

# ZDRAVLJENJE TROMBOTIČNE TROMBOCITOPENIČNE PURPURE – NAŠE IZKUŠNJE

## TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA – OUR EXPERIENCE

*Matjaž Sever*

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, Slovenia

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je bolezen, katere vzrok je motnja v metabolizmu metaloproteinaze ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin components). Klinična slika bolezni je raznolika. Ključno je zgodnje zdravljenje z izmenjalnimi plazmaferezami in doseganje dolgoročne remisije, med katero imamo na razpolago več načinov zdravljenja. Z omenjenimi ukrepi dosežemo okrog 90-odstotno preživetje bolnikov. Namen prispevka je predstavitev lastnosti bolnikov, klinične slike, načina in uspešnosti zdravljenja trombotične trombocitopenične purpure.*

**Metode** *Retrogradno smo s pomočjo računalniškega programa Hipokrat pridobili podatke za 14 bolnikov s TTP. Pri analizi smo uporabljali opisno statistiko.*

**Rezultati** *Zdravili smo 14 bolnikov. V klinični sliki TTP smo najpogosteje sledili simptome in znake s področja prebavil in centralnega živčevja. Pri 13 bolnikih smo ugotovili idiopatično obliko TTP, pri 1 bolnici je šlo za sekundarno TTP. Bolnike z idiopatično TTP smo zdravili z izmenjalnimi plazmaferezami in kortikosteroidi. Pri primarno rezistentni bolezni oz. pri ponovitvah bolezni smo uspešno zdravili s splenektomijo (5 bolnikov) in rituximabom (3 bolniki).*

**Zaključki** *TTP je redka bolezen s heterogeno klinično sliko. Z običajnimi postopki zdravljenja in preprečevanja ponovitev smo imeli 100-odstotno preživetje bolnikov.*

**Ključne besede** *trombotična trombocitopenična purpura; zdravljenje; splenektomija; rituximab*

---

### Abstract

**Background** *Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease. It develops as a consequence of abnormal metabolism of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin components (ADAMTS13). Its clinical picture is heterogenous. Exchange plasmapheresis and various modes of immunosuppression are essential for remission induction. In spite of treatment only 90 % of patients survive. The purpose of this paper is to present patients' data, clinical picture, treatment and outcome of patients with TTP.*

**Methods** *Data of 14 patients was obtained using the Hipokrat computer program and analysed using descriptive statistics.*

**Results** *We treated 14 patients who mainly presented with gastrointestinal and central nervous system symptoms and signs. Thirteen patients had idiopathic TTP and one had secondary TTP. Patients with idiopathic TTP were treated with exchange plasmapheresis and corticosteroids. Primary resistant patients and those with relapses were either splenectomised (5 patients) or received rituximab (3 patients).*

**Conclusions** *TTP is a rare disease with a heterogenous clinical presentation. We observed 100 % survival using standard treatment modes and relaps prevention.*

**Key words** *thrombotic thrombocytopenic purpura; treatment; splenectomy; rituximab*

---

## Uvod

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) spada v skupino trombotičnih mikroangiopatij, kamor prištevamo pridobljeno in prirojeno obliko TTP, pridobljeno in prirojeno obliko hemolitično uremičnega sindroma (HUS) ter ledvične in sistemske trombotične mikroangiopatije neznanega vzroka.<sup>1</sup>

