



Углова Т.А.¹✉, Алешкевич С.Н.¹, Левшукова-Кристал Е.В.¹, Пролесковская И.В.¹,
Климкович Н.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Случай из практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Углова Т.А. – 45% (обзор исследований по патогенетическим механизмам и терапевтической тактике врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (вТТП), описание первого случая диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь, обобщение материала); Алешкевич С.Н. – 30% (описание первого случая диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь, организация диагностического поиска); Левшукова-Кристал Е.В. – 5% (курация пациента); Пролесковская И.В. – 10% (курация пациента, обобщение материала); Климкович Н.Н. – 10% (курация пациента, обобщение материала).

Подана: 08.02.2024

Принята: 01.03.2024

Контакты: druglova@mail.ru, svetlana_alesh@mail.ru, proleskai@mail.ru, det.hematology@mail.ru

Резюме

Представлен обзор исследований по патогенетическим механизмам и терапевтической тактике врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (вТТП). Приведен первый случай диагностики вТТП в детском возрасте у пациентки Республики Беларусь на основе выявления гомозиготной мутации в гене ADAMTS13.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, протеаза ADAMTS13, ген ADAMTS13, пациенты детского возраста



Uglova T.¹, Aleshkevich S.¹, Levshukova-Krystal E.¹, Proleskovskaya I.¹, Klimkovich N.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Uglova T. – 45% (review of studies on pathogenetic mechanisms and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, description of the first case of diagnosis of vTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus, generalization of data); Aleshkevich S. – 30% (description of the first case of diagnosis of vTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus, organization of diagnostic search); Levshukova-Krystal E. – 5% (patient supervision); Proleskovskaya I. – 10% (patient supervision, generalization of data); Klimkovich N. – 10% (patient supervision, generalization of data).

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 01.03.2024

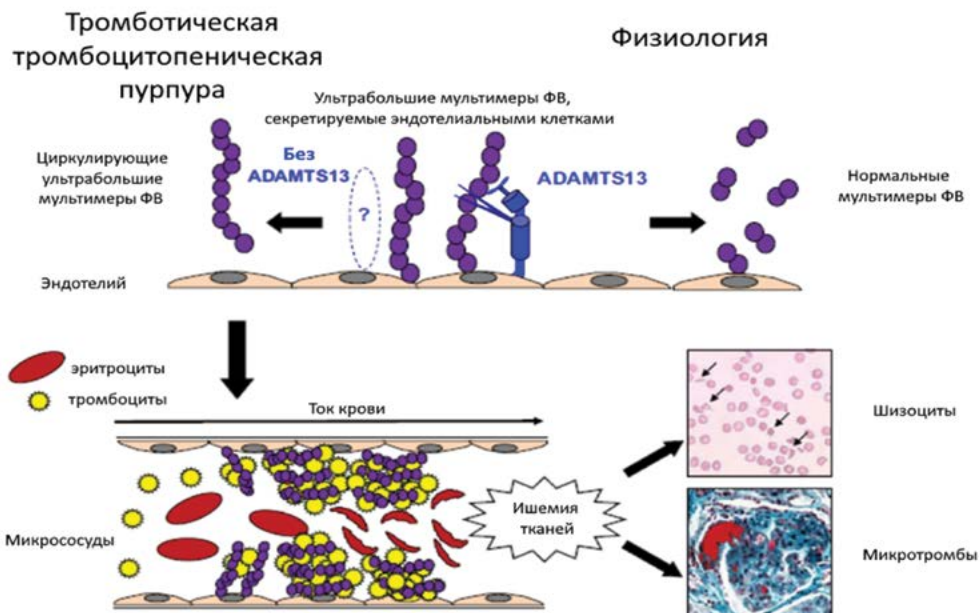
Contacts: druglova@mail.ru, svetlana_alesh@mail.ru, proleskai@mail.ru, det.hematology@mail.ru

