

Lana Mačukanović-Golubović<sup>1</sup>  
Dragana Marković<sup>1</sup>  
Olivera Simonović<sup>1</sup>  
Nada Suvajdžić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za hematologiju  
Medicinski fakultet Niš  
<sup>2</sup>Institut za hematologiju  
Medicinski fakultet Beograd

# **SAVREMENI POGLED NA TROMBOTIČNO TROMBOCITOPENIJSKU PURPURU I HEMOLIZNO-UREMIJSKI SINDROM**

## **UVOD**

Trombotično trombocitopenijska purpura (TTP) i hemolizno - uremijski sindrom (HUS) su bolesti koje se karakterišu hemoliznom anemijom, trom-bocitopenijom i trombotičnim okluzijama mikro-vaskulature u brojnim organima.<sup>(4)</sup>

TTP je prvi put opisao 1924. g. Moskowitz kod 16 - godišnje devojke koja je iznenada dobila povišenu temperaturu, anemiju, poremećaj funkcije bubrega, znake poremećaja centralnog nervnog sistema i srčanu slabost.<sup>(1)</sup> Pregledom krvne slike zapažena je trombocitopenija uz adekvatan broj megakariocita u kostnoj srži. Unutar dve nedelje došlo je do smrtnog ishoda, a na biopsiji su otkriveni hijalini trombi u terminalnim arteriolama i kapila-rima. Mikrovaskularni trombi su nazvani " hijalini" jer se sastoje od agregata trombocita u mreži po-limera fibrina.<sup>(8)</sup> Termin TTP je uveo Singer 1947.g.

Nekoliko godina kasnije (1955) Gasser je opisao sličnu bolest u petoro dece sa akutnom bubrežnom insuficijencijom, gde je smrt nastupila zbog renalne kortikalne nekroze. Bolest je poznata kao hemolizno - uremijski sindrom ili Gasser-ova bolest.

TTP i HUS su u početku opisivani kao različite bolesti, a sada se tretiraju kao različito ispoljavanje jednog istog procesa, jer trombotična mikroangiopatija predstavlja u oba sindroma glavnu patološku leziju, a većina kliničkih i laboratorijskih nalaza se preklapaju kod pacijenata sa HUS-om i TTP-om. Dijagnoza TTP se postavlja kada u pacijenata dominiraju neurološka oštećenja, a dijagnoza HUS-a kada je u dece bubrežna insuficijencija glavno obeležje sindroma.

Trombotično trombocitopenijska purpura se retko javlja. Incidenca je 3,7 na milion stanovnika, ali u poslednje vreme beleži se porast bolesti koji nije u vezi sa poboljšanom dijagnostikom, već se radLo pravom porastu učestalosti. Prema podacima Texas Medical Centra u 1970. g. registrovan je 1-2 slučaja TTP godišnje, a u 2000. g. oko 40 slučaja. Sindrom se učestalije javlja kod osoba ženskog pola u trećoj i četvrtoj deceniji života, pri čemu TTP može da se javi u bilo kojoj starosnoj grupi.

Prva epizoda TTP je akutna i razvija se bez posebnog precipitirajućeg faktora ili stanja. Međutim, smatra se da nasledni faktori, trudnoća, imunološke i zarazne bolesti i reakcije preosetljivosti mogu da budu povezane sa pojavom TTP. Moguće je da se jedna epizoda TTP, posle uspešnog lečenja, više nikada ne ponavlja.<sup>(9)</sup>

Postoji nekoliko tipova TTP: *kronični relap-sirajući TTP* koji može biti i kongenitalni i obično se manifestuje u detinjstvu. Ako se dovoljno rano prepozna i uspešno leci onda se rekurencije javljaju u približno tronedeljnim intervalima (hronični oblik bolesti). Novi napadi su dovoljno predvidljivi i lečenje plazmom ih može sprečiti. Mnogo češći je oblik *akutne idiopatske TTP* koji se javlja u periodu kasne adolescencije i srednjeg životnog doba i obično je težeg toka nego hronični relapsirajući TTP. Oko dve trećine pacijenata kod kojih je inicijalna terapija bila uspešna, nikad više nemaju napade. Kod preostalih, bolest se javlja u intermitentnim i nepredvidljivim intervalima (intermitentni oblik bolesti).