Ključna motnja, ki vodi v nastanek TTP, je moten metabolizem von Willebrandovega faktorja (vWF) v telesu. Sinteza vWF poteka pretežno v endotelijskih celicah, deloma v megakariocitih. V endotelijskih celicah se shranjuje v Weibel-Paladejevih telescih v citoplazmi, v trombocitih pa v zrnih  $\alpha$ . Monomeri vWF z molekularno maso 280.000 daltonov so med seboj povezani z disulfidnimi vezmi in tvorijo zelo velike multimerne z različnimi molekularnimi masami do nekaj milijonov daltonov. Z retrogradnim izločanjem zelo velikih multimerov se ti kopičijo v subendotelijskem kolagenu, z anterogradnim izločanjem pa se zelo veliki multimeri izločajo v žilno svetlino. Zelo veliki multimeri sodelujejo pri adheziji in agregaciji trombocitov preko receptorjev GP-Ib $\alpha$ .<sup>2</sup> Za normalno hemostazo v plazmi metaloproteinaza ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin components*) razgradi zelo velike multimerne na mestu 842Tyr-843Met peptidne vezi tako, da se tvori normalen vWF.<sup>3</sup> Ob odsotnosti ali nezmožnosti delovanja ADAMTS13 na površini endotelijskih celic in v krvnem obtoku ostajajo zelo veliki multimeri, ki se bolj učinkovito vežejo na receptorje GP-Ib $\alpha$ . To vodi v nastanek trombocitnih trombov, ki pri določenih velikostih embolizirajo.<sup>4</sup> ADAMTS13 je metaloproteinaza iz skupine 18 strukturno podobnih metaloproteinaz, ki je kodirana na kromosomu 9q34 in nastaja pretežno v jetrih.<sup>3</sup> Pri dedni oz. familijarni obliki TTP, kjer je prisotna mutacija alela ADAMTS13 na enem ali obeh kromosomih, je aktivnost ADAMTS13 običajno pod 5 %, v krvnem obtoku pa so prisotni zelo veliki multimeri. Klinična slika se pri bolnikih lahko pojavi v zgodnjem otroštvu, kasneje ob stresnem dogodku ali pa nikoli. Bolezen lahko poteka z več poslabšanji.<sup>5</sup> Pri pridobljeni obliki TTP, ki je bolj pogosta od familijarne, sledimo odsotno ali močno zmanjšano aktivnost ADAMTS13 ob ugotovitvi bolezni in med nadaljnjimi ponovitvami.<sup>3</sup> Ugotavljamo prisotnost avtoprotiteles proti ADAMTS13 tipa IgG, ki so prisotna pri 44–94 % bolnikov. Avtoprotitelesa inhibirajo aktivnost ali skrajšujejo življenjsko dobo ADAMTS13.<sup>6,7</sup> Ponovitev bolezni po uspešnem zdravljenju pridobljene TTP sledimo pri 23–44 % bolnikov. Nizke vrednosti ADAMTS13 so ugotovili tudi pri nosečnicah, novorojenčkih, bolnikih z jetrno boleznijo, razširjeno rakavo boleznijo ter kroničnimi metabolnimi in vnetnimi stanji.<sup>8</sup> TTP se lahko razvije tudi pri uporabi tienoperidinov tiklopidina in klopidogrela.<sup>1</sup>

Klinična slika TTP je heterogena in obsega krvavitve ob trombocitopeniji, znake anemije zaradi pretežno intravaskularne hemolize, nevrološke simptome zaradi ishemije centralnega živčevja s prehodnimi spremembami vedenja, senzoričnimi izpadi, afazijo, generaliziranimi krči in komo. V različnem obsegu je pri manjšem številu bolnikov prisotno ledvično po-

puščanje s proteinurijo, hematurijo in azotemijo. Znački ishemije drugih organov se lahko pokažejo z motnjami vida, s prevodnimi motnjami srca in z bolečinami v trebuhu. Nekateri bolniki imajo povišano telesno temperaturo.<sup>1,9,10</sup>