Abstract

A review of studies on the pathogenetic mechanisms and therapeutic tactics of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) is presented. The first case of diagnosis of cTTP in childhood in a patient from the Republic of Belarus is presented. She was diagnosed with cTTP based on the identification of a homozygous likely pathogenic variant in the ADAMTS13 gene.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, proteinase ADAMTS13, ADAMTS13 gene, pediatric patients

Наследственная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП), также известная как синдром Апшоу – Шульмана, – это ультраредкое жизнеугрожающее генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся наличием двуаллельных патогенных вариантов гена ADAMTS13, расположенного на хромосоме 9q34, содержащего 29 экзонов. Дефект гена уникален для ТТП и не обнаруживается при других типах микрососудистых патологических состояний, таких как гемолиз или тромбозы. Ген кодирует плазменную металлопротеазу ADAMTS13, расщепляющую сверхбольшие мультимеры фактора фон Виллебранда (ФВ). Мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии вызывают значительное снижение активности ADAMTS13, что приводит к накоплению крупных мультимеров ФВ. Сверхбольшие мультимеры ФВ захватывают циркулирующие тромбоциты за счет взаимодействия между доменом A1 ФВ и GPIb домена тромбоцитов. Следствием этого является окклюзия тромбами, богатыми ФВ и тромбоцитами, микроциркуляторной сети с повреждением различных органов вследствие ишемии, развитие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (см. рисунок).



Патогенез ТТП [1]: ФВ – фактор Виллебранда
Pathogenesis of TTP [1]: von Willebrand factor (vWF)

В настоящее время идентифицировано 260 мутаций гена ADAMTS13 [2–4]: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, инсерции/делеции, структурные варианты и aberrантный сплайсинг. В ряде случаев некоторые синонимичные однонуклеотидные варианты (sSNV) в ADAMTS13 изменяют энергию/стабильность мРНК, нарушают сплайсинг мРНК, нарушают сайты связывания микроРНК и изменяют использование синонимичных кодонов или пар кодонов [5]. Наиболее часто выявляется мутация с.4143_4144dupA (экзон 29: p.Glu1382Argfs*6), однако не установлено взаимосвязи ее гомозиготного наличия с активностью ADAMTS13 и фенотипом заболевания [2]. В то же время у большого числа пациентов со сложными гетерозиготными мутациями явные проявления заболевания развились в раннем возрасте при более высокой исходной активности ADAMTS13 [2]. У пациентов с остаточной активностью ADAMTS13 <3% заболевание проявляется в более ранние сроки [6]. Пациенты с гомозиготным фенотипом R1060W имеют более высокую остаточную активность ADAMTS13. Развитие у них первого эпизода, требующего терапевтического вмешательства, происходит в более позднем возрасте [6]. Миссенс-мутации с 2130C>G ассоциируются с более мягким фенотипом, а мутации с 1335delC – с ранними клиническими проявлениями и повторными тяжелыми эпизодами [7].

Для постановки диагноза вТТП необходим высокий индекс подозрительности, так как распространенность данного заболевания составляет 1 случай на 1 000 000 человек в год [8].

Крайняя редкость вТТП не позволяет всесторонне охарактеризовать клинические проявления и оптимальный терапевтический подход. Тяжесть заболевания



