

Thrombocytopeniák

Gadó Klára dr. ■ Domján Gyula dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Thrombocytopenia alatt a vérlemezék számbeli csökkenését értjük. Ez a vérzékenység leggyakoribb oka. Klinikailag petechiák, purpurák megjelenése, nyálkahártyavérzés jellemzi. Előfordulhat azonban akár életet fenyegető, emésztőrendszert vagy központi idegrendszert érintő vérzés is. A haemostaseologiai laboratóriumi vizsgálatok közül a megnyúlt vérzési idő utal thrombocytaeredetű vérzékenységre. Kialakulásában vagy a csontvelői csökkent megakaryopoiesis, vagy a fokozott thrombocytapustusulás, illetve a kettő kombinációja játszik szerepet. Thrombocytopenia észlelésekor a teendő az ok tisztázása. Ebben a csontvelő és a perifériás vérkenet vizsgálata mellett a háttérben álló feltételezett alapbetegség célzott diagnosztikája lehet segítségünkre. A kezelés részint az alapbetegséget célozza, részint a hiányzó komponens – a thrombocyta – pótlását jelenti. Utóbbi a thrombocyták aktiválódása és felhasználódása által előidézett kórképek esetén azonban szigorúan tilos, mivel a kórfolyamat progresszióját idézheti elő. Orv. Hetil., 2014, 155(8), 291–303.

Kulcsszavak: thrombocytopenia, vérzékenység, csontvelő, immunthrombocytopenia, terhességi thrombocytopenia

Thrombocytopenia

Thrombocytopenia means low platelet count. This is the most frequent cause of bleeding abnormalities. Petechias, purpuras, mucosal bleeding are typical clinical findings. Severe, even life threatening gastrointestinal or intracranial bleeding may also occur. Diagnostic laboratory finding is the prolonged bleeding time. There are several causes of thrombocytopenia. The major mechanisms for a reduced platelet count are decreased production and increased destruction of platelets, or both. The major task is to reveal the underlying cause. Examination of the bone marrow and the peripheral blood smear can be helpful as well as special diagnostics of the assumed disease. Therapy targets the underlying disease, and also involves platelet transfusion. However, in case of diseases with increased platelet activation and consumption, platelet transfusion is forbidden because it may lead to aggravation of the pathologic process.

Keywords: platelet, bleeding disorders, bone marrow, immune-thrombocytopenia, gestation thrombocytopenia

Gadó, K., Domján, Gy. [Thrombocytopenia]. Orv. Hetil., 2014, 155(8), 291–303.

(Beérkezett: 2013. november 26.; elfogadva: 2013. december 27.)

Rövidítések

aPTI = aktivált parciális tromboplastin; DIC = disszeminált intravasculáris coagulopathia; DITP = gyógyszer indukálta immunthrombocytopenia; FDA = Food and Drug Administration (USA); HIT = heparin indukálta thrombocytopenia; HPA = human platelet antigen; ITP = immunthrombocytopeniás purpura; IVIG = intravénás immunglobulin; LMVH = alacsony molekulatömegű heparin; MDS = myelodysplasiás szindróma; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura

Thrombocytopeniáról beszélünk, ha a thrombocytaszám alacsony. Általában a normálérték alsó határát ($<150 \times 10^9/L$) tekintjük küszöbnek, azonban a $100 \times 10^9/L$ alatti érték elfogadása mellett is szólnak érvek [1]. Ezek közé tartozik az, hogy így elkerülhetjük a te-

endőt nem igénylő, viszonylag gyakori, terhesség során fellépő thrombocytaszám-csökkenéssel kapcsolatos diagnosztikus feladatokat. Szintén emellett szól, hogy sok egészséges ember thrombocytaszáma van a $100\text{--}150 \times 10^9/L$ tartományban, és 10 év alatt csak 6,9%-ban súlyosbodik a folyamat [2].

A thrombocytopenia klinikai jelentősége

Csökkent thrombocytaszám esetén vérzések fordulhatnak elő. A bőrön kialakuló petechiák, purpurák, nyálkahártyavérzések a leggyakoribb megjelenési formák, de életveszélyes gastrointestinalis vagy koponyaűri vérzés is felléphet. A folyamat súlyossága két dologtól függ: részben a thrombocytaszámtól, részben a rendelkezésre álló

thrombocyták funkciójától, amelyet jelentős mértékben meghatároz a háttérben álló alapbetegség.

Súlyos vérzésre általában $20 \times 10^9/L$ alatti érték esetén kell számítanunk. Viszonylag magasabb thrombocytaszám mellett is jobban vérzik a beteg, ha a thrombocytopenia oka csontvelő-megbetegedés, például heveny leukaemia, myelodysplasiás szindróma (MDS), míg akut immunthrombocytopeniás purpura (ITP) esetén $1-2 \times 10^9/L$ thrombocytá is képes biztosítani a funkciót.

Súlyosság szerint három kategóriát különíthetünk el:

- enyhe: $100-150 \times 10^9/L$,
- közepes: $50-100 \times 10^9/L$,
- súlyos: $<50 \times 10^9/L$.

Kis műtét $50 \times 10^9/L$ thrombocytaszám felett elvégezhető, nagy műtéthez legalább $100 \times 10^9/L$ thrombocytaszükséges.

Teendőnket mindig a klinikai képhez kell igazítani. Thrombocytapótlást csak súlyos vérzés vagy ennek veszélye, illetve $10 \times 10^9/L$ alatti thrombocytaszám esetén alkalmazunk.

A thrombocytopenia okai

Két fő csoport különíthető el: a csökkent csontvelői termelés és a periférián történő fokozott pusztulás, felhasználódás.

A csökkent thrombocytatermelődés lehet a csontvelő megbetegedésének következménye, ennek részeként a megakaryopoesis zavara. Az ok lehet egyéb betegség (például tumormetasztázis), amely a normális csontvelőműködést kiszorítja, így nem marad tér a megakaryopoesisre sem. Vírusfertőzések, toxikus ágensek, kemoterápiás szerek egyaránt csökkentik a csontvelői thrombocytatermelést.

A periférián történő fokozott thrombocytapusztulás esetében a csontvelői termelés normális, sőt kompenzatorikus jelleggel sokszor fokozott mértékű („megakaryocytás thrombocytopenia”).

A thrombocyták áldozatul eshetnek a lép fokozott szekvesztrációjának (hypersplenia) vagy immunológiai mechanizmusoknak, amelyek során a thrombocytá antigének ellen irányuló auto- vagy alloantitestek pusztítják el a vérlemezkéket. Szintén idetartoznak a thrombocyták felhasználódásával járó betegségek, ahol egyidejűleg láthatjuk thrombosis létrejöttét, majd a thrombocyták felhasználódása következtében vérzés kialakulását (diszszeminált intravasculáris coagulopathia [DIC], heparin indukálta thrombocytopenia [HIT], thromboticus thrombocytopeniás purpura [TTP]). A thrombocytopeniák legfontosabb okait az 1. táblázatban soroltuk fel.

Terhességi thrombocytopenia tulajdonképpen kizárásos diagnózis. Ha mindazon kórokokat kizártuk, amelyek terhességi során alacsony thrombocytaszámhoz

1. táblázat | A thrombocytopeniák okai

Csökkent termelés	Fokozott pusztulás
<i>A csontvelő betegsége</i> Aplasticus anaemia Leukaemiák Lymphomák Myeloma multiplex Myelodysplasiás szindróma Myelofibrosis Szolid tumorok csontvelői metasztázisa	<i>Nem immunológiai ok</i> DIC TTP HELLP <i>Immunológiai ok</i> ITP HIT Egyéb gyógyszerek SLE Terhességi thrombocytopenia Antifoszfolipidszindróma <i>Alloimmunitás</i> Poszttranszfúziós Neonatalis thrombocytopenia <i>Cardiopulmonalis bypass</i>
<i>Csontvelői toxicitás</i> Gyógyszer Alkohol Irradiáció	<i>Infekciók</i> HIV HCV CMV Parvovírus B19 Rubeola Mumpsz HIV
<i>Ineffektív thrombopoiesis</i> B ₁₂ -, folsavhiány	
<i>Congenitalis</i> Wiskott–Aldrich-szindróma May–Hegglin-anómália Bernard–Soulier-szindróma	<i>Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)</i> <i>Szepszis</i>

2. táblázat | A terhesség során észlelt thrombocytopenia okai

Gestációs thrombocytopenia
Pseudothrombocytopenia
ITP
HELLP
Gyógyszer okozta thrombocytopenia
Antifoszfolipidszindróma
SLE
TTP/HUS
DIC
Hypersplenia
Congenitalis
Folsavhiány
Primer csontvelő-diszfunkció
Leukaemia
Aplasticus anaemia

vezethetnek, akkor beszélünk gestációs thrombocytopeniáról, amely a thrombocytaszám enyhe csökkenésével jár (2. táblázat). A terhesség alatt kialakuló vérlemezkeszám-csökkenés a gyakorlat szempontjából igen fontos kérdés, hiszen gyors differenciáldiagnosztikára van szükség. Lehetőség szerint olyan kezelést kell választanunk, amellyel nem ártunk a magzatnak, és fel kell készülnünk a szülésre, amely során meg kell előzünk a jelentős vérzést, és figyelniük kell az újszülött állapotára és thrombocytaszámára is.