Z diagnostičnimi metodami ugotavljamo v krvni sliki trombocitopenijo in anemijo različne stopnje, povečano število retikulocitov ter prisotnost shizocitov v razmazu krvi. Aktivnost laktatne dehidrogenaze (LDH) je zvišana, povišan je lahko kreatinin. V testih hemostaze praviloma razen trombocitopenije ne ugotavljamo nepravilnosti. Coombsov test je negativen. Z določanjem ADAMTS13 ugotavljamo znižane serumske vrednosti encima. Pri pridobljeni obliki TTP ugotavljamo pozitivna avtoprotitelesa proti ADAMTS13.<sup>1,10,11</sup> Pri zdravljenju TTP so ključne izmenjalne plazmafereze, ki so se izkazale za edino učinkovito zdravljenje. S plazmaferezami nadomestimo antigen ADAMTS13 in odstranimo protitelesa ADAMTS13. Dnevno se izmenja 1–1,5 predvidenega volumna plazme bolnika. V primeru nezadostnega odgovora jih lahko izvajamo dvakrat dnevno. Izvajamo jih do normaliziranja števila trombocitov in laboratorijskih kazalcev hemolize. Uspeh dosežemo v približno 90 %. Zdravljenje s plazmaferezami lahko povzroči zaplete zaradi samega tehničnega postopka (npr. ob vstavitvi centralnega venskega kanala, katetska sepsa), prenosa okužbe (Creutzfeldt-Jacobova bolezen) in druge zaplete. Ker imajo kratkotrajne učinke, bolniki sočasno prejemajo kortikosteroide v visokih odmerkih. Običajno uporabljamo metilprednizolon (1–2 mg/kg telesne teže), redkeje pa deksametazon. Druga zdravila za zaviranje imunskega odgovora, kot so ciklosporin, ciklofosfamid, vinkristin, se uporabljajo redkeje. Z imunosupresivnim delovanjem zavremo sintezo avtoprotiteles, s čimer podaljšamo čas do ponovitve bolezni. TTP se kljub začetnemu uspešnemu zdravljenju ponovi pri 23–44 % bolnikov, zato za dolgoročno preprečevanje ponovitev nekateri priporočajo splenektomijo, v zadnjem času tudi zdravljenje z rituximabom. Problem dolgoročne ozdravitve je še posebej izrazit pri ženskah v rodni dobi, saj se TTP pogosteje pojavlja med nosečnostjo. Nekateri podatki kažejo, da so ponovitve sicer redke in potekajo tudi brez hujših zapletov.<sup>1,8–10</sup>

## Bolniki in metode

### Bolniki

Analizirali smo 14 bolnikov, ki so se zdravili na Kliničnem oddelku za hematologijo v Kliničnem centru v Ljubljani v obdobju od 2004 do 2008.

### Metode

Pri vseh bolnikih smo opravili klinične in laboratorijske preiskave za postavitev diagnoze. Pri 3 bolnikih, ki smo jim določili antigen ADAMTS13 in avtoprotitelesa, so preiskave opravili v zunanem laboratoriju, podatkov o metodi pa nimamo. Pri preostalih bolnikih smo opravili preiskave v našem laboratoriju z uporabo kita IMUBIND (R) ADAMTS13

ELISA, American Diagnostica inc. (normalne vrednosti  $740 \pm 110$  ng/mL) za določanje ravni antigena ADAMTS13 in kita IMUBIND (R) ADAMTS13 Auto-antibody ELISA, American Diagnostica inc. (normalne vrednosti do  $9,6$  AU/mL) za določanje avtoprotiteles ADAMTS13.

### Statistična analiza

Podatke smo zbrali iz programa Hipokrat. Raziskava je retrospektivna in zajema podatke bolnikov v obdobju od 2004 do 2008. Zaradi majhnega števila bolnikov smo se odločili za uporabo opisne statistike.

### Rezultati

Rezultati so predstavljeni v Razpredelnici 1. V klinični sliki bolnikov s TTP je bila pri 7 bolnikih v ospredju gastrointestinalna simptomatika z bolečinami v trebuhu, navzeo in bruhanjem, pri 5 bolnikih je vodila nevrološka simptomatika z motnjo zavesti, generaliziranimi epileptičnimi krči, parestezijami, disfazijo in ataksijo. Pri enem bolniku je bila vodilni znak makrohaturija. Sicer so bolniki navajali še oslabelost in bolečine v prsnem košu. Ugotavljali smo makrohaturijo, purpuro, povišano telesno temperaturo in menoragijo. Simpomi in znaki so do postavitve diagnoze v povprečju trajali 11 (1–44) dni.

Razpr. 1. Podatki bolnikov.

Table 1. Patients' data.

