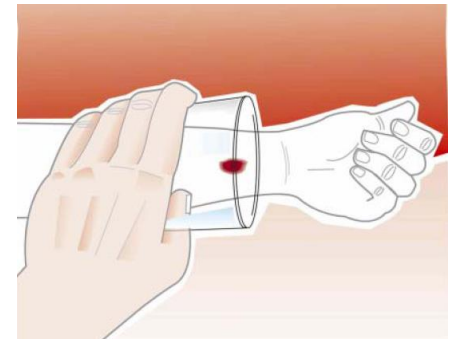
- **spontán vérzések** petechiák, purpura (bőr, nyálkahártya), gastro-intestinalis, haematuria, ízületi vérzés
- **trauma vagy műtét** következtében excessiv vérzés

Három nagy betegségcsoport:

1. Fokozott vascularis fragilitás
2. Thrombocyták hiánya vagy dysfunctiója
3. Alvadási faktorok hiánya vagy zavart működése



Bőrvérzések

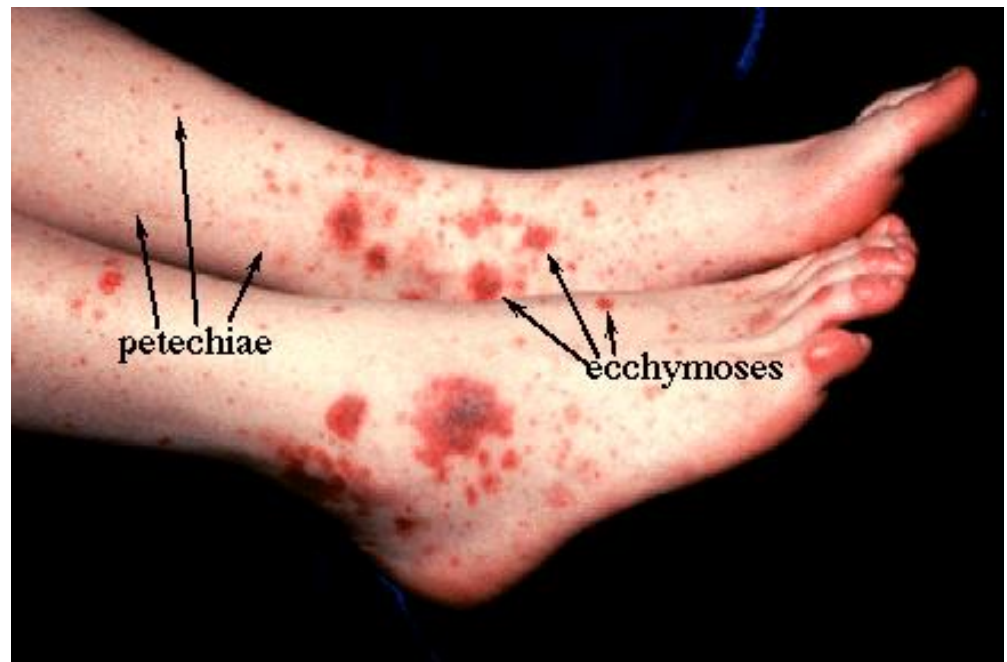


- Petechia - 1mm
- Purpura – 2-10mm
- Echymosis – kiterjedt bevérzés
- Haematoma – bőr szintjéből előemelkedő

A bőrvérzés nyomásra nem halványul, míg a teleangiectasia, erythema igen.