Pseudothrombocytopenia

Ha korábban nem ismert thrombocytaszám-csökkenést észlelünk, első feladatunk az úgynevezett pseudothrombocytopenia kizárása [3]. EDTA-val alvadást gátolt csőben a thrombocyták összecsapzódnak, és az automata tévesen alacsonyabb értéket számol. Ilyenkor párhuzamosan az EDTA-s vérképvizsgálattal, citrátos csőben vett vérrel is meg kell ismételni a vizsgálatot, valamint a perifériás vérkenet megtekintése révén is igazolhatjuk a thrombocytággregátumok jelenlétét. A jelenség előfordulása 1/1000, nincs klinikai relevanciája, teendő nem igényel. Szintén aggregációt indukálhat, ha a vérminta a mérés előtt sokáig áll, vagy alacsony a hőmérséklet. Ez különösen régen, kézi thrombocytaszámolásnál jelentett gondot, de ma sem elhanyagolható tényező.

Congenitalis thrombocytopeniák

A perifériás kenet vizsgálata a thrombocytopenia diagnosztikájának alapja. A congenitalis thrombocytopeniák jelentős részét a thrombocyták morfológiai vizsgálata alapján azonosítani lehet. A May–Hegglin-anomália és a Sebastian-szindróma esetén jellegzetes intracelluláris zárványokat tartalmazó óriásthrombocytákat látunk.

A Bernard–Soulier-szindrómát szintén óriásthrombocyták jelenléte jellemzi, a vérzés rendszerint már gyermekkorban jelentkezik. Gray platelet (szürke thrombocyt) szindrómában nagy halvány thrombocyták vannak jelen. Enyhe vérzeshajlammal jár. Wiskott–Aldrich-szindrómában, amely egy X-kromoszómához kötött betegség, microthrombocyták láthatók. A Montreal thrombocytaszindróma esetében spontán thrombocytággregátumok alakulnak ki in vitro, csakúgy, mint a thrombocytá típusú von Willebrand-betegségnél (pseudo-von Willebrand-betegség).

A II/B típusú von Willebrand-betegség is enyhe thrombocytopeniával jár. Ezt azért említjük meg, mert differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, hogy az enyhe thrombocytopenia, megnyúlt aPTI (aktivált parciális tromboplastinidő) utalhat vérzéssel járó von Willebrand-betegségre, ugyanakkor hasonló eltérés figyelhető meg a fokozott thrombocytahajlamot okozó antifoszfolipidszindróma esetében is. A klinikai gyakorlatban ilyen konstellációval korábban tünetmentes egyének esetében gyakran szűrővizsgálat során vagy éppen műtét előtti kivizsgálás kapcsán is találkozhatunk. Ilyen latens eltérések felszínre kerülése szempontjából is nagyon fontos a műtét előtti haemostaseológiai kivizsgálás, mert így súlyos szövődmények előzhetőek meg.

Nagyon sokféle veleszületett thrombocytopeniát ismerünk [4] (3. táblázat), itt most azokat említettük, amelyek felismerése a perifériás kenet vizsgálatán alapul.

3. táblázat | Congenitalis thrombocytopeniák

Típus	Jellemzés
May–Hegglin-anomália	Macrothrombocytopenia
Fechtner-szindróma	Neutrophil inclusions testek
Sebastian-szindróma	Halláskárosodás, nephritis, cataracta.
Epstein-szindróma	MYH9-mutáció
Mediterrán thrombocytopenia (Bernard–Soulier-szindróma)	Igen ritka, autoszomális recesszív öröklésű; óriásthrombocyták jelenléte, és adhéziós defektus jellemző
Velocardiofacialis szindróma	GPIIb-mutáció
DiGeorge-szindróma	
Thrombocytopenia radiushiánnal	1q21.1 deléziós szindróma része
Wiskott–Aldrich-szindróma	Microthrombocyták, immundeficiencia, ekzema
„Szürke thrombocyt” szindróma	Autoszomális recesszív öröklődés, az alfa-granulomok hiányával jár
Von Willebrand-szindróma 2. típus	A vW faktor kórosan fokozott mértékben kötődik a thrombocytá GPI-receptorához, ez a thrombocyták aggregációját és fokozott mértékű clearance-ét okozza

A veleszületett thrombocytopeniák klinikai jelentősége ritkaságuk miatt jóval kisebb, mint a szerzett eltéréseké.

„Megakaryocytás” thrombocytopeniák

A differenciáldiagnosztika szempontjából a csontvelő vizsgálata az egyik legfontosabb tényező. Ha a csontvelőben sok, normális morfológiájú megakaryocyt van, és más abnormalitást sem látunk, akkor beszélünk „megakaryocytás” thrombocytopeniáról. Ebben az esetben a fokozott perifériás thrombocytaszétesés vagy -felhasználódás az alacsony thrombocytaszám oka, és a csontvelő fokozott szintézissel próbálja kompenzálni a hiányt.

Immunthrombocytopeniás purpura (ITP, Werlhof-kór)

Akut és krónikus formáját különböztetjük meg. Az akut ITP általában vírusfertőzéseket követően, gyakrabban gyermekkorban alakul ki. A thrombocytaszám igen alacsony ($1-2 \times 10^9/L$) lehet, ennek ellenére súlyos vérzést ritkán látunk. Szerencsés, hogy a korábban idiopathiásnak nevezett thrombocytopenia „i” betűje megmaradhatott a mozaikszóban, ahol ma immunthrombocytopeniát jelent, utalva a kialakulás mechanizmusára.

Klinikailag leggyakrabban a bőrön lévő petechiák, purpurák, orrvérzés, fogínyvérzés jellemzi. A betegnek nincsenek általános tünetei (fogyás, csontfájdalom, éjszakai izzadás, rossz közérzet). Izolált thrombocytopeniáról van szó. A perifériás vérkenet normális, előfordulnak nagy thrombocyták.

Ha egyértelmű klinikailag a diagnózis, a csontvelővizsgálat elvégzése nem szükséges.

Felnőtteknél HIV- és HCV-infekció irányában is kell vizsgálatokat végezni. Másodlagos ITP-t okozhat az SLE és a malignus lymphomák is.

A fizikális vizsgálat során nem találunk sem megnagyobbodott lépelt, sem májat, sem nyirokcsomókat.

Mivel az izolált thrombocytopenián kívül nincs más jellegzetes eltérés, az ITP diagnózisa kizárásos diagnózis, vagyis a többi lehetséges ok kizárását követően mondható ki ITP fennállása.

Két hónapon belül rendszerint spontán gyógyul. Általában elég a beteg megfigyelése, néha kortikoszteroid adására lehet szükség.

Ha a thrombocytopenia hat hónapnál hosszabb ideig fennáll, krónikus ITP-ről beszélünk.

A háttérben autoimmun mechanizmus áll, amely komplex módon vezet részben a thrombocyták pusztulásához, részben a csökkent csontvelői képződéshez. A thrombocyták ellen termelődő antitestek a glikoprotein GPIIb-IIIa receptor ellen irányulnak, s az antitestekkel fedett vérlemezkéket a lép gyorsan kivonja a keringésből [5]. Az autoantitestek a megakaryocyták ellen is irányulhatnak, ilyenkor a csontvelői thrombopoiesis csök-

ken [6]. A folyamatban azonban a celluláris immunrendszer is érintett. A GPIIb-IIIa receptorok ellen irányuló autoreaktív CD4+ T-sejt-klónok aktivációja és a szabályozó T-sejtek (T_{reg}) kóros működése az autotolerancia gyengítésével elősegíti a folyamat progresszióját [7]. A molekuláris mimikri, a kóros citokinprofil szintén hozzájárul a fokozott vérlemezke-clearance-hez [8]

Tennivalóinkat a vérzés mértéke szabja meg [9]. Nem szükséges kezelni azokat a betegeket, akiknél csak enyhe bőrtünetek vannak jelen. $30 G/L$ alatti thrombocytaszám esetén a gyógyszeres terápia megfontolandó. Első vonalbeli kezelésként kortikoszteroid, intravénás immunglobulin (IVIg), a kettő kombinációja, ezek hatástalansága esetén anti-D immunglobulin [csak Rh(D)-pozitív egyénnél jön szóba] adható. Amennyiben az alkalmazott terápia nem eredményes, vagy tartós szteroidterápia lenne szükséges, splenectomia elvégzése indokolt. Splenectomia előtt Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae és Neisseria meningitidis ellen a beteget vakcinálni kell. A splenectomia a betegek 60%-ában hatékony kezelési mód. A sebészeti beavatkozásnak azonban még laparoszko-pos beavatkozás esetében is van kockázata, szövődményekre 10%-os gyakorisággal kell számítani, és a későbbiek során, a szépszis okozta mortalitás $0,73/1000$ betegév [10]. Jelentős tényező a várható eredmény szempontjából a splenectomia elvégzésének időpontja. Nehéz döntésről lévén szó, gyakran később kerül rá sor, mint ahogy kívánatos lenne.

