

BUBREŽNA FUNKCIJA BOLESNIKA S TROMBOTIČKOM TROMBOCITOPENIČNOM PURPUROM

MARINA RATKOVIĆ, DANILO RADUNOVIĆ i BRANKA GLEDOVIĆ

Klinički bolnički centar Crne Gore, Odjel za nefrologiju, Podgorica, Crna Gora

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je multisistemska bolest koja neliječena ima visoku stopu smrtnosti. Prikazujemo slučaj bolesnice od TTP dijagnosticiranog i liječenog u Kliničkom centru Crne Gore, uz prikaz dijagnostike i metodologije liječenja. Opisano je i praćenje bubrežne funkcije bolesnika nakon završenog liječenja i postizanja remisije TTP.

Ključne riječi: trombotska trombocitopenična purpura, plazmafereza

Adresa za dopisivanje: Prof. Marina Ratković, dr. med.
Ljubljanska bb
Podgorica, Crna Gora
E-pošta: omarinaratkovic@gmail.com

UVOD

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je multisistemska bolest koja predstavlja diseminirani oblik trombotičke mikroangiopatije (1). Bolest je prvi put opisao Moschowitz u šesnaestogodišnje djevojčice s febrilitetom, anemijom, neurološkim poremećajima, poremećenom bubrežnom funkcijom i zatajivanjem srca. Bolesnica je umrla nakon dva tjedna, a na obdukcijском nalazu nađeni su hijalini trombi u terminalnim arteriolama većine organa (2).

TTP je originalno bila definirana pentadom simptoma koja je uključivala: trombocitopeniju, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, fluktuirajuće neurološke poremećaje, poremećaj bubrežne funkcije i febrilitet. Međutim, TTP se ne mora prezentirati potpunom pentadom simptoma; neke studije pokazuju da 35 % bolesnika ima od početka pojave bolesti različite neurološke poremećaje, dok se poremećaj renalne funkcije i febrilnost javljaju tek u kasnijem toku bolesti (3). Prema revidiranim kriterijima na TTP treba sumnjati u svih bolesnika s trombocitopenijom i hemolitičkom anemijom (4).

Učestalost bolesti je 3,7 oboljelih na 100 000 stanovnika. Bolest se javlja u dobi od 18. do 71. godine s najvećom učestalosti između 35. i 41. godine. Odnos oboljelih muškaraca i žena je 3:2 (1). Smrtnost neliječenih bolesnika doseže 90 %, dok je kod bolesnika liječenih

terapijskom izmjenom plazme znatno niža i iznosi 15 % (5).

Klinički tok se može manifestirati u obliku jedne epizode, kronične recidivirajuće bolesti i/ili obiteljske bolesti. Danas je poznato da je hereditarni i akutni stečeni oblik ove bolesti posljedica nedostatka ili deficijencije proteaze von Willebrandovog faktora (vWF), poznatog kao ADAMTS13 (dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondin tip 13 motivima, protein koji cijepa i dijeli von Willebrandov faktor) (6). U odsustvu ADAMTS13 ultra veliki multimeri von Willebrandovog faktora (ULVWF – *Ultra Large Multimers of vWF*) oslobođeni iz stanica endotel, nisu odgovarajuće razgrađeni i izazivaju spontano stvaranje intravaskularnih trombocitnih agregata, najčešće u mikrovaskulaturi mozga i bubrega, kao i ostalih organa, što ima za posljedicu tkivnu hipoksiju i ishemiju i oštećenja zahvaćenih organa (7). Kongenitalni TTP je posljedica nasljeđenog nedostatka ADAMTS13, dok je stečena imuna TTP posljedica redukcije aktivnosti ADAMTS13 izazvane formiranjem autoantitijela koja djeluju direktno na ADAMTS13 (8).

Najčešća klinička prezentacija i klinički znaci akutne TTP prikazane su u tablici 1 (4).