Henoch – Schönlein purpura





Arteficiális és traumás purpura



Haemophilia, ízületi bevérzés

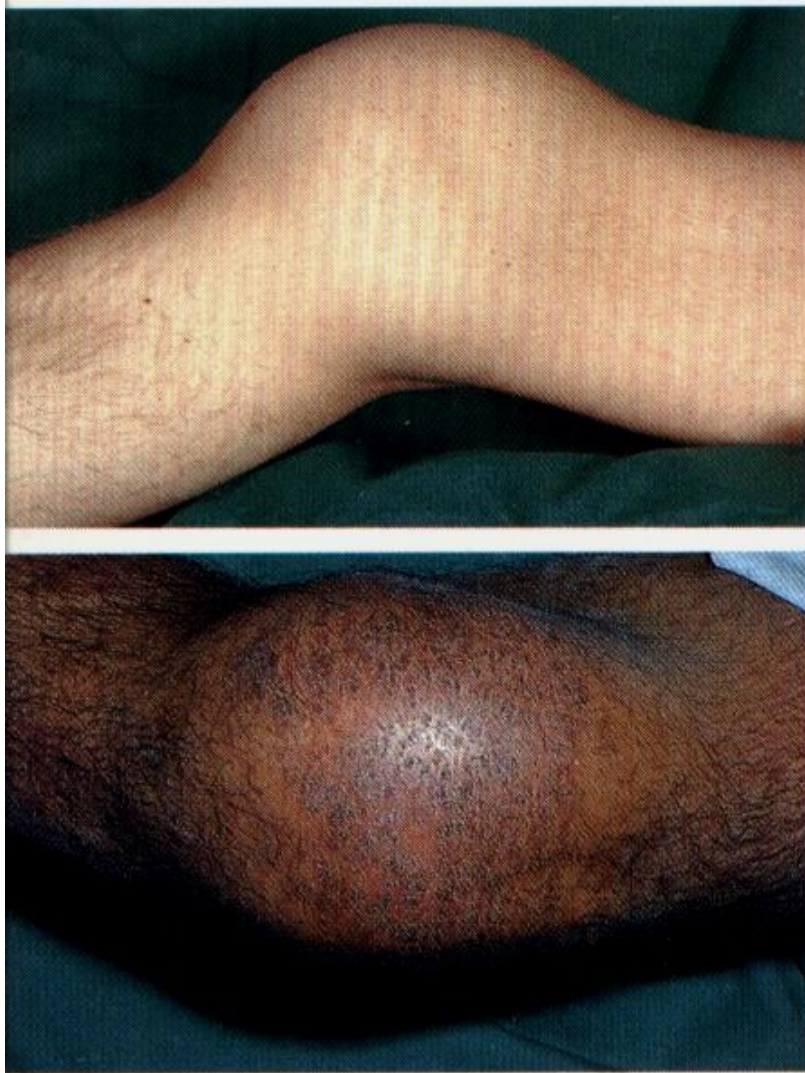


Fig. 14.6 Haemophilia A: gross swelling due to acute haemarthroses of the knee joints.



Fig. 14.7 Haemophilia A: acute haemarthrosis of the left knee joint, with swelling of the suprapatellar area. There is wasting of the quadriceps muscles, particularly on the right.

Hemosztázis

Első fázis: vaszkuláris és celluláris

Reflektorikus vazokonstrikció

Thrombocita-adhézió

Thrombocita-transzformáció

Thrombocita-aggregáció

Faktor kiáramlás

Második fázis: plazmatikus

Véralvadási kaszkád enzimei

Bőrvérzés gyors DD -

	Bőrvérzés típusa	Vérzési idő	Koag. idő	Kapill. fragil.
Vaszkuláris	Szimmetrikus, exanthema-szerű punktált, később összefolyó	-	-	↑
Thrombocyta	Petechiák esetleg mellette echymosisok	↑	-	↑
Koaguláció zavara	Asszim. haematoma vagy echmosis, intraarticularis	-, ↑	↑	-
Trauma	Bevérzések, abráziók jellegzetes küllemmel, +/- egyéb sérülés	-	-	-

Vérzékenység (haemorrhagiás diathesis) kivizsgálása

Alapdiagnosztika

Primer hemosztázis

Thrombocitaszám

(Vérkép)