Jelentős vérzés vagy vérzésveszély esetén CD20-ellenes monoclonalis antitest, a rituximab (MabThera[®]) adása is megpróbálható.

Ha a splenectomia sem vezet eredményre, vagy végzése ellenjavallt, a harmadik vonalbeli kezelés alkalmazására kerülhet sor, amelyre néhány éve van lehetőség. A thrombopoetinreceptor- (TpoR-) agonista eltrombopagot (Promacta[®], Revolade[®]) és romiplostimot (Nplate[®]) 2008-ban fogadta el az FDA (U.S. Food and Drug Administration). Szelektíven reagálnak a TpoR-ral, ez a JAK-STAT jelátviteli út aktivációja révén a csontvelőben a megakaryocyták fokozott proliferációjához és differenciálódásához vezet, ezen keresztül a thrombocytaszám növekedését eredményezi. A TpoR-agonisták indikációja az első vonalbeli kezelésre és a splenectomiára sem reagáló krónikus ITP [11]. Ritka, de lehetséges késői szövődései közé tartozik a csontvelői fokozott reticulín-

4. táblázat | A krónikus ITP terápiaja

Kezelési szintek	Kezelési mód
Első vonal	Kortikoszteroid, intravénás immunglobulin (IVIg), anti-D immunglobulin
Második vonal	Splenectomia
Harmadik vonal	Thrombopoetinreceptor- (TpoR-) agonista, eltrombopag (Promacta [®] , Revolade [®]), romiplostim (Nplate [®])

képződés, amely reverzibilis [12], és a thrombosis rizikójának fokozódása [13]. A krónikus ITP kezelési lehetőségeit a 4. táblázat foglalja össze.

Alloimmun thrombocytopeniák

Poszttranszfúziós purpura

Ez egy ritka, késői transzfúziós reakció, rendszerint a transzfúziót követően 7–10 nappal lép fel. A betegnek hirtelen súlyos thrombocytopeniája alakul ki (az esetek 80%-ában $<10 \times 10^9/L$). Nyálkahártyát, gastrointesztinális traktust érintő vérzés egyaránt gyakori. Halálhoz ritkán vezet, ez általában intracranialis vérzés következménye. Többször szült nőknél vagy már korábban is transzfundált nőknél gyakrabban fordul elő. Ez az előzetes szenzitivizációval magyarázható. Thrombocytaspecifikus antigénnel, leggyakrabban HPA-1a-val (human platelet antigen) történő alloimmunizáció áll a jelenség hátterében. A diagnózis a thrombocytellenes antitestek kimutatásán alapul. Plazmaferézissel, immunszuppresszív terápiával (kortikoszteroidok, IVIG) kezelhető [14].

Újszülöttkori alloimmun thrombocytopenia

A foetalis thrombocytá felszínén lévő alloantigének (human platelet antigen – HPA) által az anyában termelődő antitestek okozzák [15, 16]. Bár általában nem okoz súlyos problémát, mégis az újszülöttkori morbiditás és mortalitás egyik igen jelentős oka. Az érett újszülöttek intracerebrális vérzésének hátterében ez a leggyakoribb tényező [17]. A vérzések 80%-a még az intrauterin időszakban következik be. A szülést követően az első 96 órában a legnagyobb a vérzés kockázata. Kezelés nélkül a thrombocytopenia 1–2 hét alatt spontán megszűnik.

Súlyos ($<30 \times 10^9/l$), vérzéssel együtt járó thrombocytopeniát azonnal kezelni kell, mégpedig thrombocytatranszfúzió formájában. Emellett intravénás immunoglobulin (IVIG) is adható, ez meghosszabbítja a thrombocyták élettartamát, és lerövidíti a thrombocytopenia időszakát. HPA-kompatibilis készítmény thrombocytáferézissel nyerhető. Amennyiben anyai thrombocytát használunk, csak mosott készítmény adható. A közepes mértékű thrombocytopenia, amely nem jár vérzéssel, IVIG-monoterápiával kezelhető.

Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT)

Az alvadást gátlóként igen kiterjedten alkalmazott heparin legsúlyosabb mellékhatása a HIT (II. típus). Immunmediált folyamatról van szó, amely során a heparin a PF4 (platelet factor 4) thrombocytáfehérjéhez kapcsolódik, és ez a vérlemezkék aktiválódásához, vérrögképződéshez vezet. A thromboticus folyamat következtében a thrombocyták felhasználódnak, másodlagosan thrombocytopenia, vérzés alakul ki.

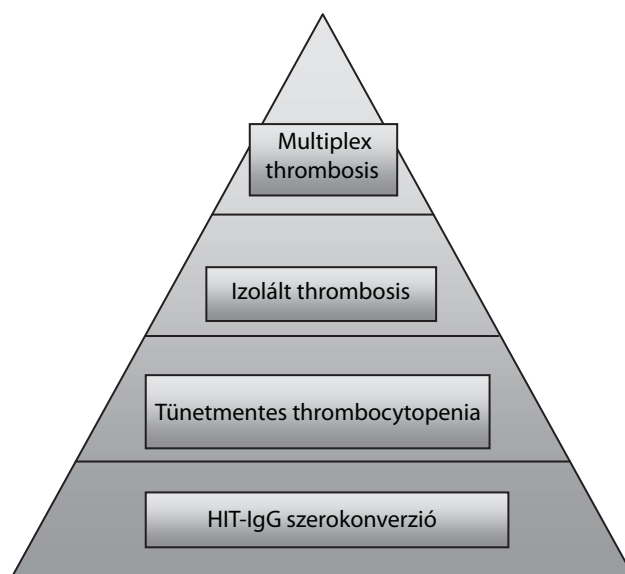
Patomechanizmusa: A heparin-PF4 komplexet a szervezet idegen antigénként ismeri fel, ez antitestválaszt indukál. Az elsősorban IgG típusú antitest a komplexet nemcsak a thrombocytához kapcsolja, hanem mono-

cytákhoz és endothelsejtekhez is, ez jelentős mértékű szövetfaktor-felszabadulást, valamint von Willebrand-faktor és thrombomodulintermelődést eredményez, felerosítve ezzel a thrombosis folyamatát.

Gyakoriság: A nem frakcionált heparin (UFH) alkalmazása esetén gyakrabban számíthatunk HIT kialakulására (1–5%), mint alacsony molekulású heparin (LMWH) használata során ($<1\%$) [18]. Mások szerint 5–10-szer gyakoribb a HIT UFH adása mellett, mint LMWH-kezelés kapcsán [19]. A heparin dózisától is függ a HIT gyakorisága: profilaktikus dózis esetén gyakrabban, míg terápiás dózisú heparinkezelés esetén ritkábban alakul ki HIT. Az intenzív osztályon fekvő betegek között 2% a HIT előfordulása [20]. Közöttük is gyakrabban fordul elő posztoperatív betegeknél. Leggyakoribb szívátültetés kapcsán (11%) és ortopédiai műtétet követően (4,8%) [18].

A heparinellenes antitest jelenléte nem azonos a HIT kialakulásával. Heparinkezelés esetén a szívsebészeti betegek körében 30–70% gyakorisággal, míg ortopéd sebészeti pácienseknél 15–30%-ban mutatható ki anti-PF4/heparin antitest [21, 22]. Az antitesttel rendelkező betegeknél csak kis hányadában (5–30%) alakul ki HIT [22] (1. ábra).

A HIT kialakulásának kezdete: HIT esetén a thrombocytopenia a kezelés 5–10. napján alakul ki. Ennek magyarázata, hogy az antitestek képződéséhez idő szükséges. 24 órán belül is kialakulhat („rapid onset”), ebben az esetben a korábbi heparinexponáció során keletkezett antitestek indítják el a folyamatot. Ilyenkor a heparin adását követően hidegrázás, láz, az injekció beadásának helyén bőrreakció, vagy akár a tüdőembólia tünetei is felléphetnek a hirtelen bekövetkező thrombocytáaktiváció következtében [23]. Ritkán, de előfordul, hogy a HIT a heparinkezelés befejezését követően alakul ki („delayed onset”). Ilyenkor a nagy mennyiségben jelen



1. ábra | A HIT „jéghegymodellje”

lévő antitestek heparin jelenléte nélkül is elindítják a thrombocytaktivációt. Ennek klinikai jelentősége elsősorban a sebészeti beavatkozást követően a kórházból korán elbocsátott betegek esetében van [23].

