

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ТРОМБОТИЧНА**  
**ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (SYNDROMA MOSCHCOWITZ) И**  
**ДРУГИ ТРОМБОТИЧНИ МИКРОАНГИОПАТИИ**

**Член 1**

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при тромботична тромбоцитопенична пурпура (Syndroma Moschcowitz) и други тромботични микроангиопатии.

**Член 2**

Начинот на медицинското згрижување при тромботична тромбоцитопенична пурпура (Syndroma Moschcowitz) и други тромботични микроангиопатии е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при тромботична тромбоцитопенична пурпура (Syndroma Moschcowitz) и други тромботични микроангиопатии по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2477/1

27 февруари 2015 година

Скопје

**МИНИСТЕР**

**Никола Тодоров**

\_\_\_\_\_

## ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (SYNDROMA MOSCHCOWITZ) И ДРУГИ ТРОМБОТИЧНИ МИКРОАНГИОПАТИИ

- Основи
- Дефиниција
- Епидемиологија
- Етиологија
- Клинички карактеристики
- Дијагноза, диференцијална дијагноза и иследувања
- Третман
- Референци

### ОСНОВИ

- Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) е ретка, но ургентна состојба во хематологијата. Од витално значење е да се препознае веднаш и да се даде соодветна терапија, смртноста кај нелекувани случаи е 90%, а брзото започнување со замена на плазма (plasma exchange - ПЕ) го намалува морталитетот.

### ДЕФИНИЦИЈА

- Под поимот тромботична микроангиопатија се подразбира комбинација на микроангиопатска хемолитичка анемија, тромбоцитопенија и микроваскуларни тромби без оглед на причината или на зафаќањето на специфично ткиво.
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) е облик на тромботична микроангиопатија каде оштетување на ткивата од микротромби може да настане во кој било орган, но најчесто се јавуваат невролошки нарушувања, покачена температура, често се зафатени бубрезите, но поретко се јавува бубрежна инсуфициенција.

### ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Заболувањето е ретко, 4-6 случаи на 1 000 000 жители годишно.
- Најчесто се јавува кај возрасни, со пик на инциденцата околу 40-та година, а 90% се <60 години.
- Соодносот жени:мажи изнесува 2:1.

### ЕТИОЛОГИЈА

- Постојат два облика на ТПП, конгенитална и стекната.
- Во обата случаи се работи за дефицит на протеиназата АДАМТС13 (дезинтегрин и металопротеиназа со тип I тромбоспондински мотив, број 13) која го разградува von Willebrand факторот (vWF).
- Во отсуство на АДАМТС13 огромните мултимери на vWF, кои од ендотелот биваат ослободени во циркулацијата, не се разградуваат соодветно и предизвикуваат спонтано создавање на тромбоцитни агрегати во микроциркулацијата на мозокот, срцето и во бубрезите.
- Конгениталната ТПП е предизвикана од наследен дефицит на АДАМТС13.
- Стекната ТПП се должи на намалена активност на АДАМТС13 заради присуство на автоантитела.
- Другите облици на тромботични микроангиопатии се јавуваат во услови кога не постои тежок дефицит на АДАМТС13.

## КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

- Во почетокот ова заболување било дефинирано со пет клинички карактеристики.
  - Тромбоцитопенија.
  - Микроангиопатска хемолитичка анемија.
  - Флукуирачка невролошка симптоматологија.
  - Бубрежно оштетување.
  - Покачена температура.
- Меѓутоа, ТТП може да биде присутна и кога ги нема сите пет знаци, до 35% од пациентите немаат невролошка симптоматологија на почетокот, а бубрежното оштетување и температурата не се јасно манифестирани.
- На Табела 1 се дадени клиничките карактеристики и знаци кај акутна ТТП.