Dijagnoza TTP se postavlja kliničkim pregledom bolesnika, na osnovi anamneze i laboratorijskih parametara. Trombocitopenija u krvnoj slici obično iznosi 10-30

Tablica 1.

Klinička prezentacija i znakovi akutne TTP

Trombocitopenija	epistaksa, petehije, modrice, gingivalno krvarenje, hematurija, menoragija, gastrointestinalno krvarenje, retinalna hemoragija, hemoptize
Neuroški poremećaji	konfuzija, glavobolja, pareze, afazija, dizartrija, poremećaji vida, encefalopatija, koma (10 %)
Febrilnost	
Poremećaj renalne funkcije	proteinurija, mikrohematurija, azotemija
Kardijalni poremećaji	stenokardija, hipotenzija, kardijalna insuficijencija
Gastrointestinalni trakt	abdominalna bol
Ikterus	rezultat mikroangiopatske hemolitičke anemije
Nespecifični simptomi	bljedilo, umor, artralgija, mialgija

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije

Autoimuna hemoliza/ Evansov sindrom DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija Stanja povezana s trudnoćom (HELLP sindrom – hemoliza, povećana serumska aktivnost jetrih enzima, trombocitopenija), eklampsija, HUS – hemolitičko uremijski sindrom Neželjena djelovanja lijekova – kinin, simvastatin, interferon, kalcineurinski inhibitori Maligna hipertenzija Infekcije, tipično virusne (CMV – citomegalovirus, adenovirus, HSV – virus <i>Herpes simplex</i>) ili ozbiljne bakterijske (meningokokne, pneumokokne) ili gljivične infekcije Autoimune bolesti (SLE, sclerodermia) Sistemski vaskulitisi HUS – hemolitičko uremijski sindrom (dijareja pozitivan ili negativan) Maligniteti Katastrofični antifosfolipidni sindrom
--

$\times 10^9/L$ pri prezentaciji bolesnika s TTP-om (9). Mehanička fragmentacija eritrocita pri protoku kroz parcijalno okludirane krvne žile izaziva mikroangiopatsku hemolitičku anemiju. Prosječne vrijednosti hemoglobina bolesnika s TTP-om pri prijmu iznose 80-100 g/L, s tipičnom pojavom shizocita u razmazu periferne krvi (10). Niske serumske vrijednosti haptoglobina i povećan udio retikulocita su također posljedica hemolize eritrocita. Direktni Coombsov test je negativan. Kombinacija hemolize i tkivne ishemije ima za posljedicu povećanu proizvodnju laktat dehidrogenaze (LDH) i njenu povećanu serumsku aktivnost. Parametri koagulacije (PV – protrombinsko vrijeme, aPTT- aktivirano parcijalno trombotičko vrijeme i fibrinogen) uglavnom su uredni (11).

Obvezni dio pretraga uključuje i virusološku dijagnostiku biljega virusa hepatitisa B i C, HIV-a, kao i ostalih virusa koji se klinički manifestiraju na sličan način, kako bi se isključila virusološka etiologija i bolesnik odgovarajuće pripremio za liječenje metodom plazmafereze. Koncentracija troponina T je povećana u 50 % bolesnika s idiopatskim TTP-om, što ukazuje i na pridružene srčane manifestacije (12). Smatra se da je u bolesnika u kojih nastupi rana smrt od TTP-a mehanizam smrti zapravo okluzija koronarnih arterija (13). Dokazivanje izrazito smanjene aktivnosti ADAMTS13 aktivnosti (<5 %), ili prisustvo inhibitora ili antitijela na ADAMTS 13 klase IgG potvrđuje dijagnozu TTP, ali je takvo testiranje dostupno malom broju centara (4).

Podskupine TTP-a su: kongenitalna TTP, akutna idiopatska TTP, TTP povezan s HIV infekcijom, TTP po-

vezan s trudnoćom, TTP povezan s upotrebom različitih lijekova, TTP povezan s transplantacijom kostne srži, TTP povezan sa zloćudnim bolestima i TTP povezan s pankreatitisom (4).