Thrombocytaszám-csökkenés: A thrombocytaszám általában $40-80 \times 10^9/L$ közötti értékre csökken, az esetek mintegy 5–10%-ában fordul csak elő $20 \times 10^9/L$ alatti érték, ilyenkor más kórfolyamat szerepére is gondolnunk kell. A thrombocytaszám-csökkenésnél azonban nem elsősorban az abszolút érték a fontos, bár kétségtelenül általában $150 \times 10^9/L$ alatti a vérlemezkék száma. A HIT-re az jellemző, hogy a thrombocytaszám a kiindulási érték több mint 50%-ával csökken [23]. Különösen fontos ezért a thrombocytaszám dinamikájának vizsgálata, illetve olyan körülmények mérlegelése, amelyek egyébként thrombocytosist okoznak (például a gastrointestinális vérzések kezdetben thrombocytosissal járnak).

Thrombosis kialakulása: A HIT diagnózisakor a betegek 50%-ának van thrombosisa [24]. A leggyakoribb thromboticus manifesztáció a mélyvénás thrombosis és a tüdőembólia, de előfordul akut szívinfarktus, alsó végtagi artériás elzáródás vagy bőrnekrozis is. A vénás thromboemboliás események 4–10%-kal gyakrabban fordulnak elő, mint az artériás thrombosisok [25]. A thrombosis kialakulása az esetek 40%-ában megelőzi a thrombocytopenia kialakulását, ezért a heparinnal kezelt betegeknel normális thrombocytaszám esetén is gondolnunk kell HIT-re [26].

Egyéb klinikai manifesztációk: Klinikailag jelentős vérzés ritkán fordul elő, még akkor is, ha a thrombocytaszám $20 \times 10^9/L$ körüli értéken van. Bőrjelenségek a betegek 10–20%-ánál alakulnak ki erythemás csomók, plakkok vagy nekrozis formájában [27].

A HIT valószínűségi pontrendszere: A HIT diagnózisának felállítása sokszor nem könnyű feladat. A thrombo-

cytopeniának nagyon sok egyéb oka is lehet. Ha nem ismerjük fel, és a heparint tovább adagoljuk, halálos kimenetele lehet, ugyanakkor, ha feleslegesen sokszor mondjuk ki a diagnózist, annak súlyos következményei (vérzéses szövődmények, intenzív monitorizálás) lehetnek, és komoly gazdasági vonzata is van [28].

A diagnózis felállításában segít egy klinikai pontrendszer: a „4T” valószínűségi teszt (5. táblázat). Ez a skála magába foglalja a thrombocytopenia kialakulásának idejét és mértékét, a thrombocytopenia egyéb okainak valószínűségét és thrombosis jelenlétét [29]. Az alacsony 4T-pont (0–3) kis valószínűséget jelent, a magas pontérték (6–8) nagy valószínűsége utal. Az alacsony pontértéknek igen erős a negatív prediktív értéke, és elégségesnek tekinthető a HIT kizárásához [30]. Ugyanakkor a közepes vagy magas pontszám és a HIT jelenléte közötti összefüggés nem ennyire egyértelmű [30].

A HIT kimutatásának laboratóriumi módszerei: Többféle módszer áll rendelkezésre, az arany standard a szerotoninfelszabadulás-teszt (SRA), amely funkcionális esszé, 90%-os szenzitivitás és 100%-os specificitás jellemzi [31]. A legtöbb laboratórium számára ugyanakkor az SRA nem hozzáférhető, leginkább a kutatásban használatos. A gyakorlatban legelterjedtebb a heparin indukálta thrombocytáaggregáció-teszt (HIPA), amely szintén funkcionális módszer magas specificitással, bár alacsonyabb szenzitivitással, mint az SRA [32].

A HIT diagnózis: A HIT elsősorban klinikai diagnózis, amelyet alátámasztanak a laboratóriumi eredmények. A laboratóriumi vizsgálatoknak azokban az esetekben van nagy jelentőségük, amikor a klinikai adatok gondos mérlegelését követően is bizonytalan a diagnózis. Amennyiben a laborvizsgálatok csak késve adnak ered-

5. táblázat | A HIT valószínűségi pontrendszere: a 4T

Kategória	2 pont	1 pont	0 pont
Thrombocytopenia	$\geq 50\%$ csökkenés vagy thrombocytanadír $> 20 \times 10^9/l$	30–50%-os csökkenés, vagy thrombocytanadír $10-19 \times 10^9/l$	$\leq 30\%$ -os csökkenés, vagy thrombocytanadír $< 10 \times 10^9/l$
„Timing” = a thrombocytaszám-csökkenés dinamikája	5–10 nap alatt alakul ki, vagy ismételt alkalmazáskor ≤ 1 nap alatt	≥ 10 nap alatt alakul ki vagy ismételt alkalmazáskor < 1 nap alatt	< 4 nap alatt alakult ki, nem volt megelőzően heparin
Thrombosis jelenléte	Igazolt thrombosis, vagy bőrnekrozis heparinbolus után akut szisztémás reakció	Progresszív, rekuráló thrombosis, erythemás bőrreakció	Nincs
Thrombocytopenia egyéb oka	Nincs egyéb, nyilvánvaló ok	Lehetséges más ok	Egyértelmű más ok fennállása

Értékelés:

Valószínűség	Pontszám	Értékelés
Magas	6–8 pont	HIT valószínű
Közepes	4–5	HIT lehetséges
Alacsony	≤ 3	HIT nem valószínű

ményt, a beteget HIT-ben szenvedőnek kell tekinteni, és a heparinkezelést azonnal fel kell függeszteni.

A HIT kezelése: A HIT diagnózisának kimondása egyet jelent a heparinterápia azonnali felfüggesztésével. Ez vonatkozik a centrális kanülök heparinfeltöltésére is. Ugyanilyen fontos az azonnal megkezdett nem heparinnal végzett alvadásgátló kezelés. Ennek azért is van nagy jelentősége, mert a heparin felfüggesztését követően az ismételt kialakuló thrombosis 30 napos kumulatív kockázata 50% [33]. Erre a célra a kumarinszármazékok nem alkalmasak, mivel hatásuk lassan alakul ki, valamint azért sem, mert a K-vitamin-antagonisták bevezetésekor a protein C-deficientia gyors kialakulása a kumarinnekrozis veszélyével jár, tovább súlyosbítva a HIT okozta thromboticus folyamatot.

A HIT kezelésére ma a direkt trombingátló argatroban és lepirudin, valamint az indirekt FXa-gátló danaparoid használatos. Mindegyik parenteralisan alkalmazható, kezdeti bolust követő folyamatos infúzióban. A direkt trombingátlók hatékonyságának ellenőrzése és a megfelelő dózis titrálása az aPTI alapján történik. A FXa-gátlók dózisának meghatározása az anti-FXa-mérésen alapul. A gyakorlatban a parenteralis alkalmazás, a folyamatos infúziós kezelés, a gyakori ellenőrzés és dózismódosítás nehézkes és sok hiba forrása. A parenteralis alkalmazás jelentősen meghosszabbítja a kórházi tartózkodást, ami komoly költségnövelő tényező. További hátrányt jelent, hogy ezen gyógyszerek alkalmazása esetén a major vérzések gyakorisága 10–20% [34]. Az újabb vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a súlyos HIT során kialakuló felhasználódásos coagulopathia miatt az aPTI alapján beállított DTI-kezelés nem biztos, hogy optimális [35].

Bár egyelőre a HIT megelőzésére és kezelésére csak az előbb említett gyógyszerek vannak törzskönyvezve, az új, szájon keresztül is hatékony nem heparin alvadásgátlók alkalmazása reményt keltő. A dabigatran, apixaban és rivaroxaban nem lép interakcióba a PF4-gyel, HIT-pozitív szérumban jelenlétében nem okoz thrombocytággregációt vagy PF4-fel szabadulást [36]. A fondaparinux (szubkután adandó szintetikus FXa-gátló) HIT-ben történt „off-label” alkalmazásáról már jelentek meg közlemények. *Warkentin* szerint 52, akut HIT-ben szenvedő betegnek adva egyiken sem alakult ki újabb thromboticus esemény [37]. Mivel a törzskönyvezett gyógyszerek „off-label” alkalmazása megengedett, számíthatunk arra, hogy a rivaroxaban és a dabigatran alkalmazásával kapcsolatos vizsgálatok eredményei is hamarosan közlésre kerülnek. Mindazonáltal problémát okozhat, hogy ezeknek a gyógyszereknek a hatását laboratóriumi vizsgálattal nem tudjuk kontrollálni, és ez, tekintve a HIT-ben zajló súlyos thromboticus folyamatok miatt szükséges erélyes alvadásgátlást, a vérzés veszélyét fokozhatja [38].

A HIT megelőzésében egy új molekulának is szerepe lehet: a nem frakcionált heparin deszulfatálása révén nyert 2-O, 3-O deszulfatált heparin (ODSH) nem ren-

delkezik antikoaguláns hatással, azonban heparin jelenlétében gátolja a PF4/heparin komplex képződést, és a PF4/heparin antitestek által okozott thrombocytáaktivációt [36]. Heparinnal együtt adva megelőzheti a HIT kialakulását.