#### KLASIFIKACIJA TTP - HUS

- kongenitalni
- idiopatski
- lekovima uzrokovan: alergijski - kinin, tik-lopidin, klopidrogol
- dozno-zavisna toksičnost: mitomicin C, cik-losporin,
- pentostatin, gemcitabin
- trudnoća
- kancer - citostatici
- autoimune bolesti (SLE, antifosfolipidni sindrom)
- alogena transplantacija matičnih ćelija he-matopoeze
- AIDS

#### ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiologija sindroma je nedovoljno poznata, a patogeneza je heterogena.<sup>(7)</sup>

##### *Hereditarni faktori*

U patogenezi TTP ulogu imaju hereditarni faktori o čemu govore slučajevi familijarnog javljanja TTP. Kod dece, familijarno javljanje TTP-HUS je indikator lošije prognoze u odnosu na TTP odraslih i razlikuje se od klasičnog epidemičnog HUS u detinjstvu.

##### *Imunološki faktori*

TTP se javlja u okviru reumatskih bolesti, hi-persenzitivnih reakcija, paraproteinemija i transplantacije tkiva. Udruženost vaskulitisa i trombotične mikroangiopatije u patologiji ovih stanja potvrđuje koncept da autoimuni vaskulitis može da izazove vaskularno oštećenje koje rezultira u TTP-HUS. Značajnu signifikantnost ima ispitivanje pacijenata sa TTP- HUS udruženim sa antitelima izazvanim kininom (kinin zavisna antitela). U patogenezi je moguća aktivacija neutrofila koji oštećuje okolni endotel oslobađanjem slobodnih radikala.

Ova hipoteza je značajna jer u praksi postoji sličan mehanizam kod pacijenata koji su izloženi slobodnim radikalima iz lekova, vaskularnim toksinima, radijaciji, ali zahteva dalje ispitivanje.

##### *Udruženost sa malignitetom*

TTP-HUS je povezan sa mukoznim adenokarcinomima gastrointestinalnog trakta, pankreasa ili prostate, a takođe se opisuje kao komplikacija kancer terapije (mitomicin C, kombinacija bleo-mvcina i cisplatina ili korišćenje radioterapije i visoke doze hemioterapije pre transplantacije kostne srži). U literaturi je zabeležen visoko varijabilni interval od zadnjeg davanja hemioterapije do razvoja TTP-HUS od jednog dana do 7 meseci. Da li je razvoju TTP-HUS doprinela terapija ili malignitet ostaje za sada nerazjašnjeno.

##### *Udruženost sa HIV*

Brojni slučajevi TTP se javljaju kod pacijenata sa HIV-om (većinom su homoseksualci i iv narkomani). Među obolelima dominiraju osobe ženskog pola. Patohistološki nalaz ukazuje na pojavu mikrotromba u većini organa. Ipak, u velikoj seriji pacijenata sa HIV infekcijom nije se pokazala povezanost sa TTP tako da se ovom uzroku TTP ne može pripisati veliki značaj.

### *Oštećenje endotela i poremećaj u agregaciji trombocita*

U patogenezi TTP-HUS primarni događaj je abnormalna produkcija i metabolizam vWF (džinovski multimeri vWF koji izazivaju agregaciju trombocita) i oštećenje/ stimulaciju endotela (oksidativni stres). Endotelno oštećenje pokreće aktivaciju i agregaciju trombocita, formiranje fibrinskih depozita, što rezultuje histopatološkim nalazom trombotične mikroangiopatije zajedničke za različite forme HUS-TTP. Mikrotrombi se sastoje pretežno od agregata trombocita i naslaga fibrina i mogu da se nađu u arteriolama i kapilarima bubrega, mozga, kože, pankreasa, srca, slezine i nadbubrežnih žlezda.<sup>(8)</sup>

Moguće objašnjenje za sistemsku agregaciju trombocita u TTP dobijeno je ispitivanjem pacijenata sa hroničnom relapsirajućom TTP. Istraživanja su ukazala na prisustvo polimernih formi vWF mnogo većih dimenzija nego što se uobičajeno nalaze u cirkulaciji. Postavljena je hipoteza da endotelne ćelije normalno sintetišu vWF u obliku velikih polimera i sekretuju ih anterogradno u cirkulaciju i retrogradno u subendotelijum. VWF bi služio kao početni molekulski "privlačilac" za adheziju i agregaciju trombocita.

Kad vaskularna trauma ogoli

subendotelijum i što je veći molekul vWF, to je veća mogućnost ovog molekula da veže trombocite za oštećena mesta na endotelu. Anterogradna sekrecija vWF u cirkulaciju je važna jer vWF služi kao nosač F VIII koagulacije i na taj način produžava njegovo vreme poluživota u cirkulaciji. Zbog polimera vWF velike mase i njihovog velikog kapaciteta da pokrenu agregaciju trombocita, postavljena je hipoteza da se ovi polimeri cepaju u manje forme pod dejstvom enzima - metalproteinaze koja zahteva kalcijum. Manji polimeri vWF imaju manju sposobnost vezivanja za trombocite, uzrokujući njihovu agregaciju.

Ispitivanja su pokazala da u hroničnom relapsirajućem TTP deo postoji apsolutni deficit ovog enzima (enzim odsutan, strukturno neefikasan ili inaktivan) koji se koriguje davanjem sveže smrznute plazme. Onog trenutka kada se veliki polimeri vWF nagomilaju u kritičnoj koncentraciji počinje gomilanje trombocita i bolest ponovo ulazi u relaps.

U plazmi skoro svih pacijenata sa akutnom idiopatskom TTP otkriven je inhibitor metaloproteinaze (verovatno se radi o autoantitelu klase IgG) što ukazuje na autoimunu prirodu TTP. Ovi pacijenti zahtevaju ne samo nadoknadu metaloproteinaze vWF već i uklanjanje autoantitela.

### KLINIČKA SLIKA

Klinički simptomi i znaci u TTP mogu biti uslovljeni trombocitopenijom i hemoliznom anemijom s jedne strane i mikrotrombozama u raznim organima s druge strane.<sup><12)</sup>

Klasična pentada simptoma i nalaza (po Amos-rosiu i Ultmanu): povišena temperatura, trombocitopenija, mikroangiopatska hemolizna anemija, neurološki simptomi i znaci i poremećaj bubrežnog rada su prisutni u 40 % pacijenata.

Klasični trijas: mikroangiopatska hemolizna anemija, trombocitopenija (potrošna) i bizarni neurološki poremećaji se javljaju u oko 75 % pacijenata.

Nova definicija TTP podrazumeva prisustvo Coombs negativne hemolizne anemije i trombocitopenije u odsustvu bilo kog poznatog uzročnika ove dve manifestacije.

Neurološke abnormalnosti u vidu razdražljivosti, zbunjenosti, grčeva, motorne paralize, poremećaj senzibiliteta, znaka oštećenja kičmene moždine, glavobolje i konfuzije su najčešći nalazi u 84-92 % pacijenata.

Osnovni laboratorijski nalaz neophodan za dijagnozu TTP- HUS je mikroangiopatska hemolizna anemija. Anemija je obično izrazita, kod 99 % pacijenata nivo hemoglobina je manji od 10 mg/dl, a kod 40 % manji od 6,5 mg/dl. U perifernoj krvi nalaze se fragmentisani eritrociti (shizociti). Eritrociti se fragmentiraju prilikom prelazanja kroz agregate trombocita koji su zapušili mikrocirkulaciju. Raspadanjem eritrocita u cirkulaciju se oslobađa velika količina enzima, posebno LDH koji je marker intra-vaskularne destrukcije eritrocita. LDH takođe raste kada ishemijska područja podlegnu nekrozi, tako da LDH može poticati od nekrotisanih ćelija miokarda, mozga, pluća, »bubrega i dr. Broj retikulocita je povećan. Coombsov test je negativan, što ukazuje da anemija nije imunološki posredovana.<sup>(5)</sup>

Broj leukocita je normalan ili povišen u oko polovine pacijenata, obično oko  $20 \times 10^9/L$

Progresivna trombocitopenija nastaje jer se trombociti troše u mikrocirkulaciji brže nego što se proizvode megakariocitima kostne srži. Obično se broj trombocita kreće ispod  $20 \times 10^9/l$ , a često su ispod  $10 \times 10^9/l$ . Agregati trombocita reverzibilno okludiraju male krvne sudove izazivajući prolaznu ishemiju organa i tkiva.

Uzorak biopsirane kostne srži pokazuje eri-troidnu hiperplaziju uz normalan ili povećan broj megakariocita. Protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, nivoi fibrinogena i faktori koagulacije su normalni što isključuje DIC.

Bolest može da se prezentuje akutnom bubrežnom slabošću sa trombocitopenijom, intravas-kularnom hemolizom i shizocitima i poznata je kao HUS. Ovaj entitet se klinički razlikuje od TTP po trombocitopeniji i hemolizi koje su blažeg intenziteta, a stvaranje agregata trombocita je ograničeno na mikrocirkulaciju bubrega. U daljem toku bubrezi postaju organi najviše zahvaćeni ishemijom.

### TERAPIJA TTP - HUS

Među različitim terapijskim modalitetima korišćenim u lečenju TTP-HUS plazmafereza danas predstavlja terapijski izbor. Pre primene plazmafereze mortalitet je bio oko 95 %, a posle početka korišćenja plazmafereze stopa smrtnosti je opala na 10%. Preživljavanje je značajno povećano zbog kontrole nad komplikacijama TTP-HUS, kao i zbog načina lečenja.<sup>(1,10)</sup>

Plazmafereze se rade svakodnevno do normalizovanja broja trombocita, nivoa LDH i popravljavanja neurološkog statusa. Trombocitopenija i visok nivo LDH se normalizuju unutar jedne do dve nedelje, a neurološke abnormalnosti i ranije. Efikasnost plazmafereze može da se prati pomoću nivoa LDH. Porast aktivnosti LDH u toku plazmafereze ukazuje na održavanje bolesti i zahteva agresivniji tretman (sprovođenje plazmafereza 2 puta dnevno uz kortikosteroidnu terapiju). Posle povoljnog odgovora plazmafereze se rade na drugi ili treći dan, a sa postizanjem i održavanjem kontinuirane remisije prekida se tretman plazmaferezama.<sup>(3,4,11)</sup>

U SAD skoro svi pacijenti sa TTP (izuzev oni sa hroničnom relapsirajućom TTP) primaju glike kortikoide zajedno sa izmenama plazme. Otkriće da pacijenti sa akutnom idiopatskom TTP ili TTP izazivane vane tiklopidinom, poseduju autoantitela na metale proteinazu vWF, dalo je neke teoretske smernice za sprovođenje glikokortikosteroidne terapije.<sup>(2)</sup>

Kod TTP udruženog sa malignitetom i uzrokovano hemioterapijom odgovor na plazmaferezu je 20 - 30 %, pa je uz postojanje visokog nivoa cirkulirajućih imunih kompleksa u ovakvih pacijenata racionalno korišćenje imunosupresiva.

Pacijenti koji ne reaguju na plazmaferezu su i lošoj, ali ne i beznadežnoj situaciji. Neki od njih reaguju na splenektomiju, verovatno iz razloga što je slezina glavno mesto produkcije autoantitela. Splenektomija kod pacijenata sa TTP i teškom trombocitopenijom je rizična jer hemoragija može takvim pacijentima da ugrozi život, dok transfuzija trombocita može da doprinese nastanku novih agregata i da preopterećuje nove ishemijske komplikacije.<sup>11</sup>

### BUDUĆE SMERNICE ZA TERAPIJU TTP

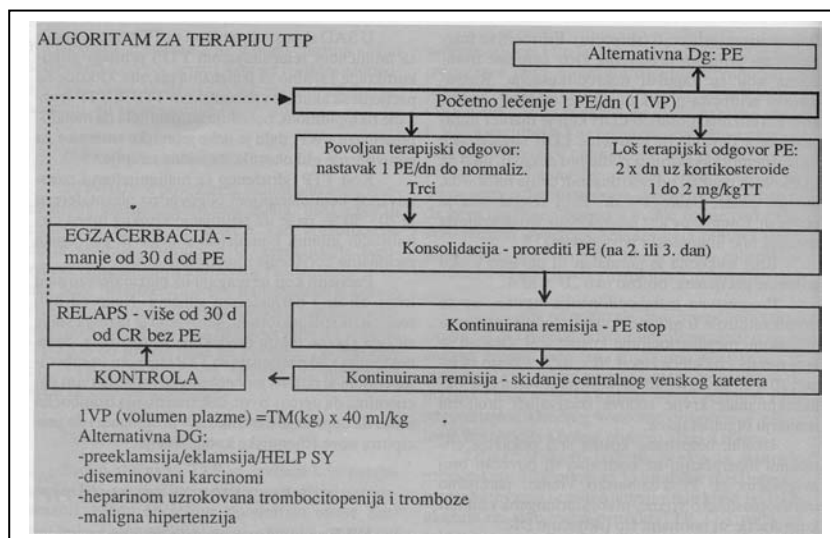
vWF se in vitro pripaja za površne receptore trombocita i dovodi do stvaranja trombocitnih nakupina. Agregacija trombocita posredovana vWF zavisi od vezivanja vWF na dva poznata površinska receptora na opni trombocita - glikoprotein GP IIb / IIIa i GP Ib / IX / V. Jedan trombocit sadrži oko 50 000 prvih receptora i oko 25 000 drugih GF receptora. Buduća terapija TTP bi mogla uticati na blokadu vezivanja velikih polimera vWF na jedan ili oba receptora.<sup>(8)</sup>

Danas postoji nekoliko agenasa sposobnih da blokiraju vezivanje vWF na GP IIb / IIIa. Tu spada abciximab, Fab fragment himernog monoklalnog antitela čoveka- miša i mali ciklični polipeptid-tegrilin.

Blokatori GP IIb/IIIa mogu da predstavljaju terapijsku alternativu za 10-30 % pacijenata sa akutnim epizodama TTP koja ne reaguje na izmenu plazme ili kriosupernatanta. Primena ovih agenasa nije bez rizika jer pacijenti sa TTP koji ne reaguju na glikokortikosteroide i izmenu plazme, obično su sa izraženom trombocitopenijom. Davanje agenasa koji redukuju funkciju i onako smanjenih trombocita mogli bi da precipitiraju fatalno krvarenje kod ovih pacijenata.

## PRIKAZ PACIJENTA SA TROMBOTIČNO TROMBOCITOPENIJSKOM PURPUROM

Pacijentkinja I.D. stara 31 god. iz Niša primljena je u Kliniku za hematologiju - Niš zbog izraženog anemijskog sindroma i trombocitopenije.



**ANAMNEZA:** Osnovne tegobe su se ispoljile dve nedelje pre prijema simptomima vezanim za anemijski sindrom pri čemu je bilo prisutno zamaranje pri najmanjem fizičkom naporu, a bez feb-rilnosti i opšte simptomatologije za limfoprolifera-tivna oboljenja.

Ne daje podatke o ranijim bolestima, povredama, operacijama i alergijama. Ne puši i ne konzumira alkohol. U porodičnoj anamnezi nagira značajnije bolesti.

**OBJEKTIVNI NALAZ:** Pri pregledu pa-cijentkinja je svesna, orijentisana, pokretna, srednjeg rasta i uhranjenosti, bledo-žute kože, izražene kosmatosti muškog tipa, afebrilna, bez patološke periferne limfadenopatije u svim predilekcionim regijama. Glava i vrat: Sklere su lako žuto prebojene, konjunktive slabo prokrvljene, usne blede, jezik gladak, vlažan, neobložen. Grudni koš: Osim tahikar-dije (105/min), ostali nalaz uredan. Trbuh: Trbuh mek, neosetljiv, slezina palpabilna za 1 pp pod LRL. Lokomotorni sistem: Diskretan hemoragijski sindrom kožne forme na obe potkolenice.

**LABORATORIJSKI I DRUGI NALAZI:** Se-dimentacija eritrocita ubrzana (80); u krvnoj slici izražena anemija i trombocitopenija uz povećan broj retikulocita i leukocita. (Erci 1,72 T/L; HCTO, 17 l/L; Hb 53 g/l; MCV 101,6 fl; Lkci 14,7 G/L; Trci 5 G/L; retikulociti 60%.

U perifernom razmazu krvi: Eritrociti pokazuju izraženu anizocitozu i polihromaziju. Prisutni su hipo i hiperhromni oblici, sferociti, mikro i mak-

rociti, bazofilno punktirani kao i brojni fragmenti-rani oblici i eritroblasti. Mijelocita 4%, metamije-locita 3%, štapićastih 4%, segmentovanih 47%, limfocita 22%, monocita 11 %, eozinofila 1%, eri-troblasta 8 %. Kostna srž: izrazito hipercelularna, prisutne su sve tri loze hematopoeze, ali je crvena loza dominantna, izrazito umnožena, megaloblastoidna sa lakim znacima diseritropoeze. Granulopoeza je živa, zastupljena svim razvojnim oblicima i diskretno usporenog toka sazrevanja. Megakariociti su prisutni. Limfocita je 12 %.

Biohemijski parametri krvi: pokazuju diskretno povišenu ureju 9,9, LDH 7750, totalni bilirubin 79,8; direktni bilirubin 11,9, AST 104, ALT 43(povišeni). ANA negativna, Lupus ćelije nisu videne. Waller-Rose , LATEX RF i krioglobulini negativni. Rastvorljivi imuni kompleksi i Clq u granicama normalnih vrednosti. HbsAg, anti HCV i anti HIV negativni. Više puta ponavljan Coombsov test direktni i indirektni negativan. Paul- Bunnell test i Elisa na CMV preko IgM negativni. Regstruje se sniženje FII, F V i F VII koagulacije, D-dimer trostruko uvećan, u odnosu na referentne vrednosti. Tes-tosteron, progesteron, T3, T4 i TSH u granicama normale. 24-časovni urin na hemosiderin negativni, kao i Hamov test.

**GINEKOLOŠKI NALAZ:** ukazuje na policističnu ovarijalnu bolest.

Rth pulmo et cor, EHO abdomena i KT pregled abdomena i karlice uredni. Koštane strukture sele turcike očuvane.

Pacijentkinja je primljena u Kliniku za hematologiju u teškom opštem stanju sa izraženom hemolitičkom anemijom i hemoragijskim sindromom kožnog oblika. Imajući u vidu anamnestičke podatke o naglom početku bolesti koji nismo mogli da dovedemo u neposrednu vezu sa nekim od eti-oloških činilaca, bicitopeniju sa izraženom Coombs negativnom hemoliznom anemijom (u razmazu periferne krvi dominiraju fragmenti eritrocita) i trom-bocitopenijom uz diskretnu pozitivnost i azotnih materija krvi, kod pacijentkinje je postavljena dijagnoza Sy fragmentacije eritrocita TTP/HUS.

Tragajući sve vreme o podlozi TTP/HUS kod pacijentkinje je učinjena kompletna hematološka, radiološko-morfološka, virusološka i imunološka ispitivanja, ali nismo dokazali ni neku od mogućih sistemskih bolesti vezivnog tkiva, ni limfoprolifera-tivna oboljenja. Diferencijalno dijagnostički su razmatrani policistični ovarii kao mogući etiološki uzrok sindroma fragmentacije eritrocita, ali se za sada sa endokrinološke strane ne predlaže ni jedan vid terapije.

**TERAPIJA:** Lečenje se sastojalo u čestim plazmaferezama, primeni kortikosteroida u visokim dozama uz postepeno sniženje doze kao i forsiranju diureze. Na primenjenu terapiju dolazi do postepenog oporavka hematoloških parametara krvi, gotovo normalizacije vrednosti LDH uz vrednost azotnih materija i bilirubina u granicama normale.

Krvna slika pri otpustu: Erci 2,78 T/L; Hgb 94 g/L; Lkci 10,74 G/L; Trci 67 G/L.

Pacijentkinja je u daljem toku ambulantno praćena i pri kontrolnom pregledu januara o.g. imala je urednu krvnu sliku: Erci 4,37 T/L; Hgb 130 g/l; Lkci 10,8 G/L; Trci 325 G/L uz normalizaciju biohumoralnih parametara krvi.

#### LITERATURA

1. Bell WR., Havden MD., Braine MD. et al. : Im-proved survival in trombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med, 1991; 325 (6): 398 - 403.
2. Bennet CL., Weinberg PD., Rosenberg-Ben Dror K. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. Ann Intern Med, 1998; 128 :541-544.
3. Clark WF., Rock GA., Buskard N. et al.: Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med, 1999; 131 : 453-462.
4. Galbusera M., Noris M., Rossi CH. et al.: Increased fragmentation of von Willebrand factor, due to abnormal cleavage of the subunit, parallels disease activity in recurrent hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and discloses predisposition in families. Blood, 1999; 94 (2): 610-620.
5. George JN., El-Harake MA.: Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. In: Beutner E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TI, eds. Williams hematology. 5 th ed. New York: McGraw-Hill, 1995 :1290-1314.
6. Moake JL.: Moschcowitz, multimers, and metalloprotease. N Engl J Med, 1998; 339 : 1629.
7. Moake JL.: Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1997; 34: 83-89.
8. Moake JL.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Thrombosis and haemostasis, 1995 ;74 (1): 240-245.
9. Rashmani R., Avigdor A., Youkla M. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating chronic myelogenous leukemia treated with Interferon-alfa. Acta Haematol, 1998 ; 100 : 204- 206.
10. Rizvi MA., Vesely SK., George JN. et al.: Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome. Transfusion, 2000; 40 : 896-901.
11. Rock G., Porta C, Babbio-Pallavicini E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Semin haematol 1997 ; 34: 126-133.
12. Stefanović S.: Hematologija. Med. knjiga Beograd-Zagreb, 1989.