**Табела 1. Клинички карактеристики и знаци кај акутна ТТП при дијагноза**

Тромбоцитопенија	Епистакса, појава на модрици, петехии, крвавење од гингивите, хематурија, гастроинтестинално крвавење, ретинални крвавења и хемоптизии
ЦНС - често флукуирачки и варијабилни 70-80%	Конфузија, главоболка, парези, афазии, дизартрија, проблеми со видот, енцефалопатија и кома (10%)
Покачена температура > 37.5°C	
Неспецифични симптоми	Бледило, иктерус, замор, артралгии и мијалгии
Иктерус	Како резултат од микроангиопатска хемолитичка анемија
Бубрежно оштетување	Протеинурија, микрохематурија
Срцево оштетување	Градна болка, срцева слабост, хипотензија
Гастроинтестинален тракт	Абдоминални болки

- Горенаведените симптоми и знаци се резултат од широко распространети тромбози кои зафаќаат повеќе органи.
- Појавата на кома е лош прогностички знак.
- Акутната бубрежна инсуфициенција со потреба од хемодијализа кај ТТП е ретка и повеќе укажува на хемолитично-уремичен синдром (ХУС).
- Тромбоцитопенијата е резултат од консумацијата на тромбоцитите во микротромбите, бројот на тромбоцити се движи  $10-30 \times 10^9/\text{л}$ .
- Хемолизата е резултат на механичка фрагментација на еритроцитите при проток низ делумно запушени мали крвни садови и се манифестира со:
  - Анемија со медијана на вредностите на хемоглобин од 80-100 г/л.
  - Присуство на шистоцити во периферна размаска.
  - Намалени вредности на хаптоглобин во серум.
  - Покачен број на ретикулоцити.
  - Покачени вредности на ЛДХ (хемолиза + исхемија на ткивата).
  - Негативен Coombs тест.
- Вредностите на скрининг тестовите на хемостаза се обично нормални (протромбинско време, активирано парцијално тромбoplastинско време и фибриноген).
- Вирусолошки анализи за ХИВ и други вируси, асоцирани со ТТП, како и за хепатитис вируси за одредување на појдовната состојба пред започнувањето со ПЕ.
- Тропонин Т - покачени вредности се среќаваат кај 50% од случаите со акутна идиопатска ТТП како одраз на честото зафаќање на срцето.
- Покачени вредности на тропонин се неповолен знак, бидејќи оклузијата на коронарните артерии е честа причина за рана смрт.

### Одредување на АДАМТС13

- Примероци за оваа анализа се земаат пред започнувањето со лекување.

- Силно нарушена активност на АДАМТС13 (<5%) ± присуство на инхибитори или ИгГ антители ја потврдуваат дијагнозата.
- Намалена активност на АДАМТС13 (<40% но > 5%) се среќава кај бројни состојби кои се различни од ТТП, како на пр. уремија, инфламаторни состојби, постоперативен период и во текот на бременоста.
- Специфичноста на силно намалената активност на АДАМТС13 (<5%) во разликувањето на ТТП од ХУС е 90%.

### ДИЈАГНОЗА, ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И ИСЛЕДУВАЊА

- Дијагнозата на ТТП мора да се третира како ургентна медицинска состојба.
- Почетната дијагноза треба да се постави врз основа на анамнеза, клинички преглед, рутински лабораториски анализи, како и преглед на периферна размаска.
- Доколку кај пациентот постои микроангиопатска хемолитичка анемија и тромбоцитопенија, а во отсуство на клинички манифестации на други состојби, заради високиот ризик од рана смрт која може да се спречи, третманот со ПЕ треба да се започне веднаш штом е можно, најдобро во рок од 4-8 часа.
- Примероци за анализи за ХИВ, хепатитис Б и Ц, автоантитела и, кога е соодветно, тест за бременост треба да се земат веднаш.
- Примероци за одредување на активноста на АДАМТС13, одредување на анти- АДАМТС13 антители како и АДАМТС13 антиген се земаат пред започнувањето со ПЕ.

**Табела 3. Анализи и очекувани резултати кај пациенти кај кои постои сомневање за ТТП**

<b>За поставување на дијагноза</b>	
Крвна слика и периферна размаска	Анемија, тромбоцитопенија, шистоцити
Ретикулоцити	Покачени
Скрининг хемостаза и фибриноген	Нормални
Уреа и електролити	Бубрежно оштетување
Тропонин Т/Тропонин I	За срцево оштетување
Тестови за хепатална функција	Обично нормални
Калциум	Може да дојде до намалување во текот на ПЕ
ЛДХ	Покачена заради хемолиза
Анализа на урина	За протеинурија
Директен антиглобулински тест (Coombs)	Негативен
Крвна група	За требување на крвни продукти
Вируси Хепатитис А/Б/Ц и ХИВ	Пред давање на крвни продукти и за исклучување на вирусна етиологија на ТТП
Тест за бременост	Кај жени во репродуктивен период
АДАМТС13 тестови (активност, антиген, инхибитори/антитела) во специјализирана лабораторија	Не се чекаат резултатите, туку веднаш се започнува со ПЕ при сомнение за ТТП
ЕКГ/ехокардиограм	За одредување/следење на срцевата функција
КТ/МР на мозок	За одредување на невролошко зафаќање
<b>За одредување на евентуални причини</b>	
Тестови на тироидна функција	За исклучување на хипертироидизам
Скрининг за авто-антитела (АНА, РФ, лупус, антикардиолипински), како и лупус антикоагулант	За исклучување на автоимуно заболување
Копрокултура	За докажување на E.coli при дијареја
КТ граден кош/абдомен/карлица (доколку постои индикација) ± туморски маркери	За докажување на малигном како основно заболување