A kumarinszármazékokra történő átállás csak a HIT akut szakaszának elmúltával, normalizálódott thrombocytaszám mellett javasolt. Hangsúlyt kell helyezni a kis kezdő dózissra és a parenteralis alvadásgátlóval történő átfedő adagolásra, amíg az INR nem éri el a terápiás tartományt. Az argatrobanról történő átállást nehezíti, hogy ez a gyógyszer maga is befolyásolja az INR-t.

Thrombocytatranszfúzió ellenjavallt, mivel a thromboticus folyamat súlyosbodását eredményezi.

Rendkívül fontos, hogy a habituális vetélések során igazolt thrombosiskészség-fokozódás miatt alkalmazott LMWH-kezelés ideje alatt rendszeres ellenőrizni kell a thrombocytaszámot. Szerencse, hogy terheseken ritkán alakul ki HIT, bár az észlelt thrombocytopenia differenciáldiagnózisa szofisztikált tevékenységet igényel.

Különösen összetett feladat a tartós vesepótló, hemodializált betegeken kialakuló HIT felismerése és ellátása.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

A thromboticus microangiopathiák közé tartozik a TTP. Szintén a thrombocyták aktivációja, thrombosis kialakulása során bekövetkező thrombocytafelhasználódás okozza a thrombocytopeniát.

A betegség patomechanizmusa: A betegség hátterében a von Willebrand-faktort (vWF) hasító fehérje (vWF cleaving protease) deficientiája áll [39]. Ennek következtében az endothel felszínéhez kötődő vWF hasítása nem megy végbe, és ezekhez a nagyon nagy (ultra-large) vWF-molekulákhoz thrombocyták horgonyozódnak. A thrombocytággregáció a thrombocyták aktiválódását, thrombosis kialakulását eredményezi. A vWF cleaving protease nem más, mint a metalloproteázok családjába tartozó ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats) egyik tagja, az ADAMTS13. Az ADAMTS13-deficientia szerzett és örökletes formája ismert. Míg előbbi az ADAMTS13 ellen irányuló autoantitest működésének következménye [40], a második esetben az enzimet kódoló gén mutációja felelős a hiányzó aktivitásért [41].

Másodlagos elváltozásként megjelenő thromboticus microangiopathiákat is ismerünk: daganatos betegségek, SLE, terhesség, HIV-fertőzés, csontvelő-transzplantáció, bizonyos gyógyszerek kapcsán is kialakulhat. Fontos a háttérben álló alapbetegség felismerése, mert ilyenkor a kezelés elsődlegesen erre irányul.

A betegség elsősorban fiatal felnőttkorban fordul elő, a női nemet tízszer gyakrabban érinti.

Klinikai diagnózis: Mivel a betegség kezelés nélküli mortalitása 90%, amelyet a megfelelő terápia 10–20%-ra módosít, rendkívül fontos a gyors diagnózis, és az ennek megfelelően gyorsan megkezdett kezelés. A diagnózis felállításában a klinikai képre kell hagyatkoznunk, leg-

alábbis abban a tekintetben, hogy eldöntsük, a TTP fennállásának gyanúja nagyobb vagy a szükséges plazmaferézis alkalmazásának kockázata. Az ADAMTS13-deficiencia igazolása a későbbiekben alátámaszthatja a diagnózist, de nem elég specifikus, sem szenzitív ahhoz, hogy erre alapozzuk a plazmaferézis megkezdésének szükségességét [42].

Más okkal nem magyarázható microangiopathiás haemolyticus anaemia és thrombocytopenia együttes fennállása alapozza meg a TTP gyanúját. Láz, idegrendszeri tünetek, veseelégtelenség, haemolyticus anaemia, thrombocytopenia jelenléte alkotja a jellegzetes „pentád”-ot. A perifériás kenetben fragmentocytákat látunk. Szeretnénk hangsúlyozni, hogy a folyamat kezdetén gyakran nincs mind az öt eltérés jelen, de létfontosságú a minél előbb történő felismerés.

Laboratóriumi eltérések: A haemolyticus anaemia és a thrombocytopenia mellett jellegzetes az emelkedett LDH-szint, magas indirekt szérumbilirubin-szint, a negatív direkt Coombs-teszt, csökkent GFR. A csontvelőben normális vagy fokozott a megakaryocytaszám, a perifériás kenetben a diagnosztikus fragmentocyták jelenléte. A koagulációs tesztek (trombinidő, protrombinidő, aPTT), az antitrombinszint nem mutat eltérést (6. táblázat).

Kezelés: A standard kezelés plazmaferézis (PEX) és glükokortikoidkezelés együttes alkalmazása. Ez a kezelés a betegek többségében remisszió kialakulásához vezet [43]. A plazmaferézist a TTP megalapozott gyanúja esetén azonnal el kell kezdeni, és a klinikai remisszióig kell folytatni. A plazmaferézist mindig plazmakészítmény adása követi. A kezelést rituximabbal (monoclonalis anti-CD20-antitest) kiegészítve csökken a remisszió kialakulásához szükséges idő, ritkábbá válnak a relapsusok [44]. Mivel a PEX-szel és hagyományos immunszuppresszióval kezelt betegek többsége sohasem relabál, van, aki a rituximab adását csak a hagyományos kezeléssel szemben refrakter betegek esetében, illetve relapsus kezelésében ajánlja [43].

A hagyományos vélekedés sokáig az volt, hogy thrombocytatranszfúzió adása tilos microangiopathiás thrombocytopeniák esetén. *Swisher és mtsai* szerint azonban ez nem biztos, hogy valóban komoly veszélyt jelent. Még a diagnózis felállítása előtt került sor thrombocytá adására súlyos ADAMTS13-hiányos betegek 61%-ában, és közleményük szerint egy vagy több thrombocytatranszfúzió adása nem járt nagyobb halálozással, és a neurológiai szövődmények sem voltak gyakoribbak. Ezért súlyos thrombocytopenia vagy vérzés esetén szükség lehet thrombocytatranszfúzió adására [43, 45].

Igen nagy a jelentősége a betegek gondozásának, követésének, a relapsus időben történő felismerése szempontjából. Ismert, hogy a terhesség komoly kockázati tényezőt jelent a relapsust illetően, a praenatalis gondozás fontos részét képezi a thrombocytaszám gondos követése [46].

6. táblázat | Laboratóriumi eltérések TTP-ben

Paraméter	Eltérés
Haemolyticus anaemia	100%
Thrombocytopenia	100%
Perifériás kenet: fragmentocyták	100%
Direkt Coombs-teszt	Negatív
LDH	Emelkedett
Indirekt bilirubinszint	Emelkedett
PI, TI, aPTI, AT	Normális
GFR	Csökkent
Csontvelőben megakaryocyták száma	Normális/emelkedett

Hazai körülmények között pozitív tapasztalatokról számolhatunk be a PEX alkalmazásával kapcsolatban. A TTP differenciáldiagnosztikájában az ADAMTS13 meghatározása segíti különösen a relabáló esetek hatékony gyógykezelését.

HELLP-szindróma

A HELLP-szindróma világszerte az anyai és magzati halálozás egyik leggyakoribb oka. A HELLP mozaikszó: a szindróma jellegzetességeinek (haemolysis, emelkedett májenzimek, magas LDH és thrombocytopenia) angol elnevezése kezdőbetűiből áll.

A HELLP terhesség során alakul ki, oka ismeretlen. Néhány tényezőt ismerünk, amely fokozza a HELLP kialakulásának kockázatát. Ezek közé tartozik a magasabb anyai életkor, a megelőző terhesség során kialakult HELLP, gyakoribb multiparáción, és praeclampsia, terhesség indukálta hypertonia esetén.

Ezer terhesség közül 2–6 esetben fordul elő, de súlyos praeclampsia, eclampsia esetén gyakorisága 4–12% is lehet. Rendszerint a 37. terhességi hét körül alakul ki, de a szülést követő héten is bekövetkezhet.

Tünetei közé tartozik a fáradékonyság, hányinger, hányás, fejfájás, látászavar, folyadékretenció, felhási fájdalom, ritkán epilepsziás roham is előfordul.

Nagyon fontos a korai felismerés és beavatkozás, hogy kivédjük az anyai és magzati mortalitást, morbiditást. A teendő a szülés azonnali megindítása vagy császármetszés elvégzése. Ha a magzat még nem elég érett, kortikoszteroid adása szükséges. Mivel a differenciáldiagnózis nem könnyű a TTP és HELLP-szindróma között, rendszerint plazmaferézis alkalmazása is szükséges. Gyakori a HELLP ismétlődése az újabb terhességek során, körülbelül 25%.

Mivel a komplementrendszer az egyik legfontosabb mediátora a HELLP során végbemenő kórfolyamatoknak, történtek próbálkozások a C5 komplementfaktort gátló monoclonalis antitest, az eculizumab terápiás felhasználásával is [47].