Postavljanje dijagnoze TTP može biti veoma komplicirano zbog kliničkog preklapanja s HUS (hemolitičko uremijskim sindromom), autoimunim bolestima i stanjima povezanim s trudnoćom. Diferencijalna dijagnostika prikazana je u tablici broj 2 (4).

Obvezni dio pretraga pacijenata s TTP-om uključuje CT (kompjuteriziranu tomografiju) i/ili MRI (magnetnu rezonanciju) mozga zbog udružene neurološke simptomatologije, kao i CT abdomena, male zdjelice i prsnog koša, neophodnih u isključivanju eventualnog prisustva maligniteta i paraneoplastičkog sindroma. Sve bolesnice generativne dobi obvezno treba ispitati na potencijalnu trudnoću, a u isključivanju sistemskih bolesti kao mogućih pokretača TTP-a treba odraditi cjelokupnu imunoserološku dijagnostiku u potrazi za autoantitijelima (4).

U bolesnika s kongenitalnim TTP-om u čijoj osnovi stoji nedostatak aktivnosti ADAMTS13, u zavisnosti od fenotipa, bolest se ne mora ispoljiti poslije rođenja ili u djetinjstvu. Oni mogu biti asimptomatski nosioci sve do precipitirajućeg događaja koji će rezultirati i očitovati se TTP-om. Precipitirajući događaji uključuju: epizode febriliteta, infekcije, vakcinacije, prekomjerni unos alkohola u organizam, trudnoću (14).

Najčešći oblik TTP-a koji se susreće u kliničkoj praksi je akutni idiopatski TTP. On je posljedica stvaranja

anti ADAMTS 13 autoantitijela klase IgG koja blokira ju aktivnost ADAMTS13 i izazivaju ispoljavanje bolesti (15).

Glavni oblik liječenja TTP-a je terapijska izmjena plazme – plazmafereza, posljedica čijom se upotrebom stopa smrtnosti bolesnika s TTP-om smanjila sa 90 % na 10-20 %. Plazmafereza omogućava uklanjanje antitijela iz krvi, kao i kompleksa antitijelo –ADAMTS 13. Tretman s PF (plazmaferezama) treba započeti što ranije, i to u prvih 4-8 h poslije prijma bolesnika, bez obzira na vrijeme pojave simptoma. Odgađanje započinjanja liječenja PF značajno povećava stopu smrtnosti (16). Optimalni režim i protokol PF nisu definirani. Prema nekim protokolima preporučuje se PF sa 1,5 × PV (volumen plazme) prva tri dana liječenja, a zatim nastaviti sa izmjenama 1,0 PV (4). Intenzivnije PF, primjerice dva puta/dan preporučuju se kod rezistentnih slučajeva, kao i kod onih slučajeva gdje se nova, pridružena simptomatologija poput neurološke i kardiogene razvija tijekom liječenja (4,17). Dnevne PF treba nastaviti barem 2 dana poslije potpune remisije simptoma s postizanjem normalnog broja trombocita u perifernoj krvi (> 150×10⁹/L) (4,18). Odmah nakon započinjanja liječenja s PF, u terapiju treba uključiti kortikosteroide (metilprednizolon i.v., a nakon toga nastavak s peroralnom terapijom), dok se kod bolesnika s recidivirajućim epizodama TTP-a i onih koju su rezistentni na terapiju s PF u terapiju uvodi rituksimab (Mabthera) (4,19). Od momenta kada se u liječenju postigne povećanje broja trombocita u perifernoj krvi >50 × 10⁹/L, u terapiju se zbog prevencije tromboze uvode LMWH (niskomolekularni heparini) i aspirin (4,20).

Relaps TTP-a definiran je kao epizoda akutnog TTP-a poslije više od 30 dana remisije i događa se u 20-50 % slučajeva. Upotreba rituksimaba u liječenju akutnih epizoda relapsa smanjuje i odgađa epizode relapsa (21,22).