## Подгрупи на ТТП

### Конгенитална ТТП

- Фенотипот е варијабилен и може да се манифестира во која било возраст.
- Дијагнозата се поставува врз основа на постојано ниски вредности на активност АДАМТС13 (<5%) во отсуство на автоантитела. Пациентите се хомозиготи и двојни хетерозиготи за мутации во АДАМТС13 генот.
- Кај жени во репродуктивниот период бременоста е чест преципитирачки фактор и ТТП е асоцирана со значаен морбидитет и морталитет на новороденото.
- Кај 'доцна-манифестирачки фенотип' ТТП може да се јави во 50-те или 60-те години од животот и да се манифестира со изолирани церебрални епизоди или со бубрежно заболување.
- Возрасните пациенти обично се асимптоматски, но во присуство на преципитирачки фактор (фебрилна епизода, инфекција, вакцинација, ексцесивен внес на алкохол, бременост) се јавува епизода на ТТП.

### Акутна идиопатска ТТП

- Најчеста форма на ТТП, автоимунно заболување кое се карактеризира со присуство на антитела (обично ИгГ) против АДАМТС13.

### ТТП, асоцирана со ХИВ

- Може да се јави како прва манифестација на СИДА или, пак, кај пациенти со низок број на CD4 лимфоцити заради неземање на антивирусната терапија.
- Ремисиите зависат од подобрувањето на состојбата на имунитетот, бидејќи прекинот на високо активната ретровирусна терапија (ХААРТ) резултира со акутни релапси.

### ТТП, асоцирана со бременост

- Бременоста може да биде преципитирачки фактор кај 5-25% случаи со ТТП, се работи или за доцна манифестација на конгенитална ТТП кај возрасна женска индивидуа или за акутна идиопатска ТТП. Дијагнозата е особено тешка при манифестација на ТТП по породувањето.
- Кај нетретирани пациентки тромбози се јавуваат на ниво на плацента, што резултира со застој во феталниот раст, интраутерина фетална смрт и прееклампсија.
- Постои континуиран ризик за релапс во текот на наредните бремености.
- Жените со нормални вредности на АДАМТС13 пред бременоста имаат помал ризик од релапс.
- Диференцијалната дијагноза во однос на другите тромботични микроангиопатии кои се почести е тешка (види Табела 4).

Табела 4. Типични карактеристики на микроангиопатии, асоцирани со бременост

	МАХА	Тромбоци топенија	Коагулопатија	ХТА	Абдоминални симптоми	Бубрежно оштетување	Невролошки симптоми
ПЕ	+	+	±	+++	±	±	++
ХЕЛЛП	+	++	±	+	+++	+	±
ТТП	++	+++	-	±	+	++	+++
ХУС	+	++	±	++	+	+++	±
АФЛП	±	+	++++	+	+++	++	+
СЛЕ	+	+	±	+	±	++	+
АПЛС	+	++	±	±	±	±	±

ПЕ - прееклампсија, ХЕЛЛП - хемолита, покачени хепатални ензими и ниски тромбоцити, ХУС- хемолитичко уремичен синдром, АФЛП- акутен масен хепар кај бременост, СЛЕ- системски лупус еритематозус, АПЛС- антифосфолипиден синдром (катастрофален). МАХА- микроангиопатска хемолитичка анемија, ХТА- хипертензија.

### **ТПП, асоцирана со лекови**

- Помалку од 15% од ТПП се поврзани со давањето на лекови.
- Кинидин и лекови кои содржат естрогени се асоцирани со појава на ТПП. Нивно давање треба да се избегнува кај пациенти со претходна епизода на ТПП за да се спречи релапс.
- На пациентки со претходна ТПП треба да им се понудат контрацептиви кои не содржат естрогени.
- ТПП при давање на тиклопидин се јавува кај 1 на 1600-5000 третирани пациенти.
- Цитостатици како гемцитабин, блеомицин и митомицин-Ц предизвикуваат ХУС, но не и ТПП.