Hazai tapasztalatok a megfelelő indikációval és kellő ideig alkalmazott PEX-kezelések jó eredményéről számolnak be [48].

DIC

A disszeminált intravasculáris koaguláció igen súlyos, sokszervi működési elégtelenséget, életet fenyegető állapotot előidéző véralvadási zavar. Mindig másodlagosan alakul ki. A háttérben álló tényező lehet infekció, gyulladás, tumor. Társulhat szülészeti eseményhez, traumához, égéshez, kiterjedt szövetszéteséshez. Kialakulhat műtétet, inkompatibilis vértranszfúziót követően. Leggyakrabban intenzív osztályon találkozunk vele, szepszis kapcsán: egyes közlések szerint súlyos szepszis esetén 40%-ban társult DIC a folyamathoz [49]. Az endothel károsodása, a prokoagulánsok és endogén antikoagulánsok megváltozott vérszintje, a fibrinolízis eltérései, valamint az excesszív trombinképződés egyaránt megfigyelhető.

Klinikailag a thromboticus események kialakulása, majd a prokoaguláns anyagok felhasználásának következményeképpen vérzés jellemzi. A két folyamat sokszor időben átfedő módon jelentkeznek.

A jelenségre a thrombocytopenia mellett az aPTI és a protrombinidő megnyúlása hívja fel a figyelmet. Szintén jellemző laboratóriumi eltérés az emelkedett d-dimer-érték, valamint a csökkent antitrombin- és fibrinogénszint. A thrombocytaszám rendszerint nem kisebb, mint 50 G/l [50] (7. táblázat).

A DIC terápiájában elsődleges az alapbetegség kezelése. Amennyiben a thrombosis urálja a klinikai képet, heparin adása javasolt. Ha ehhez vérzésveszély is társul, nem frakcionált heparint választunk a rövidebb hatástartam miatt. Ha a vérzés dominál, friss fagyasztott plazma vagy faktorkészítmény adása jön szóba. Szepszis és DIC társulása esetén humán rekombináns aktivált protein C-készítmény adható. Thrombocytá adására csak manifest vérzés és súlyos thrombocytopenia esetén kerülhet sor [51].

A DIC laboratóriumi követése rendkívül fontos. Véleményünk szerint a legszorosabb együttműködést igényli a laboratóriumi szakember és a klinikus között. A gyorsan rendelkezésre álló és jól értelmezett laboratóriumi vizsgálatok a beteg életét menthetik meg. A terápia sarkalatos kérdése, hogy kapjon-e a beteg alvadást gátló kezelést, s ha igen, mennyi ideig alkalmazzuk azt. Szinte minden eset egyedi elbírálást igényel. Az ez irányú ter-

piás ajánlások az adott helyzetben nem mindig adnak iránymutatást. Magunk azt a nézetet valljuk, hogy a haemostaseológiai laboratórium helye a betegágyhoz a lehető legközelebb legyen, és a diagnosztikus tevékenységet végzők klinikai képzettsége igen fontos.

Szisztémás autoimmun betegségek

A szisztémás autoimmun betegségekre jellemző cytopenia jelenléte. A cytopenia általában összefügg a betegség aktivitásával. Leggyakrabban szisztémás lupus erythematoses mellett találkozhatunk thrombocytopeniával, de szintén jellegzetes az enyhén csökkent thrombocytaszám antifoszfolipidszindróma esetében is. Az utóbbi azért is hangsúlyozandó, mert ebben az esetben a beteg thrombosisra hajlamos, éppen ellentétesen azzal a tendenciával, amit thrombocytopenia mellett várnánk. Ezért alvadást gátló vagy/és aggregációgátló kezelés antifoszfolipidszindróma esetén akkor is szükséges, ha thrombocytopeniát észlelünk. Itt is fontosnak tartjuk annak hangsúlyozását, hogy az APS a lehető legsúlyosabb thromboticus szövődmények gyakori kiváltója lehet.

Thrombocyták szekvesztrálódása a lépben

A lép normális funkciói közé tartozik az előregedett, kóros vörsejtek keringésből történő eltávolítása. Amennyiben ez a folyamat felgyorsul, és az ép, jól működő sejtek is áldozatul esnek a lép fokozott szekvesztráló tevékenységének, hyperspleniáról beszélünk. Ehhez nem szükséges a lép megnagyobbodása, bár splenomegalia esetén kétségtelenül gyakrabban találkozunk hyperspleniával. Ez kialakulhat májmegnagyobbodás (leggyakrabban cirrhosis), illetve lymphoproliferatív betegségek kapcsán, de tuberculosis, malária, rheumatoid arthritis esetén is kialakulhat.

Jellemző a cytopenia, amely mindhárom sejtvonalat érintheti, így thrombocytopenia is előfordul. A csontvelőben a megakaryopoesis normális vagy fokozott.

A primer kórkép esetében a splenectomia jelenti a megoldást, de ezt a kezelési módot választjuk akkor is, ha szekunder folyamat esetén a tumortömeg jelentős részét a léppel együtt eltávolíthatjuk. A műtét előtt szükséges a Pneumococcus, Meningococcus és Haemophilus influenzae elleni vakcináció.

Gyógyszer indukálta thrombocytopeniák

Legtöbbször immunmechanizmus következtében alakul ki a csökkent vérlemezkeszám (gyógyszer indukálta immunthrombocytopenia, DITP). A gyógyszer ellen termelődő antitest elősegíti a vérlemezkek pusztulását vagy aktiválódásukat idézi elő és felhasználódnak, mint a heparin esetében. Képződhet antitest a megakaryocyták ellen is. Előfordul, hogy a gyógyszer hapténként szerepel (penicillin). A fibanokat (tirofiban és eptifibatid) egyre kiterjedtebben alkalmazzák percutan angioplastica során. Ezek a vegyületek a thrombocyták GPIIb-IIIa receptorához kötődnek, és a vérrögképződést – mint a fibrinogén kötődés kompetitív antagonistája – gátolja.

7. táblázat | Az akut DIC laboratóriumi diagnózisa

Paraméter	Érték
Thrombocytaszám	Alacsony
aPTI	Megnyúlt
Protrombinidő	Megnyúlt
Trombinidő	Megnyúlt
Fibrinogén	Csökkent
AT	Csökkent
Fibrindegradációs termékek	Emelkedett
D-dimer	Emelkedett

8. táblázat | Gyógyszer indukálta thrombocytopeniák

Immunmediált thrombocytopeniát okoznak	Nem immunmediált thrombocytopeniát okoznak
GP IIb/IIIa gátlók: tirofiban, eptifibatid, abciximab	Citosztatikumok
NSAID-ok: ibuprofen, naproxen	Bortezomib
Rituximab	Tiazid diuretikumok
Antiaritmiás szerek: digoxin, amiodaron	Bleomycin, cyclosporin A (TTP-t okoznak)
Antimikrobás szerek: penicillin, vancomycin, szulfonamid, rifampicin	
Antikonvulzív szerek: carbamazepin, fenitoin, valproátsav	
Heparin	

A gyógyszer ellen természetesen jelen lévő vagy a korábbi alkalmazás során képződött antitestek órák alatt igen súlyos vérzést okozó thrombocytopeniát okozhatnak. Egy további mechanizmus a humán egérkiméra F_{ab} fragment ellenes monoclonalis antitest, az abciximab, amely GPIIIa-receptor-specifikus, és megakadályozza a fibrinogén kapcsolódását a thrombocytá receptorához. Koszorúér-angioplastica kapcsán használatos, első alkalmazás esetén 2%-os, ismételt felhasználás során 12%-os gyakorisággal idéz elő thrombocytopeniát [52]. Az anti-CD20 monoclonalis antitest, a lymphoproliferatív kórképek kezelésében használatos rituximab szintén hasonló módon idéz elő thrombocytopeniát (8. táblázat).

Bár az incidencia alacsony, komoly klinikai jelentősége lehet, mivel csak a gyógyszereszedés felfüggesztése révén gyógyítható. Több mint száz gyógyszer rendelkezik ilyen hatással, de klinikai jelentősége már kevesebbnek van. Ezek közé tartozik a digoxin, az amiodaron, a vancomycin, a szulfonamid, kinin, kinidin és a carbamazepin. Egyes gyógynövények, de még élelmiszerek és italok is okozhatnak thrombocytopeniát [53]. Saját tapasztalatum is alátámasztja, hogy amióta a korszerű antiaritmia szerek háttérbe szorították a kinidint, csökkent a gyógyszer indukálta thrombocytopeniák száma.

Jellegzetessége, hogy 5–10 nappal a gyógyszereszedés megkezdése vagy ismételt expozíció esetén órák múlva alakul ki. A thrombocytaszám rendszerint 20 G/l alatt van, és gyakran vérzés jelentkezik.