Starost Age	45,3 let (20–75 let) 45,3 years (20–75 years)
Spol Gender	9 (64%) žensk, 5 (36%) moških 9 (64%) females, 5 (36%) males
Simptomi in znaki ob sprejemu: Symptoms and signs at admission:	
oslabelost weakness	7 (50%)
bolečine v trebuhu abdominal pain	4 (29%)
motnja zavesti impaired consciousness	4 (29%)
navzea in bruhanje nausea and vomiting	3 (21%)
makrohaturija macrohematuria	3 (21%)
purpura purpura	3 (21%)
povišana telesna temperatura increased body temperature	3 (21%)
menoragija menorrhagia	2 (14%)
generalizirani epileptični krči grand mal fits	1 (7%)
parestezije paresthesia	1 (7%)
disfazija in ataksija disphasia in ataxia	1 (7%)
bolečine v prsnem košu thoracic pain	1 (7%)
Trajanje simptomov Duration of symptoms	11 dni (1–44 dni) 11 days (1–44 days)
Krvna slika Complete blood count	
hemoglobin (120–180 g/l) hemoglobin	85 (40–120)
trombociti ( $140\text{--}340 \times 10^9/l$ ) platelets	21,6 (7–64)
shizociti (%) shyzoctes (%)	4,1 (1–6,7)

LDH (2,33–4,83 $\mu$ kat/l)	23,1 (12,63–53,41) – 1 bolnik normalno območje
LDH (2,33–4,83 $\mu$ kat/l)	23,1 (12,63–53,41) – 1 pt. within normal range
Kreatinin (44–97 $\mu$ mol/l)	167,2 (112–357) – 6 bolnikov normalno območje
Creatinine	167,2 (112–357) – 6 pt. within normal range
Antigen ADAMTS13 ( $740 \pm 110$ ng/mL)	testiranih 10 (71%)
ADAMTS13 antigen ( $740 \pm 110$ ng/mL)	tested 10
znižan decreased	9 (64%)
znižan < 5 % decreased < 5 %	2 (14%)
normalen normal	1 (7%)
Protitelesa ADAMTS13 (do 9,6 AU/mL)	testiranih 11 (79%)
ADAMTS13 antibody (below 9,6 AU/mL)	tested 11 (79%)
povišana increased	8 (57%)
normalna normal	3 (21%)
Zdravljenje Treatment	
izmenjalne plazmafereze exchange plasmapheresis	13 (93%)
kortikosteroidi corticosteroids	12 (86%)
splenektomija splenectomy	5 (36%)
rituximab rituximab	3 (21%)
Preživel Survivors	14 (100%)
Ponovitev bolezni Relaps	7 (50%)
Idiopatična TTP Idiopathic TTP	13 (93%)
Sekundarna TTP Secondary TTP	1 (7%)

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin components, LDH – laktatna dehidrogenaza, TTP – trombotična trombocitopenična purpura.

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin components, LDH – lactate dehydrogenase, pt. – patient, TTP – thrombotic thrombocytopenic purpura.

V krvni sliki je bila ob začetku zdravljenja povprečna vrednost trombocitov  $21,6 \times 10^9/l$ , hemoglobina 85 g/l, shizocitov 4,1 %, LDH 23,1  $\mu$ kat/l (pri 1 bolniku so bile vrednosti normalne), kreatinina 167,2  $\mu$ mol/l (6 bolnikov je imelo normalne vrednosti). Antigen ADAMTS 13 smo določili pri 10 bolnikih; razen pri 1 bolniku je bil pri vseh znižan, pri 2 bolnikih je znašala vrednost pod 5 % spodnje referenčne meje. Protitelesa ADAMTS13 smo določili pri 11 bolnikih, od tega so bila pri 8 bolnikih povišana, pri 3 pa v normalnem območju.