### **Микроангиопатија, асоцирана со трансплантација**

- Се манифестира како микроангиопатска хемолитичка анемија и тромбоцитопенија кај пациенти по трансплантација на коскена срцевина.
- Се смета дека е резултат на токсично дејство врз ендотелот, асоцирано со давање на хемотерапија, со инфекција, имunosупресиви и болеста на трансплантат-против-домаќинот (GVHD).
- Се разликува од де ново ТПП според:
  - Отсуството на намалена активност на АДАМТС13.
  - Ретко присуство на невролошки симптоми.
  - Слаб одговор на замена на плазма (ПЕ).
  - Отсуство на докази за системско создавање на микротромби.

### **Тромботична микроангиопатија, асоцирана со малигнитет**

- Се јавува кај различни типови на малигноми, особено кај аденокарциноми.
- Може да се јави во рана фаза на малигномот или при дисеминирана болест.
- Нема значајно намалување на АДАМТС13 активноста.

### **ТПП, асоцирана со панкреатит**

- Неодамна е опишана МАХА, асоцирана со акутен панкреатит, а некогаш и со денови по резолуција на епизодата на панкреатит.
- Активноста на АДАМТС13 била умерено намалена и без корелација со тежината на ТПП или панкреатитот.
- Сите пациенти успешно биле третирани со ПЕ и кортикостероиди.

### **Хемолитичко-уремичен синдром (ХУС)**

- Дијареја позитивен (Д+) ХУС типично е асоциран со крвави дијареи, предизвикани од веротоксин. Се третира супортивно, што во некои случаи опфаќа и хемодијализа.
- Дијареја негативен (Д-) ХУС може понекогаш да биде асоциран со симптоми од повеќе системи, како кај ТПП, треба да се лекува ургентно со ПЕ.
- Главната разлика меѓу ХУС и ТПП е присуство на олигурично/анурично бубрежно оштетување/инсуфициенција.
- Во етиологијата на Д- ХУС (атипичен ХУС) сè повеќе се препознава улогата на дефекти во системот на комплементот и користењето на екализумаб (инхибитор на комплементот), се чини, дека е успешно во овие случаи.

**Табела 5. Диференцијална дијагноза на ХУС**

Инфекција ( дијареја позитивен) Д+	Бактерии кои продуцираат Шига или вероцитоксин (Шига сличен токсин)
Нарушувања во регулација на комплементот (дијареја негативен) Д-	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Генетски нарушувања во регулација на комплементот, на пр. фактор Н, I, МСР (CD46), фактор В (CFB), С3, тромбомодулин</li> <li>○ Стекнати нарушувања во регулација на комплементот, на пр. анти FН антители</li> </ul>
Други причини за секундарен ХУС	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Streptococcus pneumoniae</li> <li>○ ХИВ</li> <li>○ Малигноми</li> <li>○ Дефекти во метаболизам на кобаламин</li> <li>○ Лекови (кинин, гемцитабин, блеомицин)</li> <li>○ Бременост</li> <li>○ Други автоимуни заболувања, на пр. СЛЕ, АПЛС</li> </ul>

- Важно е да се направи разлика помеѓу Д+ ХУС, Д- ХУС и ТТП, бидејќи прогнозата и третманот се различни.