Sokszor nehéz igazolni a DITP-t és elkülöníteni a thrombocytopeniák más okaitól. Segítségünkre lehet a jellegzetesen gyors kialakulás, a thrombocytopenia súlyossága, a klinikai tünetek jelenléte. Ilyenkor a gyanúba vehető gyógyszer szedését azonnal fel kell függeszteni. *In vitro* vizsgálattal igazolható gyógyszerdependens thrombocytáellenes antitest jelenléte [54]. További bizonyítékot jelenthet az ismételt gyógyszer-expozíció mellett újra kialakuló thrombocytopenia, de ez a módszer veszélyes volta miatt nem ajánlható.

A gyógyszer abbahagyását követően a thrombocytaszám rendszerint 1–2 napon belül emelkedni kezd. Intravénás immunglobulin, kortikoszteroid rövid ideig történő adása hasznos lehet. Az antitestek még évekig jelen lehetnek a keringésben, ezért ismételt gyógyszer-expozíció nem tanácsos.

Kóros csontvelői működés okozta thrombocytopeniák

A csontvelői haemopoeticus őssejtből különböző citokin hatására alakulnak ki a megakaryocyták (megakaryopoesis), a megakaryocyták érési folyamata során képződnek a thrombocyták (thrombopoesis). A legfontosabb faktor ebben az érési folyamatban a thrombopoetin (TPO), amely egy sejtfelszíni receptorhoz kapcsolódva indítja el a jelátviteli folyamatot, számos jelátviteli út felhasználásával fejtve ki hatását. A humán thrombopoetint először a magyar Kelemen Endre írta le, közleménye 1958-ban, az *Acta Haematologica (Basel)* című folyóiratban jelent meg. A közlemény valódi jelentőségét Kelemen professzor úr halálakor a *Lancet*-ben megjelent értékelő írás hangsúlyozta [55].

A csontvelő működési zavara következtében kialakuló thrombocytopenia lehet primer hematológiai betegség, a vérképzéshez szükséges vitaminok (B₁₂, folsav) hiánya vagy különféle vírusfertőzések következménye (1. táblázat).

Idetartozik a gyógyszer indukálta thrombocytopeniák nem immunmediált csoportja is. Elsősorban a citosztatikumok idéznek elő ilyen hatást, de a proteoszómagátló, malignus hematológiai betegségek kezelésében használatos bortezomib is thrombocytopeniát okoz, azáltal, hogy megakadályozza a megakaryocytákból történő thrombocytáfelszabadulást. Ismert a tiazid diuretikumok thrombocytopeniát okozó hatása is. Ezen gyógyszerek rendszerint dóziszfüggő módon befolyásolják a vérlemezkeszámot. A bleomycin és a cyclosporin A microangiopathiás thrombocytopeniát okoz (8. táblázat).

Toxikus ágensek szintén gátolják a csontvelőműködést. Magyarországon elsősorban az alkohol ilyen jellegű hatásával kell számolni. A hematológiai szakrendeléseken a thrombocytopenia miatt kért konzíliumokra igen nagy arányban alkohol okozta probléma miatt kerül sor, ennek komoly népegészségügyi vonatkozása van.

A csontvelő tumoros infiltrációja következtében ugyancsak gátolt a megakaryopoesis.

Súlyos aplasticus anaemia

A csontvelő működési elégtelensége következtében általában több sejtvonalra terjedő cytopenia alakul ki. A legtöbb esetben immunológiai mechanizmus okozza a csontvelő-elégtelenség kialakulását: a haemopoeticus őssejtek citotoxikus T-sejtek támadása következtében elpusztulnak. Az igen súlyos betegség korábban egy-két év alatt halálhoz vezetett, ma a HLA-identikus donor őssejttel végzett transzplantáció, illetve az immunszuppresszív terápia (leggyakrabban antithymocytá globulin és

cyclosporin A együttes alkalmazásával) jelentősen javította az életkilátásokat.

A csontvelői képre és a perifériás vérkenetre is a pancytopenia jellemző, dysplasticus vonásokat nem látunk [56, 57].

Myelodysplasiás szindróma (MDS)

Az MDS clonalis őssejtbetegség. Általában itt sem izolált thrombocytopeniáról van szó, bár előfordulhat. A perifériás kenetben és a csontvelőben is jellegzetes „dysplasiás” eltéréseket találunk: a fehérvérsejtek pseudo-Pelger-Huet-féle anomáliáját (két lebenyből álló magvú szegmentek) vagy épp ellenkezőleg: hiperszegmentált magvú granulocytákat, a neutrofil sejtek hipogranulációját, a vörösvértestek basophil punctatióját, ovalomacrocytosist, óriás, hipogranulált thrombocytákat vagy megakaryocytatfragmentumok jelenlétét.

A csontvelő fokozott cellularitású lehet, az ineffektív haematopoiesis következtében az érett sejtalakok száma csökkent.

Ritkán előfordulhat, hogy MDS esetében emelkedett thrombocytaszámot találunk. Ehhez jellegzetes genetikai eltérés, az 5. kromoszóma hosszú karjának deléciója társul (5q-szindróma).

Az MDS előfordulhat primer betegségként, de kialakulhat kemoterápiát, sugárterápiát követően is. A kórkép valójában heterogén betegségcsoport, osztályozása és súlyosságának, prognózisának megítélése az érintett sejt vonalak száma, a csontvelői blastsejtek aránya, a kimutatható genetikai eltérések alapján történik. Legsúlyosabb formája valójában akut myeloid leukaemia fennállását jelenti.

A thrombocytopeniák laboratóriumi vizsgálata

A pseudothrombocytopenia kizárását követően a teljes vérkép vizsgálata következik. Megállapíthatjuk, hogy izolált thrombocytopeniáról van-e szó (például ITP, gyógyszer indukálta immunthrombocytopenia) vagy a fehérvérsejt- és vörösvérsejt-képződés is kóros (malignus hematológiai kórképek, szisztémás autoimmun betegségek).

A perifériás kenet vizsgálata során MDS-re jellemző dysplasiás eltéréseket, konzumpciós thrombocytopeniára jellemző fragmentocytákat észlelhetünk.

A megnyúlt aPTI lupus antikoaguláns jelenlétére vagy von Willebrand-betegségre hívhatja fel a figyelmet.

A thrombocytafunkciós vizsgálatok is hasznosak lehetnek (thrombocytataggregáció, PFA-100 globális thrombocytafunkció-analizátor). ITP-re jellemző, hogy viszonylag alacsony thrombocytaszám mellett is jó a funkció, DIC, malignus hematológiai betegség esetén enyhe számbeli csökkenés mellett is funkcionális zavar mutatkozik. A thrombocytafunkció vizsgálatára az Ivy szerint végzett vérzésidő értékes módszer lehet, amennyiben megfelelően standard módon végzik [58].

A fibrinogénszint, fibrindegradációs termékek, anti-trombin mennyisége, protrombinidő a DIC differenciáldiagnózist segíti.

A csontvelővizsgálat egyrészt segíti a csökkent megakaryopoiesis és a perifériás degradáció miatt kompenzatorikusan fokozott thrombopoiesis közötti differenciálásban, másrészt hematológiai betegség fennállását igazolhatja.

A májfunkciós eltérések hypersplenia fennállására utalhatnak.

Következtetések

A thrombocytopenia okának gyors tisztázása sok esetben életmentő lehet. A diagnosztikus megközelítés során az első lépés a beteg kórtörténetének és az általa szedett gyógyszereknek a megismerése, a fizikális vizsgálat és a perifériás vérkenet elemzése.

A két leggyakoribb ok az ITP és a gyógyszer indukálta thrombocytopenia. A terhesség alatt az úgynevezett gestációs thrombocytopeniával találkozunk leggyakrabban.

A kórházban lévő, illetve intenzív osztályon kezelt betegek esetében sokszor nehéz a differenciáldiagnózis. Figyelembe kell venni a thrombocytopenia mértékét, kialakulásának dinamikáját, a vérkép többi paraméterét, a klinikai tüneteket, vérzés mellett thrombosis egyidejű jelenlétét, infekció fennállását. Fontos, hogy az azonnali beavatkozást igénylő okok fennállása tekintetében gyorsan döntsünk: elsősorban a felhasználódásos thrombocytopeniák gyors felismerésének van nagy jelentősége. HIT gyanúja esetén a heparint azonnal le kell állítani, helyette direkt trombingátló vagy X-faktor-gátló adását kell kezdeni. Ha TTP-re van gyanúnk, a plazmaferézis azonnali megkezdésével nem szabad késlekednünk.

HELLP-szindróma esetén a terhesség azonnali befejezése a választandó. Az akut DIC fennállásának lehetősége esetén a beteg további sorsa szempontjából szintén meghatározó a gyors differenciáldiagnosztika, a kiváltó ok tisztázása.

A józan mérlegelés, a klinikai tünetek gondos megfigyelése és számbavétele, a szükséges és elégséges laboratóriumi vizsgálatok időben történő, de nem feleslegesen gyakori alkalmazása segíthet bennünket a helyes terápiás döntések meghozatalában.