Trinajst bolnikov smo zdravili z izmenjalnimi plazmaferezami, ena bolnica jih ni potrebovala. Povprečno trajanje izmenjalnih plazmaferez je bilo 17,6 dni (8–43 dni). Dvanajst bolnikov smo zdravili s kortikosteroidi v visokih odmerkih, od tega jih je kot prvo zdravljenje 8 prejelo metilprednizolon, 4 deksametazon, ena bolnica pa jih ni potrebovala, ena bolnica je pričela zdravljenje v drugi ustanovi in zanjo nimamo podatka. Pri 5 bolnikih smo se odločili za splenektomijo, 3 bolniki so prejeli rituximab. V času zdravljenja je pri 2 bolnikih prišlo do zapleta TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) in nekrozantnega pankreatitisa z multiorgansko odpovedjo. Po končanem zdrav-

ljenju smo pri 7 bolnikih ugotovili eno do največ štiri ponovitve bolezni. Pri 13 bolnikih smo TTP opredelili kot idiopatično obliko. Pri bolnici s sekundarno TTP je šlo za stanje po operaciji centroblastnega limfoma s slepo črevesno vijugo in ponavljajočimi se okužbami z zagoni bolezni.

Pri 3 (21 %) bolnikih smo TTP diagnosticirali v naši ustanovi, preostalih 11 (79 %) pa so napotili iz splošnih bolnišnic v Izoli, Novem mestu, na Jesenicah, v Celju, Brežicah, iz Diagnostičnega centra Bled, Pediatrične klinike in Infekcijske klinike.

Med bolniki, ki smo jih obravnavali, nismo imeli smrtnega primera.

## Razpravljanje

TTP je bolezen, ki se pojavlja v srednjem starostnem obdobju in je pogostejša pri ženskah. Glede starosti in razporeditve po spolu se naši bolniki niso bistveno razlikovali od podatkov v literaturi. Večina bolnikov s TTP je imela idiopatično obliko, le pri eni bolnici je šlo za sekundarno obliko ob kroničnem vnetju. Sicer pa nismo ugotovili drugih redkejših vzrokov TTP.

Klinična slika ob pojavu bolezni je bila heterogena. Za razliko od podatkov iz literature,<sup>12</sup> kjer so bili ob diagnozi vodilni nevrološki znaki, smo pri nas kot glavne simptome in znake za napotitev k zdravniku ob sprejemu ugotovili težave v področju prebavil. Nevrološki simptomi in znaki so bili na drugem mestu, zato pa smo v nadaljnjem poteku zdravljenja pri 57 % bolnikov sledili njihov razvoj, kar ne odstopa od podatkov.<sup>12</sup> Ostali znaki bolezni so se pojavljali redkeje.

V laboratorijskih izvidih smo sledili hudo trombocitopenijo, zmerno anemijo, zvišano aktivnost LDH in pri polovici primerov poslabšanje ledvičnega delovanja. Poslabšanje ledvičnega delovanja ni značilno za TTP in je običajno prisotno pri manjšini bolnikov. Odstopanje v naši skupini bi lahko pripisali višji starosti bolnikov in daljšemu času od pojava simptomov do postavitve diagnoze. Slednji je bil z enajstimi dnevi skoraj enkrat daljši kot poročajo nekateri viri.<sup>12</sup> Vzrok bil lahko bilo slabo prepoznavanje bolezni.

Pri obeh bolnikih s hudim pomanjkanjem antigena ADAMTS13 je prišlo do ponovitve bolezni, pri enem celo štirikrat, kar je bilo največ v opazovani skupini. Pri obeh smo se zato odločili za splenektomijo. Hudo pomanjkanje antigena ADAMTS13 tudi sicer povezujejo z višjo verjetnostjo ponovitve. Pri enem bolniku smo ugotovili koncentracijo ADAMTS13 v normalnem območju, vendar je TTP lahko prisotna pri bolnikih z normalnimi vrednostmi ADAMTS13.<sup>12</sup> Prisotnost protiteles proti ADAMTS13 povezujejo s podaljšanjem časa do ozdravitve, z več plazmaferezami in pogostejšimi ponovitvami bolezni.<sup>7</sup> Bolniki s protitelesi so imeli v povprečju 20,9 dni zdravljenja s plazmaferezami do ozdravitve, kar je več od povprečja skupine in se sklada z ugotovitvami. Štirje bolniki (57 %) od sedmih s ponovitvijo bolezni so imeli povišana protitelesa ADAMTS13, kar tudi nakazuje trend, kot ga opisuje literatura.