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 29 godina primljena je na Odjel hematologije KCCG-a zbog izrazite trombocitopenije i anemije utvrđene inicijalnom obradom u hitnoj prijamoj ambulanti. Simptomi bolesti su se javili devet dana prije prijma u smislu sindroma sličnog gripi. Bolesnica se žalila na opću malaksalost, slabost, neprecifne bolove u mišićima, generaliziranu mialgiju, artralgiju, osjećaj bola i grebanja u grlu praćen povišenom tjelesnom temperaturom do 37,5° C. U regionalnoj zdravstvenoj ustanovi gdje je bila inicijalno pregledana ordinirana je antibiotska terapija amoxicilinom koju je bolesnica uzimala. Dan prije prijma dolazi do pojave žutice. Od ranije je bolesnica liječena od kardi-

ologa zbog tahikardije i bila na terapiji bisoprololom u dozi od 2,5 mg/dan. Ostatak anamneze o ranijim bolestima bez osobitosti.

Bolesnica je pri prijmu bila tahikardna, 130/min, bez promjena ST spojnice u EKG-u. Imala je hipertenziju, uz vrijednost krvnog tlaka od 160/90 mm Hg. U laboratorijskim nalazima potvrđena je anemija s vrijednostima hemoglobina od 79 g/L, eritrociti Er 2,65 G/L, hiperbilirubinemija 88,3 μmol/L, i trombocitopenija (Trc 45 G/L) praćena blagom leukocitozom (Le 14,6 G/L).

Nađe se hiperbilirubinemija 146,4 μmol/l, povećana serumska aktivnost LDH 1322 U/l, povišene vrijednosti CRP-a (C-reaktivni protein) 15,9 mg/L, ubrzana sedimentacija SE 36, uz uredan hepatogram, vrijednosti ukupnih proteina, albumina, dušičnih tvari (ureja, kreatinin) i bez ispada u koncentraciji elektrolita. Aktivnost alfa amilaze bila je uredna. U koagulacijskom statusu PV je bio 12,5 s, INR 1,18, aPTT blago produženo 33,9 s, uz vrijednosti D-dimera 404 μg/L (referentni opseg 64-246 μg/L). U nalazu sedimenta urina nađena je proteinurija (+), pozitivan hemoglobin, uz izrazitu eritrocituriju (broj Er 529).

U perifernom razmazu krvi uočen je veliki broj fragmentiranih eritrocita (shizocita). U mijelogramu nađena je hipercelularna koštana srž; megakariociti u većem broju, uočena je eozinofilija. Nije bilo prekida u sazrijevanju stanica mijeloidne i limfoidne loze. Imunoelktroforezom proteina nađena je imunodeficijencija IgA. Koncentracija IgA bila je manja od 0,25 g/L (referentni opseg 0,65-4,21g/L) uz urednu koncentraciju IgM i IgG. Direktni i indirektni Coombsovi testovi bili su negativni. Haptoglobin je bio snižen <0,07 g/L (referentni opseg 0,30-2,0 g/L).

Ispitivani biljezi virusa hepatitisa B, C i HIV-a bili su negativni. EBV (VCA) antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti CMV antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti Parvo virus B19 IgM negativna, IgG negativna, antitijela IgM na *Toxoplasma gondii* IgM negativna, IgG pozitivna, anti *Influenza virus A* antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti *Influenza virus B* antitijela IgM negativna, IgG pozitivna. Bris ždrijela i nosa na bakterije bio je sterilan, kao i sputum. U urinkulturi izolirana je bakterija *Enterococcus spp.* >100 000 /1 mL urina, rezistentna na eritromicin, kloramfenikol, norfloksacin, osjetljiva na ampicilin, gentamicin i vankomicin.