может широко варьироваться у разных людей независимо от наличия той или иной генетической мутации [9]. Нередко пациенты с вТТП даже при уровне активности ADAMTS13 <3% не имеют никаких клинических проявлений [10].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В периоде новорожденности вТТП часто принимают за несовместимость по АВО-системе вследствие гипербилирубинемии и гемолитического характера анемии у новорожденного. Первые часы жизни крайне важны для ребенка с вТТП, так как турбулентная циркуляция крови в открытом артериальном протоке, отсутствующая у плода, способствует повышенному связыванию тромбоцитов с ультрабольшими мультимерами ФВ с последующим развитием тромбоцитопении и системного тромбоза микрососудистого русла [11, 12]. Таким образом, вТТП может являться потенциальной причиной неонатального гемолиза и желтухи, особенно при сопутствующей тромбоцитопении. Пациенты рефрактерны к фототерапии и внутривенному введению препаратов иммуноглобулина (ВВИГ), терапевтический эффект достигается при трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) или концентрата фактора VIII, содержащего ADAMTS13. Диагноз, как правило, устанавливается при возникновении рецидивирующих симптомов. У детей вТТП может не проявляться классическими признаками ТТП, такими как тяжелая тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и ишемическое повреждение тканей. В течение многих лет у них могут быть незначительные симптомы (головная боль, вялость) с периодическими обострениями [13]. Однако изолированная тромбоцитопения является частым проявлением вТТП у детей и так же часто расценивается как иммунная (ИТП). Общеизвестно, что наличие тромбоцитопении при исследовании предполагает обязательный анализ мазка крови. При обнаружении шизоцитов в мазке крови, а также принимая во внимание частые рецидивы и отсутствие эффекта от классической терапии ИТП, целесообразно рассмотреть вопрос об определении уровня ADAMTS13 и/или мутаций гена ADAMTS13.

У детей достаточно часто регистрируются инсульты, преходящая неврологическая симптоматика, ишемические кризы. Нарушения когнитивного статуса (головные боли с аурой, снижение памяти, депрессия, тревожные состояния, плохая концентрация внимания, изменение зрения, забывчивость, утомляемость, нейропатия, дизартрия) могут выявляться без явных клинических признаков инсульта в анамнезе. Инсульт может возникнуть 2 путями: во время острых эпизодов ТТП или в результате постепенной окклюзии сосудов головного мозга скрытыми микротромбами, однако какой из этих механизмов чаще встречается при вТТП, неизвестно. Таким образом, тяжелый дефицит ADAMTS13 представляет собой потенциальный риск когнитивных нарушений, и профилактическое лечение может быть целесообразным для всех пациентов с вТТП [13]. Современные стратегии профилактического лечения включают плазму и концентраты фактора VIII, содержащие достаточное количество ADAMTS13 (Koate, Octaplas).

Хотя тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и неврологические симптомы проявляются в раннем детстве, клинический диагноз часто не ставится до периода взрослой жизни [14]. Триггерами острых эпизодов вТТП могут быть употребление алкоголя, воспалительные заболевания, травмы, применение лекарственных средств. Инфаркты миокарда относительно редки. Со временем

развивается и усугубляется поражение почек вплоть до хронической почечной недостаточности. Особое внимание должно быть уделено беременным женщинам с вТТП. Предполагается, что осложнения во время беременности вызваны турбулентной циркуляцией крови в плаценте. Врожденная ТТП может быть ошибочно принята за преэклампсию или HELLP-синдром. Однако принимая во внимание, что только 6% всех случаев преэклампсии возникает до 30 недель беременности и только у 6% женщин с преэклампсией количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ [15], крайне важно вовремя заподозрить вТТП и определить активность ADAMTS13 у таких женщин.

Терапевтические стратегии, рекомендуемые Международным обществом по тромбозам и гемостазу, направлены на предупреждение острых эпизодов. Большие когортные исследования показали, что до 30% пациентов нуждаются в инфузиях СЗП только в том случае, если у них развивается тромбоцитопения вследствие воздействия таких триггеров, как инфекция, травма или беременность (инфузии СЗП по требованию) [2, 16, 17]. Ежегодная частота острых эпизодов у пациентов с вТТП, получающих регулярную заместительную терапию СЗП, составляет 0,36 (95% ДИ 0,29–0,44) и 0,41 (95% ДИ, 0,30–0,56) у пациентов без регулярной заместительной терапии. Более трети острых эпизодов регистрируются у детей младше 10 лет, триггером, как правило, у них являются инфекционные заболевания. Ежегодная частота острых эпизодов у пациентов старше 40 лет была значительно ниже, чем у пациентов в возрасте <10 лет (0,14 (95% ДИ, 0,08–0,23) и 1,18 (95% ДИ, 0,88–1,00) соответственно) [18].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка наблюдается в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2021 г.

Из анамнеза: дата рождения 16.07.2019. Родилась от вторых неосложненных родов, масса тела при рождении 3230 г, рост 51 см. Брак близкородственный. Период новорожденности протекал без особенностей, выписаны на пятые сутки. Привита согласно национальному календарю до 2-летнего возраста. Аллергических проявлений не было. Старший брат 2015 г. рождения. Жалоб на состояние его здоровья мать не предъявляет. Сама мать пациентки оперирована по поводу врожденного порока сердца (открытое аортальное окно) в раннем возрасте. У бабушки по линии матери первый ребенок (мальчик) умер в возрасте 7 месяцев от какого-то инфекционного заболевания. У бабушки по линии отца первый ребенок (девочка) умер в возрасте до 1 года (причина неизвестна). Онкологических заболеваний в семьях родителей пациентки не было. До 2 лет ребенок считался здоровым. При анализе амбулаторной карты выявлено, что у ребенка постоянно отмечалась легкая анемия, по поводу которой она нерегулярно получала препараты железа. Впервые снижение тромбоцитов было отмечено на фоне острого респираторного заболевания 10.11.2020: лейкоциты (WBC) $13,07 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин (Hb) 107 г/л; эритроциты (RBC) $4,16 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит (HCT) 31,8%, средний объем эритроцитов (MCV) 76,4 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 25,7 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 33,6 г/дл; тромбоциты (PLT) $78 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы 1%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 34%, лимфоциты 58%, моноциты 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 3 мм/ч. Геморрагический синдром отсутствовал. Диагностирован тромбоцитопенический синдром. В ноябре 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19. С декабря 2021 по май 2023 г.



уровень PLT колебался от 43×10^9 до 109×10^9 /л, Hb от 98 до 111 г/л. Ребенок находился под наблюдением гематолога без специфического лечения. В связи с нарушением толерантности к глютену (неоднократно слабopоложительные результаты на маркеры целиакии) обследована в Центре целиакии на базе учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая детская больница г. Минска». Диагноз целиакии не подтвержден, назначена диета с ограничением глютена. В мае 2023 г. госпитализирована в УЗ «ГДИКБ» в связи с клинической картиной острого гастроэнтерита неуточненного генеза. 12.05.2023 переведена в ГУ РНПЦ ДОГИ в связи со снижением уровня тромбоцитов. При поступлении 12.05.2023 геморрагический синдром отсутствовал. В ОАК: WBC $5,54 \times 10^9$ /л; Hb 95 г/л; RBC $3,62 \times 10^{12}$ /л; HCT 30,6%, MCV 75,6 фл; MCH 26,2 пг; MCHC 34,6 г/дл; PLT 18×10^9 /л; эозинофилы 0,7%, сегментоядерные 23,3%, лимфоциты 62,8%, моноциты 12,8%, базофилы 0,4%, СОЭ 15 мм/ч; лейкоцитоз, анизоцитоз, встречаются шизоциты. Биохимический анализ крови 12.05.2023: натрий 133,9 ммоль/л, калий 2,92 ммоль/л, железо 22,63 мкмоль/л, ферритин 398,6 нг/мл, ЦРБ 2,57 мг/дл, общий белок 70,7 г/л, мочеви́на 2,1 ммоль/л, креатинин 33 мкмоль/л, гаптоглобин 8,0 мг/дл, глюкоза 3,94 ммоль/л, билирубин 26,8 ммоль/л. Проба Кумбса (прямая, непрямая) отрицательная. Осмотическая стойкость эритроцитов с инкубацией в течение 48 ч без патологии. Иммунологическое обследование: Т-лимфоциты (CD3+) 55,4%, активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) 3,3%, Т-хелперы (CD3+CD4+) 32,5%, Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+) 18,8%, соотношение Тх/Тц 1,7, цитотоксические не-Т клетки (CD3-CD8+) 3,2%, В-лимфоциты (CD19+) 31,5%, естественные киллеры (CD3-CD16+CD56+) 10,9%, естественные Т-киллеры (CD3+CD16+CD56+) 1,9%, абсолютное количество Т-лимфоцитов $3,49 \times 10^9$ /л, абсолютное количество В-лимфоцитов $1,99 \times 10^9$ /л. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявление ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, парвовируса В19, вирусов гепатитов В и С не обнаружено.

17.05.2023 выполнена костномозговая пункция. Заключение: пунктат костного мозга из левой подвздошной кости богат клеточными элементами. Мегакариоцитов много, встречаются единичные слабо функционирующие формы. Предшественники эритроцитов 35,75%. Пунктат костного мозга из правой подвздошной кости очень богат. Мегакариоцитов много, функционирующих форм не найдено. Предшественники эритроцитов 46%. CD34 в костном мозге: 0,29% (17 кл/мкл) слева; 0,92% (69 кл/мкл) справа. Данных за миелопролиферативное заболевание не выявлено. Получила ВВИГ в дозе 1 г/кг. После введения ВВИГ общий анализ крови: WBC $8,55 \times 10^9$ /л; Hb 97 г/л; RBC $3,5 \times 10^{12}$ /л, PLT 73×10^9 /л, ретикулоциты 107‰.

Пациентке выполнено таргетное секвенирование генов (панель: врожденные ошибки иммунитета, 574 гена). Отчет получен 14.08.23: выявлены следующие генетические варианты:

ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-рецессивной врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), вызванной дефицитом ADAMTS13. Выявлена гомозигота. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

BTK c.1328T>C (p.Ile443Thr) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена

ассоциированы с X-сцепленной агаммаглобулинемией. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

CASP10 c.578-3C>T (Intronic) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным аутоиммунным лимфо-пролиферативным синдромом. У пациентки отсутствует синдром лимфопролиферации, содержание DNT в пределах нормы.

DUOX2 c.1021C>T (p.Pro341Ser) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-доминантным частичным нарушением обмена йода и аутосомно-рецессивным дисгормоногенезом щитовидной железы. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

IKBKB c.1429C>G (p.Gln477Glu) heterozygous Uncertain Significance – данный генетический вариант имеет неопределенное значение. Мутации данного гена ассоциированы с аутосомно-доминантной эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом и аутосомно-рецессивным комбинированным иммунодефицитом. Выявленный генетический вариант рекомендован для тестирования членов семьи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные генетические варианты имеют неопределенное значение. Для мутаций DUOX2 c.1021C>T (p.Pro341Ser), IKBKB c.1429C>G (p.Gln477Glu) heterozygous, BTK c.1328T>C (p.Ile443Thr) heterozygous, ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous рекомендовано тестирование членов семьи. Выявленный генетический вариант ADAMTS13 c.1627G>T (p.Asp543Tyr) homozygous является потенциально патогенным и, вероятно, связан с заболеванием ребенка.

Методом высокопроизводительного секвенирования 14-го экзона гена ADAMTS13 в образце ДНК матери пациентки выявлена однонуклеотидная замена в гетерозиготном состоянии (носительство) ENST00000355699.7:c.1627G>T,p.Asp543Tyr. Аналогичная однонуклеотидная замена в гетерозиготном состоянии в 14-м экзоне гена ADAMTS13 в (носительство) ENST00000355699.7:c.1627G>T,p.Asp543Tyr выявлена и у отца.

Последующие госпитализации были связаны со снижением уровня тромбоцитов и гемоглобина на фоне инфекционных эпизодов. Неврологическая симптоматика отсутствовала. Общий анализ мочи, выполняемый периодически на всем протяжении наблюдения за ребенком, патологии не выявлял. Назначение антибактериальной терапии приводило к повышению уровня гемоглобина с 91 до 110 г/л и уровня тромбоцитов с 36×10^9 до $93-114 \times 10^9$ /л.

Определение активности ADAMTS13 не проводилось по техническим причинам.

С учетом семейного анамнеза, лабораторных данных, данных геномного секвенирования (гомозиготная мутация в гене ADAMTS13) пациентке выставлен диагноз: врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (гомозиготная мутация в гене ADAMTS13). Рекомендована заместительная терапия свежезамороженной плазмой по требованию, принимая во внимание клиническое течение заболевания. К моменту подготовки данной статьи к печати у ребенка сохраняется уровень тромбоцитов выше гемостатического (114×10^9 /л), анемия легкой степени (Hb 108 г/л), нормоцитарная, нормохромная. После определения активности ADAMTS13 будет проведена коррекция заместительной терапии.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129:2836–2846.
2. Van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., Friedman K.D., George J.N., Hrachovinova I., Knöbl P.N., von Krogh A.S., Schneppenheim R., Aebi-Huber I., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104:2107–2115.
3. Kremer Hovinga J.A., Heeb S.R., Skowronska M., Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16:618–629.
4. Lotta L.A., Garagiola I., Palla R., Cairo A., Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum. Mutat.* 2010;31:11–19.
5. Jankowska K.I., Meyer D., Holcomb D.D., Kames J., Hamasaki-Katagiri N., Katneni U.K., Hunt R.C., Ibla J.C., Kimchi-Sarfaty C. Synonymous ADAMTS13 variants impact molecular characteristics and contribute to variability in active protein abundance. *Blood. Adv.* 2022;6:5364–5378.
6. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., Noris M., Veyradier A., Scully M.A., Remuzzi G., Coppo P., Liesner R., Donadelli R., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120:440–448.
7. Camilleri R.S., Scully M., Thomas M., Mackie I.J., Liesner R., Chen W.J., et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1792–1801.
8. Kremer Hovinga J.A., George J.N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1653–1662.
9. Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.
10. Lancellotti S., Sacco M., Tardugno M., Ferretti A., Raimondo De Cristofaro R. Immune and Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Can ADAMTS13 Deficiency Alone Explain the Different Clinical Phenotypes. *J Clin Med.* 2023;12:3111–3119.
11. Liu J., Zhang Y., Li Z., Li Z., Zhang L., Jian S., Wang C., Song Y., Tang, X., et al. Early indicators of neonatal-onset hereditary thrombotic thrombocytopenia purpura. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022;6:12820.
12. George J.N. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura: The risk for death at birth. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022;6:12840.
13. Chaturvedi S., Yu J., Brown J., Wei A., Selvakumar S., Gerber G.F., Moliterno A.R., Streiff M.B., Kraus P., Logue C.M., et al. Silent cerebral infarction during immune TTP remission: Prevalence, predictors, and impact on cognition. *Blood*. 2023;142:325–335.
14. Tarasco E., Butikofer L., Friedman K.D., George J.N., Hrachovinova I.V., Knöbl P.N., Matsumoto M., von Krogh A.S., Aebi-Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.
15. Perez Botero J., Reese J.A., George J.N., McIntosh J.J. Severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy: A guide for the consulting hematologist. *Am. J. Hematol.* 2021;96:1655–1665.
16. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., Clark A., Lester W., Dutt T., Thomas W., Gooding R., Biss T., Watson H.G., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133:1644–1651.
17. Sakai K., Fujimura Y., Miyata T., Isonishi A., Kokame K., Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br. J. Haematol.* 2021;194:444–452.
18. Tarasco E., Butikofer L., Friedman K., George J., Hrachovinova I., Knob P., Matsumoto M., von Krogh M., Aebi-Huber I., Cermakova Z., et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563–3575.