Čas zdravljenja s plazmaferezami je bil primerljiv z drugimi, kjer so bolnike v povprečju zdravili 16 dni.<sup>13</sup> Ene bolnice nismo zdravili s plazmaferezami, ker smo ocenili, da gre za sekundarno obliko z zagoni TTP ob kroničnem vnetju in z blagimi laboratorijskimi spremembami. Pri eni bolnici smo kot zaplet zdravljenja s plazmaferezami in verjetno tudi transfuzijami ugotovili nekardiogeni pljučni edem - TRALI. Vsi bolniki z idiopatično TTP so prejeli kortikosteroid metilprednizolon ali deksametazon. Obe zdravili sta primerni za zdravljenje TTP.<sup>10</sup> Splenektomija kot možnost dolgoročne ozdravitve omogoča uspeh v 70 %.<sup>14</sup> S tem namenom smo poseg opravili pri mlajših bolnikih s povprečno starostjo 30 let, od katerih so 3 imeli vsaj eno ponovitev bolezni. Operacija je potekala brez zapletov, ponovnih poslabšanj TTP nismo sledili. V zadnjem času vedno večkrat poročajo o uspešnem zdravljenju primarno refraktarne TTP z rituximabom v tedenskih odmerkih 375 mg/m<sup>2</sup> telesne površine 4 tedne zapored. Na ta način so dosegli visok odstotek remisij brez ponovitev v času spremljanja. Zdravljenje je bilo varno.<sup>15</sup> Trije bolniki s slabo odzivno TTP na začetno zdravljenje so prejeli omenjeno zdravilo. Vsi trije so imeli najdaljše zdravljenje s plazmaferezami v skupini, v povprečju 32 dni. Dvema smo napravili tudi splenektomijo. Za to skupino bolnikov je obetavno tudi zdravljenje s ciklosporinom.<sup>16</sup>

Smrtnost pri TTP kljub vsem ukrepom znaša okrog 10 %, <sup>8-10,13</sup> vendar med obravnavanimi bolniki nismo imeli smrtnega primera. Za objektivno oceno bo potrebno spremljati večje število bolnikov v daljšem obdobju. Vsaj 5 (36 %) bolnikov pa je imelo težji potek TTP s potrebo po intenzivnem zdravljenju, predvsem zaradi nevrološke prizadetosti. Potek TTP je bil najhujši pri bolnici z miokardnim infarkt, multiorgansko odpovedjo, krvavitvijo v pons s tetraparezo in nekrozantnim pankreatitisom s sepsa ter kirurško operacijo.

## Zaključki

Na Kliničnem oddelku za hematologijo v Univerzitetnem Kliničnem centru v Ljubljani smo v obdobju od 2004 do 2008 obravnavali 14 bolnikov s trombotično trombocitopenično purpuro. Trinajst bolnikov je imelo idiopatično obliko. Zdravili smo jih s plazmaferezami in kortikosteroidi. Za preprečevanje ponovitev oz. v primeru neuspešnosti primarnega zdravljenja smo se odločili za splenektomijo ali rituximab. Vsi bolniki so preživel.

## Literatura

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
2. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost* 2007; 98: 55-62.
3. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
4. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Choi H, Moake JL, Dong JF. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 562-70.

5. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Liesner R, MacKie IJ, Machin SJ. Von Willebrand factor – cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 111: 1215–22.
6. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585–94.
7. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 132: 66–74.
8. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 407–23.
9. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 9: 1223–9.
10. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927–35.
11. Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: when is testing appropriate? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 121–6.
12. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60–8. Epub 2003 Mar 13.
13. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 109: 496–507.
14. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 130: 768–76.
15. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136: 451–61.
16. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol* 2007; 139: 486–93.

---

Prispelo 2008-02-28, sprejeto 2008 03-03