Hormonski status štitne žlijezde bio je uredan, a ispitivani tumorski biljezi (CEA – karcinoembrionalni antigen, AFP – alfa fetoprotein, Ca 19-9, Ca 15-3) u referentnim granicama. Koncentracija β-hCG bila je

manja od 1,20 IU/L, čime je uz UZV pregled isključena trudnoća.

Imunoserološkim ispitivanjem potvrđena snižena serumska vrijednost C₄ komponente komplemента (0,3 g/L) uz urednu koncentraciju C₃ komponentne komplemента. Rendgenogram pluća i srca, kao i UZV abdomena, bili su uredni. U terapiju su uvedeni kortikosteroidi, ali bez poboljšanja stanja. Zbog anemije dobila je jednu transfuziju koncentrata eritrocita na koju je došlo do pojave alergijske reakcije. Trećeg dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja općeg stanja. Bolesnica je i dalje bila febrilna uz pojavu neuroloških ispada i pogoršanja stanja svijesti sve do sopora. Neurološkim pregledom utvrđena je tetrapareza. Na urađenom CT glave nisu nađene patološke promjene u moždanom parenhimu.

Očitovanjem karakteristične pentade simptoma: trombocitopenija, febrilitet, Coombs negativna hemolitička anemija sa shizocitima u perifernom razmazu, neurološki poremećaji – tetrapareza i poremećaj bubrežne funkcije – proteinurija, utvrđeno je da se radi o TTP-u. Bolesnica je prebačena u jedinicu intenzivnog liječenja gdje je započeto liječenje PF (plazmaferezama). Ukupno je tretirana sa 5 plazmafereza sa svježe smrznutom plazmom i izmjenom 1,5 volumena plazme. Tretirana je i antibioticima, inhibitorima protonske pumpe, antiedematoznom terapijom, kortikosteroidima, insulinom, preparatima kalcija, antihistaminicima. Diureza se tokom čitavog boravka u jedinici intenzivnog liječenja održavala oko 3000 mL/24h, dok su vrijednosti dušičnih tvari u serumu bile uredne. Od trećeg dana boravka u jedinici intenzivnog liječenja bolesnica postaje svjestna i orijentirana, kardiopulmonalno stabilna i prelazi na peroralnu ishranu. Od tada ulazi u poliuričnu fazu s diurezom 5-7 L/24h.

Nakon stabilizacije stanja bolesnica je prevedena iz jedinice intenzivnog liječenja na odjel nefrologije radi procjene bubrežne funkcije. Prije otpusta izmjereni klirens kreatinina iznosio je 1,30 mL/s, a proteinurija 321 mg/24h pri diurezi od 2400 mL, cistatin C 1,14 mg/mL (referentni opseg 0,53 do 0,95 mg/mL) uz vrijednosti β₂ mikroglobulina 1768 ng/mL (referentni opseg 604 – 2286 ng/mL). Vrijednosti hemoglobina na otpustu bile su 107 g/L.

Nastavljena je terapija kortikosteroidima uz postupno smanjivanje doze uz redovite kontrole hematologa i nefrologa. Dvadesetpet mjeseci nakon prve hospitalizacije bolesnica je hitno hospitalizirana na Odjelu hematologije KCCG-a zbog febriliteta (39° C), mialgija i artralgijska koje su dominirale simptomima, subikterusa, bez limfadenopatije i znakova akutnog hemoragijskog sindroma. U inicijalnoj laboratorijskoj obradi nađena je trombocitopenija (Trc 20,1 G/L) uz povišene