## ТРЕТМАН

### Почетен третман

#### Плазма измена (ПЕ)

- Терапија на избор во третманот на акутната ТТП е измената на плазма (ПЕ). ПЕ е супериорна во однос на инфузии на плазма, но инфузии на големи волумени на плазма се индицирани доколку не е можно веднаш да се започне со ПЕ. Види алгоритам 1.
- ПЕ се започнува со замена на 1,5 волумени на плазма и проценка се врши секој ден.
- Волуменот се намалува на 1 волумен плазма кога клиничката состојба и наодите од анализите ќе се стабилизираат.
- При животна загрозувачка состојба може да се зголеми фреквенцијата или волуменот на ПЕ.
- Со секојдневни ПЕ се продолжува најмалку 2 дена откако бројот на тромбоцити ќе биде  $> 150 \times 10^9/\text{л}$ , а потоа се прекинува. Конгенитална ТТП се третира со ПЕ/инфузии на плазма.
  - Должината на третманот зависи од фенотипот на пациентот.
  - Инфузии на плазма (10-15 мл/кг) или концентрати на FVIII со средна прочистеност се потребни на 10 до 20 дена за да се постигне нормализација на бројот на тромбоцити и нивото на хемоглобин.
  - Кај некои пациенти ќе има потреба од регуларно профилактичко давање на плазма за да се одржи нормален број на тромбоцити или да се спречи релапс во време на инфекции или други стресни состојби.
- ТТП при бременост
  - Доколку при бременост се јави тромботична микроангиопатија која не може во потполност да се објасни со други микроангиопатии, различни од ТТП, тогаш дијагнозата на ТТП треба да се земе во предвид и треба да се започне со ПЕ.
  - Тестовите за АДAMTС13 пред почетокот на третманот овозможуваат разликување на конгенитална или стекната ТТП од другите микроангиопатии, асоцирани со бременост. Кај прееклампсија и ХЕЛЛП синдромот активноста на АДAMTС13 е намалена (медјана 31%, опсег 12-43%), но не се наоѓаат антители против АДAMTС13.
  - Бремени со конгенитална ТТП треба да бидат следени во специјализирани центри и регуларно да добиваат профилактички дози на АДAMTС13 во текот на бременоста и постпартално.

- При стекната ТТП активноста на АДАМТС13 треба да се следи во текот на бременоста за да се предвиди исходот или потребата од адјувантна терапија.
- Ризикот од релапс при следните бремености е тешко да се одреди. Намалувањето на активноста на АДАМТС13 во почетокот на бременоста (<10%) може да укаже на потреба од терапија. Ритуксимаб успешно е користен при бременост кај автоимуни заболувања и лимфоми.
- Жени во репродуктивен период кои имале ТТП, треба да добијат совет за потенцијалните ризици од бременост.
- ТТП, асоцирана со ХИВ
  - Нормализација на АДАМТС13 активноста се постигнува со ПЕ и ХААРТ терапија (тројна или четворна), со поправање на бројот на CD4 клетките и со намалување на вирусната маса.
  - ХААРТ треба да се дава веднаш по ПЕ и давањето продолжува и по постигнатата ремисија за да се спречат релапси.
    - Понекогаш е потребна натамошна терапија со ритуксимаб и кортикостероиди.
- Микроангиопатија, асоцирана со трансплантација на коскена срцевина
  - Нема корист од ПЕ, а во ретроспективни студии е покажано дека всушност ја влошува состојбата.
  - Прекин на циклоспорин или замена со друг имуносупресив, такролимус на пр., може да доведе до влошување на GVHD.
- Тромботична микроангиопатија, асоцирана со малигнитет: ПЕ нема ефект, потребно е лекување на основното заболување.

#### Дополнителна терапија

- **Кортикостероиди:** Стероидите широко се применуваат во третман на ТТП заедно со ПЕ, не постојат рандомизирани контролирани студии каде е споредувана ПЕ + кортикостероиди со само ПЕ.
  - Се даваат како пулс метилпреднизолон 1г/д во текот на три последователни дена - доза за возрасни.
  - Како високи дози на преднизолон п.ос 1мг/кг/д.
- **Ритуксимаб** се дава во доза од 375 мг/м<sup>2</sup> неделно во текот на 4 недели.
  - Кај акутна идиопатска ТТП со невролошка или со кардијална патологија, која е асоцирана со висок морталитет, ритуксимаб може да дојде во предвид заедно со ПЕ и со кортикостероиди.
  - Кај пациенти со рефрактерна или релапсна автоимуна ТТП треба да се даде ритуксимаб.
- **Циклоспорин А** може да дојде во предвид како второлиниска терапија кај пациенти со акутна или со хронична релапсна стекната ТТП.
- **Антитромбоцитни лекови**
  - Клиничката ефикасност не е докажана, но тие се релативно безбедни.
  - Мали дози на аспирин (75 мг/д) можат да се дадат во фаза на пораст на бројот на тромбоцити (>50 x 10<sup>9</sup>/л).
- **Спленектомија** ретко доаѓа во предвид и тоа во периоди кога нема активна болест кај стекната ТТП, но докажаниот беневит е ограничен.
- **Други лекови** како винкристин, циклофосфамид, кои порано биле користени кај рефрактерни или релапсни случаи, не се препорачуваат, освен како дел од клиничка студија.

#### Супортивна терапија

- Во периодот на активна хемолита, потребни се трансфузии на еритроцитна маса и додавање на фолна киселина.

- Докажано е дека прагот за трансфузија од 70г/л кај критично болни е безбеден, но овој праг не се применува кај болни со срцево заболување и кај болни со ТТП со докази за срцево зафаќање и хемолита може да е потребно повисоко ниво на хемоглобин.
- Трансфузии на тромбоцити се контраиндицирани, освен при животни-загрозувачка хеморагија, заради ризикот од натамошни тромбози.
- Веројатноста за венски тромбоемболизам е зголемена заради акутната болест и неподвижноста на пациентот, па се препорачува рутинска тромбoproфилакса со нискомолекуларен хепарин да се започне кога вредностите на тромбоцити се над  $50 \times 10^9$ /л.

### Рефрактерна ТТП

- Рефрактерна ТТП се дефинира како прогресија на симптомите или перзистирање на тромбоцитопенијата и покрај применетата ПЕ.
  - Терапија на избор е давање на ритуксимаб.
  - Удвојување на фреквенцијата на ПЕ (на 12 часа) или удвојување на волуменот на плазма која се менува, како и натамошно додавање на кортикостероиди е од извесна корист.

### Третман на релапс

- Релапс се дефинира како епизода на акутна ТТП која се јавува по повеќе од 30 дена од постигнувањето на ремисија.
- Се јавува кај 20-50% од случаите. Според податоците на Канадската група за аферези во период на следење од 10 години релапси се јавиле кај 36% од пациентите.
- Пациенти во ремисија со присутни антитела или активност на АДАМТC13 < 10% имаат 3 x зголемен ризик од релапс. Во друга студија, кај пациенти во ремисија со АДАМТC13 активност <5% релапс се јавил кај 38.5%, но само кај 5% од пациентите со АДАМТC13 активност од > 15% се јавил релапс.
- Давањето на ритуксимаб во акутната епизода ја намалува инциденцата и ја одлага појавата на релапс.
- Терапија на избор при релапс се поинтензивна ПЕ и/или ритуксимаб.
- Кај пациенти со докажана намалена активност на АДАМТC13 од <5% може да дојде во предвид елективно давање на ритуксимаб.
- Пациентите треба да бидат информирани за симптомите, знаците и ризикот од релапс.

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Al-Akash, S.I. , Almond, P.S. , Savell, Jr, V.H. , Gharaybeh, S.I. & Hogue, C. (2011) Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 26, 613–619.
2. Bianchi, V. , Robles, R. , Alberio, L. , Furlan, M. & Lammle, B. (2002) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 100, 710–713.
3. Bresin, E. , Gastoldi, S. , Daina, E. , Belotti, D. , Pogliani, E. , Perseghin, P. , Scalzulli, P.R. , Paolini, R. , Marceno, R. , Remuzzi, G. & Galbusera, M. (2009) Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thrombosis and Haemostasis*, 101, 233–238.
4. Chakravarty, E.F. , Murray, E.R., Kelman, A. & Farmer, P. (2011) Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 117, 1499–1506.
5. Coppo, P. , Wolf, M. , Veyradier, A., Bussel, A. , Malot, S. , Millot, G.A. , Daubin, C. , Bordessoule, D. , Pene, F. , Mira, J.P. , Heshmati, F. , Maury, E. , Guidet, B. , Boulanger, E. , Galicier, L. , Parquet, N. , Vernant, J.P. , Rondeau, E. , Azoulay, E. & Schlemmer, B. (2006) Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 132, 66–74.
6. Fujimura, Y., Matsumoto, M., Isonishi, A. , Yagi, H. , Kokame, K., Soejima, K. , Murata, M. & Miyata, T. (2011) Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(Suppl 1), 283–301.