Vérzési idő

Szekunder hemosztázis

Prothrombin / INR

aPTI

Thrombin idő

Fibrinogén

Speciális diagnosztika

Thrombocitafunkciós tesztek

Ellenanyag meghatározás

Egyes faktorok meghatározása

Gátlótestek

Fibrinogén / Fibrindegradációs
produktumok

Vérzékenység kivizsgálás

Klinikai tünet: (inadekvát) vérzés

Vaszkuláris eredet

veleszületett (M. Rendu Osler auto. domináns, Epistaxis, Teleangiectasiák és arteriovenosus fejlődési rendellenességek a belső szervekben

szerzett: vasculitisek



Thrombocyta eredet

Thrombocytopenia (aplasztikus / M. Werlhof-ITP)

Funkciózavar (Bernard Soulier Syndrom / Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli u.a.)

Koagulopathiák

veleszületett (Hemophilia A + B)

szerzett (Vit. K-hiány, Májbetegség)

Fibrinolízis zavara

Hiperfibrinolízis

Henoch- Schönlein purpura

- Acut, generalizált, arteriolákat és kapillárisokat érintő vasculitis
- Bőr, GI traktus, ízületek, vese érintettség
- 4 – 10 éves korban, inkább fiúk
- Hiperszenzitív reakció - IgA immun komplex depozícióval a bőrben és a glomerulusokban

Klinikai tünetek

- Rash, purpura – tipikus helyeken
- Izületi fájdalom, duzzanat
- Hasi fájdalom, hányás, melena
- Makro- és mikroszkópos haematuria
- Paresis, epilepsziás görcsök, kóma

Vérzékenység kivizsgálás

Klinikai tünet: (inadekvát) vérzés

Vaszkuláris eredet

veleszületett (M. Rendu Osler auto. domináns, Epistaxis, Teleangiectasiák és arteriovenosus fejlődési rendellenességek a belső szervekben)

Thrombocyta eredet

Thrombocytopenia (aplasztikus / M. Werlhof-ITP)

Funkciózavar (Bernard Soulier Syndrom / Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli u.a.)

Koagulopathiák

veleszületett (Hemophilia A + B)

szerzett (Vit. K-hiány, Májbetegség)

Fibrinolízis zavara

Hiperfibrinolízis

Thrombocyta eredet

- Trombocitopenia
- Funkciózavar
- Tünetek:
 - Megnyúlt vérzési idő
 - Petechiák
 - Hematomák
 - Nyálkahártyavérzések



Thrombocytopenia: okok

Termelődés probléma: csontvelőfunkció zavara

(ritkán) veleszületett zavarok (pl. TAR)

Csontvelő infiltráció: Leukemiák, Metasztázisok (SRBC Kis, kerek, kék sejtes tumorok): Neuroblastoma, Ewing sc, Rhabdomyosarcoma)

Gyógyszer okozta ill. toxikus károsodások

Perifériás probléma

gyakran immunológiai eredetű

mechanikus eredetű

- akut vagy krónikus immunthrombocytopenia (ITP)
- konzumpciós koagulopathia
- HIT Típus I / II (gyermekkorban ritka)

Thrombocytopenia

Referencia tartomány

Újszülött: 100 – 250 G/l

Felnőtt: 150 – 350 G/l

- < 30.000 μ /l: spontán vérzések lehetnek
- < 10.000 μ /l: életveszélyes vérzés lehet

Gyermekkori akut immunthrombocytopeniás purpura (ITP)

- Izolált thrombocytopenia < 150 G/l
- Akut vérzéses tünetek (egyébként egészséges gyermek)
- Típusos életkor: 6 éves kor alatt
- Incidencia: 4/100.000 gyermek/év

Kizárásos diagnózis

ITP Diagnosztika

- Thrombocytaszám/ vérkép
- Kenet
- Plazmatikus hemosztázis - negatív
- Csontvelővizsgálat csak, ha
 - nem típusos klinikai tünetek
hepatosplenomegalia/lymphadenomegalia,
izületi duzzanat
 - nem típusos laborértékek
 - magas MCV (Fanconi anemia, MDS?)
 - Anemia/neutropenia/leukocytosis (Leukemia?)
 - (szteroid előkezelés, < 1 éves kor alatt?)

ITP súlyosság

- enyhe (kb. 80%) csak bőrvérzés
- közepes (kb 15-20%) átmeneti epistaxis
/ nyálkahártyavérzések
- súlyos (kb. 3-5%) nazális tamponád / transzfúzió
szükséges: hematuria,
gingivavérzés, menorrhagia
- életveszélyes (< 0,1%) ICH, intesztinális vérzés

ITP

Thrombocytopenia ($< 150.000/\text{mm}^3$)

- Rövid élettartam
- Thrombocyta ellenes/ thr-hoz kötött at. +/-
- csontvelő: \uparrow / norm megakaryocytaszám

Vérkép egyébként normál

Acut: 6 hónapon belül normalizálódó tct szám (80-90%),
intercurrents infekciók kapcsán hullámvázás (relapsus)

Krónikus: 6 hónapnál tovább

Thrombocyta eredetű zavarok

Thrombocytopenia

Fokozott pusztulás

Nem immun thrombocytopeniák

Microangiopathiás

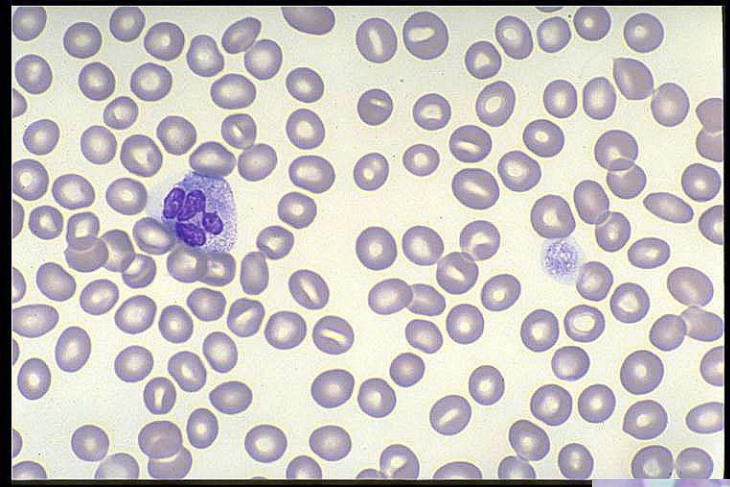
- Haemolyticus uraemiás syndroma (HUS)
- Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Kasabach- Merritt syndroma (óriás cavernosus haemangioma)

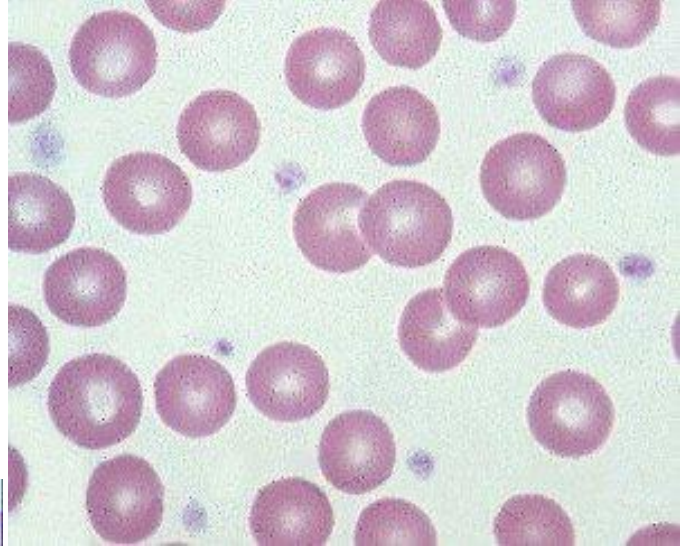
Thrombocyta eredetű zavarok

Thrombocytafunctio zavarai

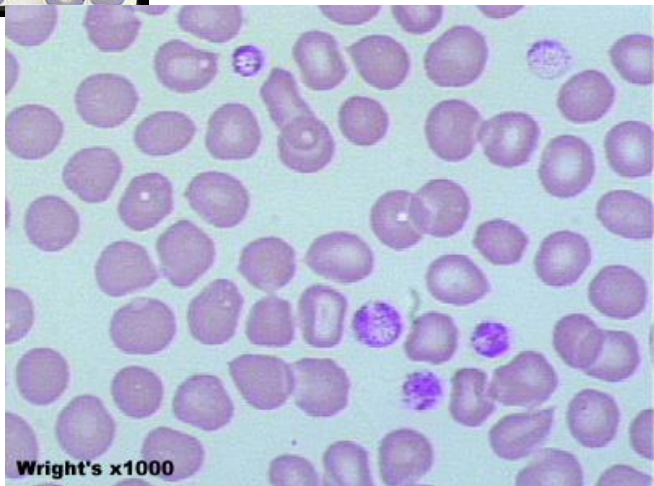
- *Adhesio, aggregatio zavarai*
Bernard-Soulier syndroma (glycoprotein Ib-IX hiánya)
Glanzmann-féle thrombasthenia (glycoprotein IIb/IIIa hiánya)
- *A vérlemezkék „dens granulum”-ainak hiánya*
„Storage pool deficientia” (Hermansky-Pudlak syndroma)
- *A vérlemezkék „alpha granulum”-ainak hiánya, „szürke thrombocyta syndroma”*
- *A thrombocyta „release” zavara*
Aspirin, NSAID, penicillin, cephalosporin
- *Uraemia*
- *Májbetegség*



Normál
thrombocyta



Bernard-Soulier
syndroma

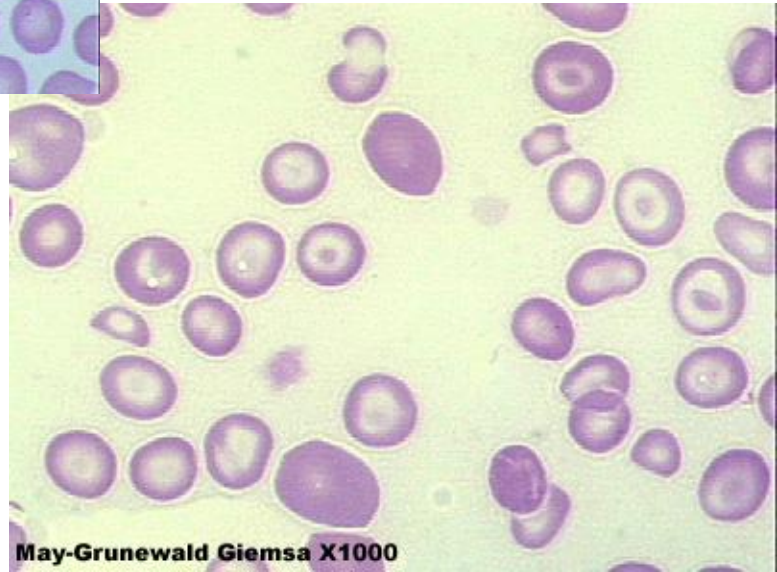
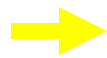


Óriás thrombocyta
Giant platelet



Szürke thrombocyta

Grey platelet



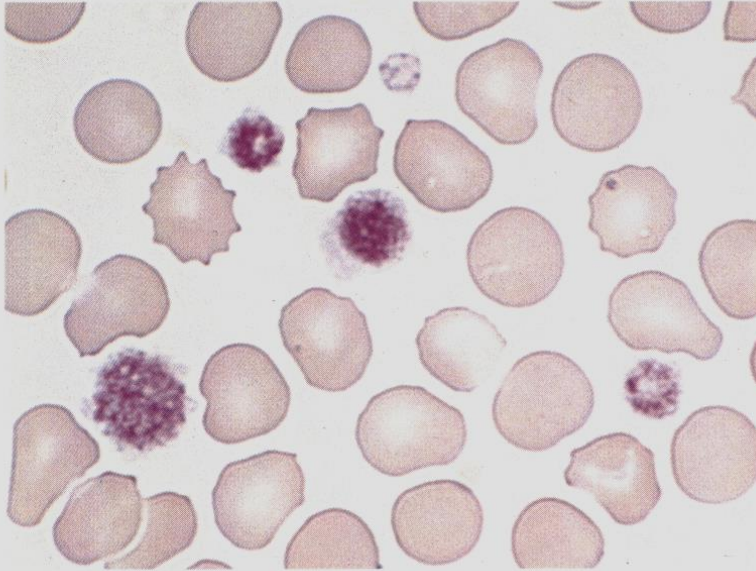


Fig. 13.38 Bernard-Soulier syndrome: blood film showing abnormally large platelets.

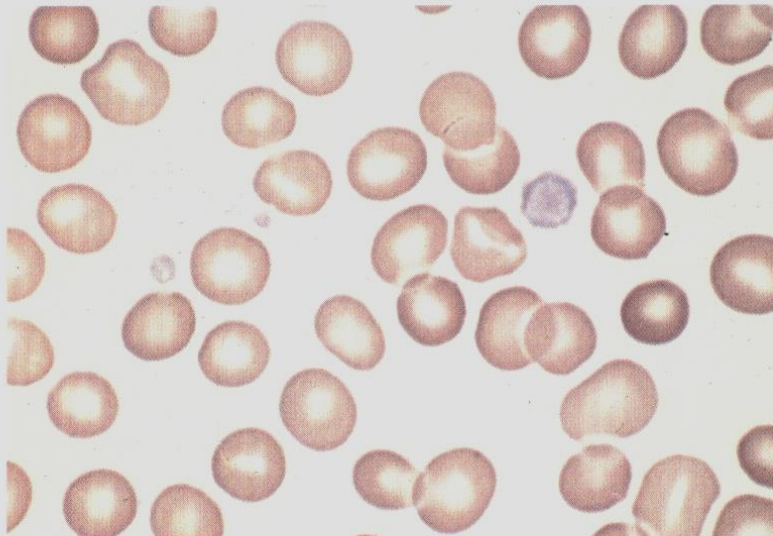


Fig. 13.40 Grey platelet syndrome: typical large platelets which lack normal granules.

„ óriás thrombocyta „

GpIb hiány

Bernard – Soulier syndroma

α – granulum deficiencia

**„ szürke thrombocyta „
syndroma**

Vérzékenység kivizsgálás

Klinikai tünet: (inadekvát) vérzés

Vaszkuláris eredet

veleszületett (M. Rendu Osler auto. domináns, Epistaxis, Teleangiectasiák és arteriovenosus fejlődési rendellenességek a belső szervekben)

Thrombocyta eredet

Thrombocytopenia (aplasztikus / M. Werlhof-ITP)

Funkciózavar (Bernard Soulier Syndrom / Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli u.a.)

Koagulopathiák

veleszületett (Hemophilia A + B)

szerzett (Vit. K-hiány, Májbetegség)

Fibrinolízis zavara

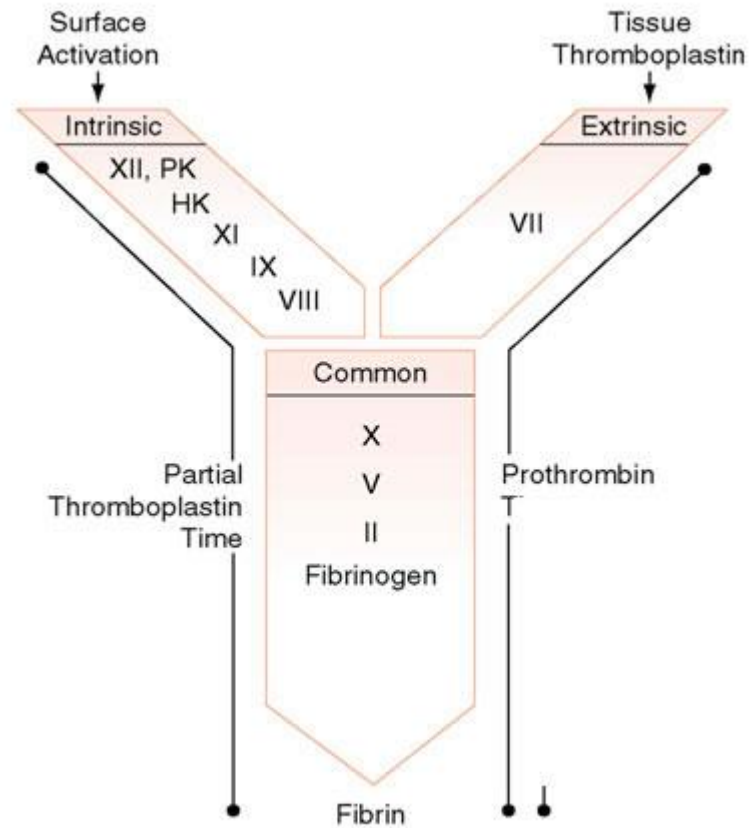
Hiperfibrinolízis

Coagulopathiák

Örökletes alvadászavarok

- **Haemophilia A (VIII-as faktor deficiencia)**
- **Haemophilia B (IX-es faktor deficiencia)**
- Haemophilia C (XI-es faktor deficiencia)
- Gátlótestes haemophilia
- **von Willebrand – kór (pseudohaemophilia)**
- Afibrinogenaemia, hypofibrinogenaemia
- Ritka coagulopathiák: V-ös faktor deficiencia: parahaemophilia
- FII, FX, FVII deficiencia

Az alvadás 2. fázisa (plazmatikus) – a hemosztázis vizsgálata



A vérzékenység szűrővizsgálatai

Szűrővizsgálat	Megnyúlást okozó rendellenesség	Leggyakoribb okai
Thrombin idő (TT)	Fibrinogén hiánya, rendellenessége, vagy a thrombin heparin, ill. FDP okozta gátlása	Disszeminált intrvasculáris koaguláció (DIC) Heparin kezelés
Prothrombin idő (PT)	A következő alvadási faktorok közül egy vagy több hiánya, ill. gátlása: VII, X, V, II-es faktor, fibrinogén	Májbetegség Syncumar kezelés (+ a fenti állapotok)
Aktivált parciális thromboplastin idő (aPTI vagy PTT)	A következő alvadási faktorok közül egy vagy több hiánya, ill. gátlása: XII, XI, IX VIII, X, V, II, fibrinogén	A-haemophilia B-haemophilia (+ a fenti állapotok)

Acut septicus purpura fulminans

Aetiologia: leggyakoribb: N.meningitidis, Str.pneumoniae ,H.influenzae

Pathomechanismus

- **Procoagulansok fokozott expressziója - folyamatos thrombin képződés**
- **Anticoagulans mechanizmusok gátlása**
 - AT III szint csökkenés
 - PC/APC rendszer károsodása
 - inadekvát TFPI (tissue factor pathway inhibitor) szint
- **Fibrinolysis gátlás**
 - PAI-1 synthesis és release nő
 - thrombin aktiválta fibrinolysis inhibitor szint nő

Jellemzője:

- **DIC, microvascularis thrombosis okozta haemorrhagias bőrnecrosisok**
- **végtagok arterias és/vagy vénas thrombosisa gyakori egyéb szervi érintettség – MOF**

Mortalitás:50-60%



Abbildungen einer Präsentation von Martin Edlinger, Klagenfurt.