Sl. 1. Izgled filtrata nakon prve plazmafereze

vrijednosti jetrenih transaminaza (AST, ALT), LDH i CRP-a. Koagulogram je bio uredan. Bila je prisutna hiperbilirubinemija (68,8 μmol/L, referentni opseg 3,4-20,5 μmol/L). Vrijednosti dušičnih tvari u serumu su bile uredne. Direktni i indirektni Coombsovi testovi bili su negativni. U nalazu sedimenta urina potvrđena je proteinurija (+). Na perifernom razmazu krvi potvrđeni su shizociti. Nije bilo neuroloških ispada. PCR dijagnostikom potvrđen *Influenza A* virus, subtip H3, dok je PCR na *Influenza* virus tip A, subtip H1 i *Influenza* tip B virus bio negativan. Ustanovljeno da se radi o relapsu TTP-a, koji je najvjerojatnije bio izazvan i pokrenut virusnom infekcijom. Pacijentica je tretirana transfuzijama SSP. Ukupno je dobila 6 transfuzija SSP. Tretirana je i antivirusnom terapijom (oseltamivirom – Tamiflu), kortikosteroidima, antibiotikom (ceftriakson za i.v. primjenu), inhibitorima protonske pumpe i simptomatskom terapijom. Šestog dana hospitalizacije došlo do normalizacije broja trombocita i progresivnog porasta ukupnog broja trombocita s normalizacijom serumske koncentracije ukupnog bilirubina i LDH. Opuštena je na kućno liječenje uz preporuku za terapiju prednizonom (Pronison) u dozi od 20 mg uz sukcesivno smanjivanje doze i praćenje od hematologa.

Nakon stabilizacije stanja serum bolesnice je poslan u inozemni centar radi ispitivanja aktivnosti ADAMTS13. Rezultat testiranja je pokazao normalnu aktivnost ADAMTS13.

Drugi relaps TTP-a potvrđen je šest mjeseci nakon prvog relapsa, nakon pojave sindroma nalik na influencu. I dalje je perzistirala imunodeficijencija IgA. Zbog ponavljanih relapsa odlučeno je da se bolesnici u terapiju uvede rituksimab (Mabthera). Ukupno je tretirana sa četiri ciklusa rituksimabom, bez komplikacija. Nakon završene terapije do sada više nije bilo relapsa bolesti.

RASPRAVA

U opisanom je slučaju dijagnoza TTP-a postavljena očitovanjem pentade simptoma karakterističnih za TTP. Treba naglasiti da se TTP često ne manifestira kompletnom pentadom simptoma, 35 % bolesnika nema neurološke ispade u kliničkoj slici, a febrilitet i poremećaj bubrežne funkcije pri postavljanju dijagnoze nisu stalno prisutni simptomi (3). Neurološki ispadi obuhvaćaju različite poremećaje kao što su: glavobolja, poremećaji kognitivnog statusa, tranzitorne ishemijske atake, fluktuacija razine svijesti uključujući potpuni gubitak svijesti – komu, koja je loš prognostički faktor izlječenja i preživljavanja bolesnika (5,23). U naše je bolesnice neurološka simptomatologija uključivala diskretnu tetraparezu, koja se nakon tretmana povukla. Akutna renalna insuficijencija u okviru TTP-a koja bi zahtijevala liječenje metodom zamjene renalne funkcije dijaliznim metodama je rijetka (5,23). Ako se javi renalna insuficijencija, ona je diferencijalno-dijagnostički više indikativna na HUS (hemolitičko-uremijski sindrom). Ako je u kliničkoj slici prisutna dijareja, može se diferencijalno-dijagnostički sumnjati na dijareja-pozitivni HUS, koji je tipično povezan s verotoksinom izazvanom dijarejom s tragovima krvi (24). Dijareja-negativni HUS nije povezan s pojavom dijareje u kliničkoj slici, ali može biti povezan s multisistemskom simptomatologijom koja bi ukazivala na TTP (25). Primarni faktor za diferenciranje HUS-a i TTP-a je prisustvo oligurije ili anurije karakteristično i tipično za HUS (26). Diferencijalno-dijagnostički isključen je TTP povezan s trudnoćom, TTP povezan s malignitetima i pankretitisom, TTP povezan s HIV infekcijom. Isključene su autoimune i sistemske bolesti koje kliničkom slikom mogu imitirati simptome TTP-a. Dokazana je uredna aktivnost ADAMTS13, čime je isključen kongenitalni TTP. Najvjerojatnije se radilo o akutnom idiopatskom TTP-u koji je bio posljedica stvaranja antitijela koja su blokirala aktivnost ADAMTS13, mada zbog nedostatka adekvatnih dijagnostičkih postupaka nisu dokazana. U sve tri epizode proizvodnja anti ADAMTS13 IgG antitijela mogla je biti potaknuta virusnim infekcijama (u sve tri epizode bolest je počela sindromom nalik na influencu, ali je samo u drugoj epizodi dokazana infekcija virusom influence). Bolesnica je imala dva relapsa. Prema studijama o TTP-u u desetogodišnjem praćenju bolesnika s TTP-om re-