7. Hebert, P.C. , Wells, G. , Blajchman, M.A. , Marshall, J. , Martin, C. , Pagliarello, G. , Tweeddale, M., Schweitzer, I. & Yetisir, E. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *New England Journal of Medicine*, 340, 409–417.
8. Hughes, C. , McEwan, J.R. , Longair, I. , Hughes, S. , Cohen, H. , Machin, S. & Scully, M. (2009) Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 529–536.
9. Kavanagh, D. & Goodship, T.H. (2010) Atypical hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion in Hematology*, 17, 432–438.
10. Lapeyraque, A.L. , Malina, M., Fremeaux-Bacchi, V. , Boppel, T. , Kirschfink, M. , Oualha, M. , Proulx, F. , Clermont, M.J. , Le, D.F. , Niaudet, P. & Schaefer, F. (2011) Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *New England Journal of Medicine*, 364, 2561–2563.
11. Malak, S. , Wolf, M. , Millot, G.A. , Mariotte, E. , Veyradier, A. , Meynard, J.L. , Korach, J.M. , Malot, S. , Bussel, A. , Azoulay, E., Boulanger, E. , Galicier, L. , Devaux, E. , Eschwege, V. , Gallien, S. , Adrie, C., Schlemmer, B., Rondeau, E. & Coppo, P. (2008) Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scandinavian Journal of Immunology*, 68, 337–344.
12. McDonald, V. , Laffan, M. , Benjamin, S. , Bevan, D. , Machin, S. & Scully, M.A. (2009) Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *British Journal of Haematology*, 144, 430–433.
13. Nguyen, L. , Li, X. , Duvall, D. , Terrell, D.R. , Vesely, S.K. & George, J.N. (2008) Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion*, 48, 349–357.
14. Peyvandi, F. , Ferrari, S. , Lavoretano, S. , Canciani, M.T. & Mannucci, P.M. (2004) von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 127, 433–439.
15. Peyvandi, F. , Palla, R., Lotta, L.A., Mackie, I., Scully, M.A. & Machin, S.J. (2010) ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 631–640.
16. Pogliani, E.M. , Perseghin, P. , Parma, M. , Pioltelli, P. & Corneo, G. (2000) Defibrotide in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 6, 69–70.
17. Riedl, M., Rosales, A., Zimmerhackl, L.B. & Jungraithmayr, T. (2011) Actual and future strategies for transplantation in atypical HUS associated with mutations in factor H. *Pediatric Transplantation*, 15, 225–228.
18. Scully, M. , Starke, R. , Lee, R. , Mackie, I. , Machin, S. & Cohen, H. (2006b) Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 17, 459–463.
19. Scully, M. , Cohen, H. , Cavenagh, J. , Benjamin, S. , Starke, R. , Killick, S. , Mackie, I. & Machin, S.J. (2007a) Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology*, 136, 451–461.
20. Scully, M. , Yarranton, H. , Liesner, R. , Cavenagh, J. , Hunt, B. , Benjamin, S. , Bevan, D. , Mackie, I. & Machin, S. (2008) Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology*, 142, 819–826.
21. Scully, M. , McDonald, V. , Cavenagh, J. , Hunt, B.J. , Longair, I. , Cohen, H. & Machin, S.J. (2011) A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 118, 1746–1753.
22. Taylor, C.M. , Machin, S. , Wigmore, S.J. & Goodship, T.H. (2010) Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British Journal of Haematology*, 148, 37–47.
23. Terrell, D.R. , Williams, L.A. , Vesely, S.K. , Lammle, B. , Hovinga, J.A. & George, J.N. (2005) The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients,

- idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3, 1432–1436.
24. Werner, T.L. , Agarwal, N. , Carney, H.M. & Rodgers, G.M. (2007) Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *American Journal of Hematology*, 82, 295–298.
  25. Zakarija, A. , Kwaan, H.C. , Moake, J.L. , Bandarenko, N. , Pandey, D.K. , McKoy, J.M. , Yarnold, P.R. , Raisch, D.W. , Winters, J.L. , Raife, T.J. , Cursio, J.F. , Luu, T.H. , Richey, E.A. , Fisher, M.J., Ortel, T.L. , Tallman, M.S. , Zheng, X.L. , Matsumoto, M. , Fujimura, Y. & Bennett, C.L. (2009) Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney International Supplement*, 2, 0–S24.
  26. Zheng, X.L. , Kaufman, R.M. , Goodnough, L.T. & Sadler, J.E. (2004) Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 103, 4043–4049.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Scully, M., Hunt, B. J., Benjamin, S., Liesner, R., Rose, P., Peyvandi, F., Cheung, B., Machin, S. J. and on behalf of British Committee for Standards in Haematology (2012), Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 158: 323–335.

1. [www.bshguidelines.com](http://www.bshguidelines.com)
2. Упатството треба да се ажурира на 3 години.
3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.