Irodalom

- [1] *Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., et al.*: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009, 113(11), 2386–2393.
- [2] *Stasi, R., Amadori, S., Osborn, J., et al.*: Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.*, 2006, 3(3), e24.
- [3] *Mant, M. J., Doery, J. C., Gauldie, J., et al.*: Pseudothrombocytopenia due to platelet aggregation and degranulation in blood collected in EDTA. *Scand. J. Haematol.*, 1975, 15(3), 161–170.
- [4] *Veneri, D., Franchini, M., Randon, F., et al.*: Thrombocytopenias: a clinical point of view. *Blood Transfus.*, 2009, 7(2), 75–85.

- [5] *Gernsheimer, T.*: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*, 2009, *14*(1), 12–21.
- [6] *McMillan, R., Wang, L., Tomer, A., et al.*: Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet auto-antibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*, 2004, *103*(4), 1364–1369.
- [7] *Littman, D. R., Rudensky, A. Y.*: Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*, 2010, *140*(6), 845–858.
- [8] *Semple, J. W., Provan, D., Garvey, M. B., et al.*: Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2010, *17*(6), 590–595.
- [9] *Thota, S., Kistangari, G., Davy, H., et al.*: Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2012, *79*(9), 641–650.
- [10] *Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., et al.*: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*, 2004, *104*(9), 2623–2634.
- [11] *Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., et al.*: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011, *117*(16), 4190–4207.
- [12] *Keating, G. M.*: Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*, 2012, *72*(3), 415–435.
- [13] *Catalá-López, F., Corrales, I., Martín-Serrano, G.*: Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Clin. (Barc.)*, 2012, *139*(10), 421–429.
- [14] *Heddle, N. M., Soutar, R. L., O'Hoski, P. L., et al.*: A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br. J. Haematol.*, 1995, *91*(4), 1000–1005.
- [15] *Shulman, N. R., Aster, R. H., Pearson, H. A., et al.*: Immunoreactions involving platelets. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. *J. Clin. Invest.*, 1962, *41*(5), 1059–1069.
- [16] *Davoren, A., Curtis, B. R., Aster, R. H., et al.*: Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*, 2004, *44*(8), 1220–1225.
- [17] *Bussel, J. B., Sola-Visner, M.*: Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin. Perinat.*, 2009, *33*(1), 35–42.
- [18] *Warkentin, T. E., Eikelboom, J. W.*: Who is (still) getting HIT? *Chest*, 2007, *131*(6), 1620–1622.
- [19] *Martel, N., Lee, J., Wells, P. S.*: Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*, 2005, *106*(8), 2710–2715.
- [20] *Sakr, Y.*: Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit. Care*, 2011, *15*(2), 211.
- [21] *Shantsila, E., Lip, G. Y., Chong, B. H.*: Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest*, 2009, *135*(6), 1651–1664.
- [22] *Warkentin, T. E., Cook, R. J., Marder, V. J., et al.*: Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*, 2005, *106*(12), 3791–3796.
- [23] *Selleng, K., Warkentin, T. E., Greinacher, A.*: Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med.*, 2007, *35*(4), 1165–1176.
- [24] *Warkentin, T. E.*: HIT: treatment easier, prevention harder. *Blood*, 2012, *119*(5), 1099–1100.
- [25] *Linkins, L. A., Warkentin, T. E.*: The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, *29*(1), 66–74.
- [26] *Greinacher, A., Farner, B., Kröll, H., et al.*: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb. Haemost.*, 2005, *94*(1), 132–135.
- [27] *Warkentin, T. E.*: Heparin-induced thrombocytopenia. *Dis. Mon.*, 2005, *51*(2), 141–149.
- [28] *Ruf, K. M., Bensadoun, E. S., Davis, G. A., et al.*: A clinical-laboratory algorithm incorporating optical density value to predict heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.*, 2011, *105*(3), 553–559.
- [29] *Lo, G. K., Juhl, D., Warkentin, T. E., et al.*: Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, *4*(4), 759–765.
- [30] *Wirth, S. M., Macaulay, T. E., Armitstead, J. A., et al.*: Evaluation of a clinical scoring scale to direct early appropriate therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2010, *16*(3), 161–166.
- [31] *Warkentin, T. E., Hayward, C. P., Smith, C. A., et al.*: Determinants of donor platelet variability when testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1992, *120*(3), 371–379.
- [32] *Eichler, P., Budde, U., Haas, S., et al.*: First workshop for detection of heparin-induced antibodies: validation of the heparin-induced platelet activation test (HIPA) in comparison with a PF4/heparin ELISA. *Thromb. Haemost.*, 1999, *81*(4), 625–629.
- [33] *Greinacher, A., Eichler, P., Lubenow, N., et al.*: Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: a meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*, 2000, *96*(3), 846–851.
- [34] *Hursting, M. J., Verme-Gobboney, C. N.*: Risk factors for major bleeding in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with argatroban: a retrospective study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2008, *52*(6), 561–566.
- [35] *Warkentin, T. E.*: HIT paradigms and paradoxes. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, *9*(Suppl. 1), 105–117.
- [36] *Krauel, K., Hackbarth, C., Füll, B., et al.*: Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood*, 2012, *119*(5), 1248–1255.
- [37] *Warkentin, T. E.*: How I diagnose and manage HIT. *Hematology*, 2011, *2011*, 143–149.
- [38] *Bakchoul, T., Greinacher, A.*: Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther. Adv. Hematol.*, 2012, *3*(4), 237–251.
- [39] *Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., et al.*: Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1997, *89*(9), 3097–3103.
- [40] *Zheng, X. L., Wu, H. M., Shang, D., et al.*: Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 2010, *95*(9), 1555–1562.
- [41] *Levy, G. G., Nichols, W. C., Lian, E. C., et al.*: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 2001, *413*(6855), 488–494.
- [42] *George, J. N., Al-Nouri, Z. L.*: Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2012, *2012*(1), 604–609.
- [43] *George, J. N.*: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura – 2010. *Blood*, 2010, *116*(20), 4060–4069.

- [44] *Scully, M.*: Rituximab in the treatment of TTP. *Hematology*, 2012, 17(Suppl. 1), S22–S24.
- [45] *Swisher, K. K., Terrell, D. R., Vesely, S. K., et al.*: Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 2009, 49(5), 873–887.
- [46] *Vesely, S. K., Li, X., McMin, J. R., et al.*: Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*, 2004, 44(8), 1149–1158.
- [47] *Burwick, R. M., Feinberg, B. B.*: Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*, 2013, 34(2), 201–203.
- [48] *Meződy, M., Diószeghy, C., Péntes, I.*: HELLP syndrome, an unusual form of pregnancy toxicosis. [HELLP szindróma: a terhességi toxicosis ritka formája.] *Orv. Hetil.*, 1995, 136(50), 2733–2736. [Hungarian]
- [49] *Warren, B. L., Eid, A., Singer, P., et al.*: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286(15), 1869–1878.
- [50] *Wada, H., Matsumoto, T., Hatada, T.*: Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev. Hematol.*, 2012, 5(6), 643–652.
- [51] *Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., et al.*: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.*, 2009, 145(1), 24–33.
- [52] *Curtis, B. R., Swyers, J., Divgi, A., et al.*: Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood*, 2002, 99(6), 2054–2059.
- [53] *Arnold, D. M., Nazi, I., Warkentin, T. E., et al.*: Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus. Med. Rev.*, 2013, 27(3), 137–145.
- [54] *Curtis, B. R., McFarland, J. G.*: Detection and identification of platelet antibodies and antigens in the clinical laboratory. *Immunohematology*, 2009, 25(3), 125–135.
- [55] *Lifeline: Endre Kelemen.* *Lancet*, 1999, 354(9185), 1220.
- [56] *Young, N. S., Scheinberg, P., Calado, R. T.*: Aplastic anemia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2008, 15(3), 162–168.
- [57] *Scheinberg, P.*: Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2012, 2012(1), 292–300.
- [58] *Bowie, E. J., Owen, C. A. Jr.*: Standardization of the bleeding time. *Scand. J. Haematol.*, 1980, 37(Suppl.), 87–94.

(Gadó Klára dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: gadok@freemail.hu)

MEGHÍVÓ

A **Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága** tisztelettel meghívja az érdeklődőket az alábbi tudományos ülésére, amelyet a **IV. Belgyógyászati és a Krónikus Belgyógyászati Osztállyal** közösen rendez.

Időpont: **2014. február 27. (csütörtök) 15 óra**

A rendezvény helyszíne: Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.
„A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Téma: **Belgyógyászati betegségek és a gerontológia**

Előadások:

- | | | |
|------------------------------|--|---------|
| <i>Dr. Lengyel Zoltán:</i> | A belgyógyászat helye a Szent Margit Kórházban, ill. a 21. században | 15 perc |
| <i>Dr. Halászlaki Csaba:</i> | A pajzsmirigyöbök diagnosztikája és kezelése | 20 perc |
| <i>Dr. Majercsik Eszter:</i> | Az orvos és a halál | 20 perc |

Előadások után 20 perc diskusszió.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!