laps se bilježi u 36 % oboljelih (27). Prospektivne studije su pokazale da je upotreba rituksimaba učinkovita i sigurna kod bolesnika s imunim TTP-om, u kojih nije postignut terapijski odgovor na primjenu plazmafereze i kortikosteroida, kao i u bolesnika s relapsom akutnog idiopatskog TTP-a. Kod pacijenata koji su liječeni od TTP-a rituksimabom dokazana je redukcija razine anti ADAMTS13 IgG antitijela i povećanje aktivnosti ADAMTS13. Upotreba rituksimaba u liječenju također smanjuje rizik relapsa (22). Prema preporukama rituksimab treba primijeniti u liječenju bolesnika s TTP-om uz plazmaferezu i kortikosteroide, ako postoji kardiološka i neuroška simptomatologija i patologija koja je udružena s većim rizikom od pobolijevanja i smrtnosti (28). Kod bolesnika s relapsom prema preporukama većeg broja protokola za TTP treba obvezno u liječenju primijeniti rituksimab (4,22,28).

U literaturi se navode različiti lijekovi u vezi s nastankom TTP-a. Među njima se najčešće spominje kinin, tiklodipin, klopidogrel, simvastatin, trimetoprim sulfametoksazol, pegilirani interferon, hormonski preparati s visokom koncentracijom estrogena i kontraceptivne pilule (29,30). Preporučuje se da žene koje su ranije imale epizode TTP-a izbjegavaju kontraceptivne pilule, a ako se ipak odluče za njihovu upotrebu, treba im savjetovati upotrebu kontraceptiva koji ne sadrže estrogen (4). Iako je kratkotrajna prognoza bolesnika s TTP-om liječenim plazmaferezama odlična, dugotrajno praćenje pokazuje da bolest ostavlja posljedice na organima i organskim sustavima značajno povećavajući pobolijevanje i smrtnost bolesnika (31,32).

ZAKLJUČAK

TTP je hitno stanje kod kojeg izlječenje i preživljavanje bolesnika ovisi o brzini postavljanja dijagnoze, kao i o razdoblju potrebnom za postavljanje dijagnoze i za započinjanje aktivnog liječenja terapijskim izmjenama plazme (plazmaferezama) i ostalom terapijom (kortikosteroidi, rituksimab, simptomatska terapija). U slučaju naše bolesnice dijagnoza TTP-a je postavljena na osnovi anamnestičkih podataka, kliničke slike i kliničkog toka i razvoja simptoma i dodatnih pretraga kojima su dobijeni rezultati koji su se uklopili u dijagnozu TTP-a. Odmah nakon postavljanja dijagnoze primijenjeno je liječenje terapijskim izmjenama plazme uz terapiju kortikosteroidima. Do sada su zabilježene dvije epizode relapsa, zbog čega je bolesnica tretirana imunološkom terapijom rituksimabom na čiju je primjenu došlo do postizanja remisije. Primijenjenim metodama liječenja postignut je i potpuni oporavak bubrežne funkcije, ali uz arterijsku hipertenziju koja je zaostala i nakon primijenjenog liječenja i postizanja remisije.

L I T E R A T U R A

1. Levine SP. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other forms of nonimmunologic platelet destruction. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, vol 1. 10th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1999, 1612-22.
2. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 1985; 36:294-7.
3. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura – then and now. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006; 36: 81-9.
4. Scully M, Hunt B, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F i sur. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-35.
5. Scully M, Yarranton H, Liesner R i sur. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology* 2008; 142: 819-26.
6. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor – cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98: 1662-6.
7. Levy GG, Nicholas WC, Lian EC i sur. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.
8. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor- cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839-46.
9. Devenlous J, Tsigotis P, Bolla G i sur. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Annals of Haematology* 2000; 79: 66-72.
10. Vesely SK, George JN, Lammle B i sur. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura – presenting features and clinical outcomes in prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60-8.
11. Tuncer HH, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictions of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: a single center experience. *Transfusion* 2007; 47: 107-14.
12. Hughes C, McEwan JR, Longair I i sur. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thrombosis Haemostasis* 2009; 7: 529-36.
13. Gami AS, Hayman SR, Grande JP, Garovic VD. Incidence and prognosis of acute heart failure in thrombotic microangiopathies. *Am J Med* 2005; 118: 544-7.
14. Schneppenheim R, Budde U, Oyen F i sur. Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood. *Blood* 2003; 101: 1845-50.
15. Terrel DR, Williams LA, Veseley SK, Lammle B, Hovington JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS13 deficiency. *J Thrombosis Haemostasis* 2005; 3: 1432-6.
16. Pereira A, Mazzara R, Montegudo J, Sanz C, Puig I, Martinez A. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Haematology* 1995; 127: 433-9.
17. Ngyen L, Li X, Duvall D, Terrel DR, Veseley SK, George NJ. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 2008; 48: 349-57.
18. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998; 13: 133-41.
19. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M i sur. High versus standard dose methylprednisolone in acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; 89: 591-6.
20. Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent fresh frozen plasma usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis* 2007; 93: 154-8.
21. Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed and refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anemia. *Thrombosis and Haemostasis* 2007; 97: 228-33.
22. Scully M, McDonald V, Cavenagh J i sur. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab and plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746-53.
23. Coppo P, Wolf M, Veyraider A i sur. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2006; 132: 66-74.
24. Lapeyraque AI, Malina M, Fremeaux-Bacchi V i sur. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *New Engl J Med* 2011; 364: 2561-3.
25. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Current Opin Hematol* 2010; 17: 432-8.
26. Kim JJ, Goodship TH, Tizard J, Inward C. Plasma therapy for atypical haemolytic uremic syndrome associated with heterozygous factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2073-6.
27. Shumak K.H., Rock G.A., Nair R.C. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 569-72.
28. Bresin E, Gastoldi S, Diana E i sur. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 2009; 101: 233-8.
29. Zakarija XL, Moake JL, Bandarenko N i sur. Ticlopidine and clopidogrel associated thrombotic thrombocytopenic

purpura (TTP): review on clinical, laboratory, epidemiological and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl* 2009; 2: 0-24.

30. Martin MG, Whitlatch NL, Shah B, Arepaly GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Hematol* 2007; 82: 679-81.

31. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi L, Brunetta B. Treatment of thrombotic microangiopathies with plasma exchange. *Hematology* 2007; 12: 63-7.

32. Basic-Jukic N, Kes P, Brunetta B. Fatal relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura after cardiac surgery in patient with congenital absence of vWF-cleaving protease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1734-5.

S U M M A R Y

KIDNEY FUNCTION IN A PATIENT WITH THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

M. RATKOVIĆ, D. RADUNOVIĆ and B. GLEDOVIĆ

Montenegro Clinical Center, Department of Nephrology, Podgorica, Montenegro

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a systemic disorder with high mortality rate if not treated with plasma exchange. We present a case of severe thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed and treated at Montenegro Clinical Center, with special reference to the follow-up of renal function.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange