

## YÜZ ALTMIŞ İKİ KRONİK İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSUNUN KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ CEVABI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

### CLINICAL FOLLOW-UP AND TREATMENT RESPONSE OF THE 162 PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Mustafa Nuri YENEREL, Tanju ATAMER, Mesut AYER, Naciye DEMİREL YILDIRIM,  
Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA, Akif Selim YAVUZ, Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK, Melih AKTAN,  
Meliha NALÇACI, Deniz SARGIN, Yüksel PEKÇELEN, Günçağ DİNÇOL\*

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada 162 erişkin kronik idiyopatik trombositopenik purpura (İTP)'lı hastanın tanı sırasındaki özelliklerini, tedavi endikasyonlarını, klinik seyir ve tedavi sonuçlarını araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** 1972-2003 yılları arasında polikliniğimize başvuran ve gözlem altına alınan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 12 ile 84 yaş arasında (ortanca: 35 yaş) değişen hastaların 122'si kadın 40'ı erkek idi (K/E: 3,0). Prednizolon (1mg/kg) 138 olguda ilk tedavi seçeneği olarak kullanıldı; 24 olgu tedavisiz olarak takip edildi. Olguların 64'ünde (% 46,3) tam yanıt saptandı. Bu olguların 26'sında PRD dozunun azaltılmasıyla trombositler iki ay içinde tekrar eski haline geriledi. Tam yanıt sağlanan hastaların 11'inde 6 ay ile 4 yıl içinde nöks geliştiği görülmüştür. Tam yanıtın sağlanmadığı olgularda son trombosit değerleri 5.000 ile 125.000/m<sup>3</sup> arasında (ortanca: 51.000/m<sup>3</sup>) bulundu. Ağır trombositopenisi (<10.000/mm<sup>3</sup>) olan olgular dahil (10 olgu) hastalarımızın hiç birinde cilt kanamaları dışında ciddi kanama sorunu gözlenmedi. Bu süre içinde İTP'ye bağlı kanamalar nedeniyle kaybedilen olgumuz olmadı.

**Sonuç:** İTP genellikle deri ve mukoza kanamalarıyla kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde trombositlere karşı oluşan otoantikorların etkisiyle trombositlerde yıkım kusuru sorumlu tutulur. Kanamalar kemik iliği yetersizliğine bağlı hastalıklarda olduğu gibi ağır değildir. Bu nedenle özellikle sitotoksik ajanları çok gerekmedikçe kullanmamalı, trombositopeninin kendisi değil hastaların semptomları tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik idiyopatik trombositopenik purpura

#### ABSTRACT

**Aim:** In this report, we investigated the presenting clinical features, therapy indications, clinical follow-up and treatment results of the 162 patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

**Material and methods:** The cases that were followed-up in our outpatient clinic between years 1972 to 2003 were retrospectively analyzed.

**Results:** A hundred and twenty-two of the patients were female, 40 of them were male and their age distribution was between 12 and 84 years (median: 35 years). Prednisolone (1mg/kg) was the first line treatment option in 138 of the patients; 24 of them was followed-up without any treatment. Complete response was achieved in 64 (46,3 %) of the patients. Platelet counts decreased to the beginning level in 26 of the complete responders when the PRD doses were decreased. Eleven of the complete responders showed relapse in between 6 months to 4 years. Platelet counts were found in the range of 5.000/mm<sup>3</sup> to 125.000/mm<sup>3</sup> in the patients who did not get complete response. There was not any serious bleeding problem other than bruising in none of the patients including those who had severe thrombocytopenia. None of our patients died because of bleeding complication during the follow-up period.

**Conclusion:** ITP is an autoimmune disorder characterized by muco-cutaneous bleeding. The pathogenesis of ITP is presumed to be related to platelet destruction via specific auto-antibodies. Bleeding signs and symptoms of the patients with ITP are not always obvious and not as severe as in bone marrow failure syndromes. Cytotoxic agents shouldn't be used if they are not really necessary and the patients' symptoms should be tried to be treated, not the thrombocytopenia itself.

**Key words:** Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura

Date received/Dergiye geldiği tarih: 08.11.2006

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: mnyenerel@istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Kronik idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) altı aydan uzun süren trombositopeni ve buna bağlı olarak genellikle deri ve mukoza kanamalarıyla kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Son yıllarda otomatik kan sayım aygıtlarının yaygın kullanılması sayesinde asemptomatik olgular da ortaya konabilmektedir. Hastalık kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Tanı trombositopeninin saptanması, periferik formülde trombositopeninin doğrulanması, gerektiğinde yapılacak olan kemik iliği aspirasyonunun normal sonuçlanması ve klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmamasıyla konur (2, 7). Hastalığın patogenezinde trombositlere karşı oluşan çeşitli otoantikörlerin etkisiyle trombositlerde yıkım ve/veya yapım kusuru sorumlu tutulur. Ancak trombosit anti-körlerinin araştırılmasının tanı ve tedavide yeri yoktur (2, 5, 6, 7, 8). Ayırıcı tanıda sistemik lupus eritematosus, diğer otoimmün hastalıklar ve ilaca bağlı immün trombositopeniler göz önünde bulundurulmalıdır. Otomatik kan sayım aygıtlarının tanıda kolaylık sağlamasına karşın, seyrek de olsa EDTA ya bağlı psödotrombositopeni görülebileceği unutulmamalıdır. Hastalıkta klinik bulgular ile trombositopeninin derecesi her zaman bir paralellik göstermemektedir (9). Biz bu çalışmada 162 erişkin İTP'li hastanın tanı sırasındaki özelliklerini, tedavi endikasyonlarını, klinik seyir ve tedavi sonuçlarını araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

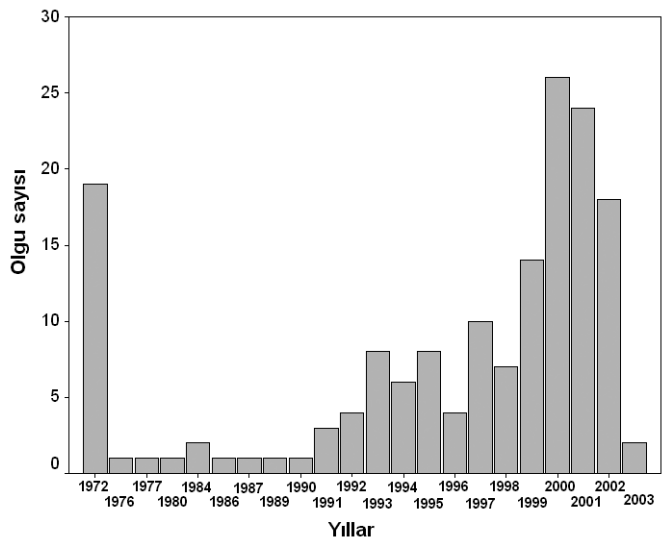
Bu çalışmada 1972-2003 yılları arasında polikliniğimize başvuran ve gözlem altına alınan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların tümünde tanı sırasında kan sayımları Technicon H1 (18 parametrelili) ve Celldyn 1600 (12 parametrelili) otomatik kan sayım cihazlarıyla yapıldı. Bazı olgular kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirildi. Hastaların periferik formül ve kemik iliği aspirasyon yaymaları May Grunwald-Giemsa yöntemiyle boyandı. Olguların tümünde rutin biyokimya incelemeleri, protein elektroforezi ve akciğer PA grafipleri değerlendirildi. Olguların hiçbirinde infeksiyon veya başka bir hastalığa ait klinik veya laboratuvar bulgusu söz konusu değildi.

## SONUÇLAR

Klinik ve laboratuvar bulguları: Yaşları 12 ile 84 yaş arasında (ortanca: 35 yaş) değişen hastaların 122'si kadın 40' ı erkek idi (K/E: 3,0).

Çalışmaya alınan hastalarımızın tümü kronik İTP olgusuydu. Hastaların hiç birinde splenomegali ve lenfadenomegali mevcut değildi. Kan biyokimya değerleri, eritrosit sedimantasyon hızı ve idrar tahlillerinde de bir özellik saptanmadı.

Olguların başlangıç trombosit değerleri 1.000 /mm<sup>3</sup> ile 121.000 /mm<sup>3</sup> arasında değişmekteydi (ortanca 25.000 /mm<sup>3</sup>). Hastaların beşi erkek 41' i kadın olmak üzere toplam 46 sında demir eksikliği anemisi mevcuttu. Tanı sırasında klinik bulgusu olan ve olmayan olguların özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Olguların büyük çoğunluğunun (97 olgu) purpura ve daha nadir olmak üzere burun kanaması (14 olgu), menoraji (12 olgu) ve nadiren GİS kanaması (2 olgu) bulgularıyla başvurduğu gözlemlendi. Olguların 37'sinde başvuru sırasında kanama diya-tezi bulgusu saptanmadı. Olguların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Olguların yıllara göre dağılımı.

Tablo 1. Hastalarımızın başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar özellikleri

	Semptomlu hastalar	Semptomsuz hastalar	Tüm hastalar
Yaş (ortanca)	12-84 (33)	19-83 (41)	12-84 (35)
Cinsiyet (K/E)	101 / 24	21 / 16	122 / 40
Başlangıç hemogram değerleri			
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ) (ortanca)	1000-97000 (20000)	32000-121000 (72000)	1000-121000 (25000)
Hemoglobin (g/dl), (ortanca)	4,0-18,0 (12)	10,0-17,0 (14)	4,0-18,0 (12,5)
Lökosit (/mm <sup>3</sup> ) (ortanca)	3000-15000 (7075)	4000-14100 (7050)	3000-15000 (7275)

Tablo 2. Uygulanan tedaviler ve sonuçları

	Olgu sayısı	Tam düzelme	Kısmi düzelme	Cevapsız
İlk tedaviler				
Metil prednizolon (0,8 mg/kg)	138	45	20	73
Metil prednizolon (Pulse)				
(1g/gün, 3 gün)	4	1	3	
IVIg (1g /kg, 2 gün)	2	0	2	
Geç tedaviler				
Azotiyoprin	4	0	4	
Siklofosamid	5	0	5	
Danazol	2	0	2	
Vinka alkaloidleri	17	8	9	
Splenektomi	40	29	6	5

**Tedavi sonuçları:**

Olguların 24'ü tedavisiz olarak takip edildi. Bu olguların trombosit sayısı 32.000/mm<sup>3</sup> ile 121.000/mm<sup>3</sup> (ortanca 75.000/mm<sup>3</sup>) arasında değişmekteydi. Bu hastaların sadece altısında hafif derecede spontan veya travmatik purpura (peteşiler ve/veya ekimoz) saptandı, diğerlerinde kanama diyatezi bulguları yoktu.

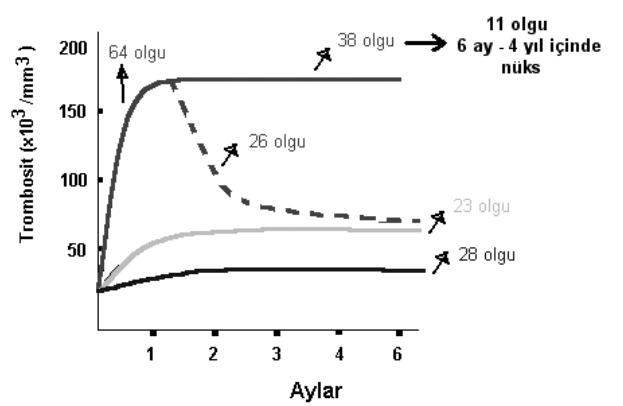
Herhangi bir kanama bulgusu olmasa da trombosit sayısı 30000/mm<sup>3</sup> altında olan olgularla kanama bulgusu olan tüm olgulara tedavi uygulanırken, trombosit sayıları 36000/mm<sup>3</sup> ile 95000/mm<sup>3</sup> arasında seyreden 19 hastaya da herhangi bir klinik bulgusu olmadığı halde tedavi verildiği görüldü. Uygulanan tedaviler ve alınan sonuçlar Tablo 2' de belirtildi. Tedavi uygulanan 138 olgunun tümünde başlangıç tedavisi olarak 1mg/kg dozuyla prednizolon (PRD) başlandı. Sonuçlar Şekil 2' de grafik halinde özetlendi.

Olguların 64'ünde (% 46,3) tam yanıt saptandı. Bu olguların 26'sında PRD dozunun azaltılmasıyla trombositler iki ay içinde tekrar eski haline geriledi. Tam yanıt sağlanan hastaların 38' inde kronik İTP de alışılmadık süre iyilik göstermişlerse de bu düzelmenin kalıcı olmadığı ve 11'inde 6 ay ile 4 yıl içinde nüks geliştiği görülmüştür. Olguların yedisi kontrol dışı kaldığı için bilinmemektedir.

Tedavi uygulanan olguların 74'ünde (% 53,6) ise trombosit düzeyleri 1.000/mm<sup>3</sup>-125.000/mm<sup>3</sup> (37.500/mm<sup>3</sup>) arasında seyretti. Bu olguların 23' ünde ortalama trombosit değerleri >60.000/mm<sup>3</sup>, 23' ünde 30.000-60.000 /mm<sup>3</sup>, 28'inde ise <30.000/ mm<sup>3</sup> olarak saptandı.

PRD tedavisinin uzun süre verilmesi gereken 28 olguda geç tedavi olarak dördünde azatiyoprin, ikisinde danazol, beşinde siklofosamid ve 17'sinde vinka alkaloidleri kullanıldı. Kanama diyatezinin hayatı tehdit ettiği 4 olguda ise geçici tedavi olarak pulse PRD uygulanırken 2 sinde ayrıca İVİG uygulamak zorunda kalındı. Vinka alkaloidi uygulan 15 (splenektomisiz) hastanın beşinde tam yanıt (Tr > 150.000/mm<sup>3</sup>) sağlanırken beş olguda kısmi yanıt (>50.000/mm<sup>3</sup>) alındı. Beş olgu ise cevapsız (Tr < 50.000/mm<sup>3</sup>) kaldı.

Prednizolon tedavisine cevapsız olan 35 olguyla tedaviye cevap verdiği halde ilacın azaltılmasıyla trombositopenininin



Şekil 2. Hastaların ilk 6 aylık dönemde PRD tedavisine yanıtları.

tekrarladığı beş olguda splenektomi yapıldı. Olguların 29 unda (%72,5) tam düzelme sağlandı. Splenektomiyle yanıt elde edilemeyen 11 olgunun ikisinde azatiyoprin (150 mg /gün) birinde danazol (600 mg /gün) kullanıldı. Fakat bu üç olgu dahil hiçbirinde cevap alınmadı ve olgular ortalanca 20.000 /mm<sup>3</sup> (4.000/mm<sup>3</sup>-65.000/mm<sup>3</sup>) trombosit sayısı ile ciddi bir kanama sorunu olmaksızın takip edildi. Splenektomi ile tam yanıt sağlanan olguların 8' inde nüks (%27,5) saptandı. Nüks eden olguların üçünde vinka alkaloidi uygulandı ve ikisinde yanıt elde edildi. Yanıtın sağlanmadığı altı olguda trombosit değerleri 18.000/mm<sup>3</sup> ile 72.000/mm<sup>3</sup> arasında değişmekteydi.

Hastalarımızın son gözlemleri sırasında 56' sını halen remisyonda olup 295 gün ile 16 yıldır (ortalanca 730 gün), olguların 22 si iki yıldan uzun süredir takip edilmektedir. Son gözlemleri sırasında trombositopenileri devam eden 106 olgunun 47 sinde takip süresi iki yıldan uzundur ve halen takipleri sürmektedir. Diğer olgular kontrol dışı kalmışlardır. Tam yanıtın sağlanmadığı olgularda son trombosit değerleri 5.000 ile 125.000/mm<sup>3</sup> arasında (ortalanca: 51.000/mm<sup>3</sup>) bulundu. Ağır

trombositopenisi ( $<10.000/mm^3$ ) olan olgular dahil (10 olgu) hastalarımızın hiç birinde cilt kanamaları dışında ciddi kanama sorunu gözlenmedi. Bu süre içinde İTP'ye bağlı kanamalar nedeniyle kaybedilen olgumuz olmadı. Hiçbir hastada kanama ya da başka nedenlere bağlı olarak ölüm görülmedi.

## TARTIŞMA

İTP genellikle deri ve mukozalara sınırlı kanamalarla kendini göstermektedir. Ciddi travma gibi başka bir neden ortaya çıkmadıkça hastalarda yaşamı tehdit eden kanama nadirdir (6). Başlangıçta olgularımızın 14'ünde ciddi anemiye ( $<10g/dl$ ) yol açan kanama bulguları mevcuttu. Bu hastaların takipleri sırasında ise yanıt alınamayan 106 olgumuzun hiçbirinde ciddi kanama ve buna bağlı ciddi anemi sorunuyla karşılaşılmadı. Olgularımızın 47'si dışında tümüne kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görüldü. Ancak bugünkü bilgilerimize göre kronik İTP tanısında rutin olarak kemik iliği aspirasyonu yapılmasına gerek yoktur. Kemik iliği aspirasyonu özellikle yaşlı hastalarda ve splenektomi endikasyonu konulan steroidlere dirençli ağır trombositopenik olgularda endikedir (6, 7, 12, 13). İTP'li hastalarda kanama belirti veya bulguları daima belirgin olmamaktadır. Kanaması olan hastalarda da çoğunlukla bu kanama deriye ve bazen de mukozalara bağlı kanamalardır (2). Mukoza kanamaları belirgin olan kadın hastalarda demir eksikliği anemisi diğer bir ek bulgudur.

Bizim 162 İTP'li hastamızın 37'sinde kanama bulgusu görülmedi ve İTP tanısı rastlantı sonucu ya da başka bir inceleme sırasında fark edilerek konuldu. Sonuç olarak İTP'li hastalarda trombosit yapımı normalden daha fazla olması ve trombositlerin önemli bir kısmının genç makrotrombositlerden oluşması nedeniyle kanamalar kemik iliği yetersizliğine bağlı hastalıklarda olduğu gibi ağır değildir (3, 7). Kemoterapiye bağlı trombositopeni gelişen lösemi olgularından edinilmiş tecrübeler göre  $10000/mm^3$ 'ün altına inmeyen trombosit değerlerinde genellikle ciddi kanama bulguları görülmez. Bu durum İTP olguları için de geçerlidir ve trombosit sayılarının  $10000/mm^3$  üzerinde olan hastalarda tedavi ihtiyacı yoktur (18). Fakat standart bir yaklaşım olarak erişkin İTP olgularında trombosit sayısı  $30000/mm^3$  altına indiğinde aktif kanama bulgusu olmasa da tedaviye başlanır (15, 16). Ancak en iyi yaklaşım hastaların mesleki özellikleri gibi çeşitli risk durumları da göz önüne alınarak tedavi kararının verilmesidir.

Erişkin İTP'li hastalarda hastalık genellikle süreklilik gösteren, bazen dalgalanmalar yapan bir seyir gösterir. Kalıcı remisyon kronik İTP hastalarında çok seyrek (7, 16). Kortikosteroidler İTP tedavisinde değişik dozlarda kullanılmakta fakat, tedavi süresiyle ilgili bir görüş birliği genellikle bulunmamaktadır (4). Kortikosteroidlerin (KST) uzun süre kullanılmasına bağlı osteoporoz, lipodistrofi, sıvı, tuz ve glikoz metabolizmasındaki değişiklikler ve bazı hastalarda fırsatçı infeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (5). Bu nedenle KST ilaçların gerekli minimum dozda ve sürede kullanılması, trombosit sayısının değil, hastanın uygun bir şekilde tedavi edilmesi amaçlanmalıdır. Bu nedenlerle biz de hastalarımıza PRD tedavisini 4 haftayı geçmeyen kısa sürelerde ve trombosit sayısını mutlaka normal sınırlarda kalmasını amaçlamayacak bir şekilde kullandık. Bu konuda değişik bir tedavi seçeneği de Cheng ve

ark tarafından yakın zamanda bildirilen dört günlük yüksek doz ( $40mg/gün$ ) deksametazon uygulamasıdır (1). Bu uygulamanın benzeri bir uygulama üç gün üst üste  $1g/gün$  dozunda uygulanan pulse prednizolon tedavisidir ki özellikle acil durumlarda tercih edilen bir uygulamadır. Bizim olgularımızdan 4'ünde pulse prednizolon tedavisi uygulanmış ve birinde tam düzelme olurken diğer üçünde kısmi yanıt elde edilmiştir. Hayatı tehdit edici kanamalarda uygulanan en önemli acil yaklaşım ise intravenöz immunglobülin uygulamasıdır. Genellikle iki gün üst üste  $1g/kg/gün$  dozunda uygulanır. Maksimum etkisi bir iki gün içinde başlar ve birkaç hafta sürer. Olgularımızdan ikisinde IVIG de kullanılmış ancak kısmi yanıtlar elde edilmiştir (6). KST tedavisine yanıtız olan veya ilaç kesildiğinde tekrarlayan olgularda ikinci tedavi seçeneği splenektomidir. Splenektomiyle genel olarak olguların  $2/3$ 'ünde uzun süreli bir tam düzelme sağlanabilmektedir. Bizim olgularımızın splenektomiye yanıtı ( $\%72,5$ ) literatürdeki oranlarla uyumlu bulunmuştur (10, 11). Ancak literatürdeki veriler daha çok kısa süreli takip sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu çalışmada splenektomiyle tam düzelen olgularımızın  $\%27,5$ 'inin nüks ettiğini gördük. Bu durum kronik İTP'nin yıllar sonra bile tekrarlayabileceğinin önemli bir göstergesidir.

Üç aydan uzun süredir İTP tanısıyla izlenen ve tedavi olarak splenektomi uygulandığı halde trombosit sayısı  $<50.000/mm^3$  olan olgular refrakter krm. İTP olarak değerlendirilmektedir (17). Bu hastaların çoğunda trombosit sayısı  $<10000/mm^3$  olduğu halde hafif cilt kanamaları dışında kanama problemi olmaması önemli bir gözlemdir. Bu nedenle kronik İTP olgularında ağır trombositopeni ve klinik olarak ciddi kanama bulguları olmadıkça tedavi uygulanması gerekli değildir. Tedavi ihtiyacı olan refrakter olgularda çok çeşitli ilaçlar denenmiş ve olgu serileri halinde başarılar bildirilmiştir. Bunlar arasında yararı en çok gösterilmiş olanlar azatiyoprin, vinkristin, siklofosamid ve danazoldür. Bizim çalışmamızda en iyi yanıtları vinkristin ile aldık. Vinkristin uygulanan olguların  $\%47$ 'si tam düzeldi  $\%53$ 'ü kısmi yanıt verdi ve cevapsız olgumuz olmadı. Bu nedenle bazı KST'ye yanıtız olgularda özellikle acil tedavi gerektiren (posttravmatik ciddi kanama, splenektomiye hazırlık vb.) durumlarda vinkristin tedavisinin de önemli bir seçenek olduğu hatırlanmalıdır. Son yıllarda hematolojik malignitelerde sık kullanılan bir ajan olan CD20'ye karşı geliştiren monoklonal antikorların refrakter kronik İTP olgularının tedavisinde de yararı olduğu gösterilmiştir (14).

Bu hastaların takibindeki önemli bir sorun antitrombotik etkiye sahip olan ilaçların verilmemesi veya gerektiğinde dikkatli olunması hususudur. Hastaların hastalık konusunda uygun bir dille eğitilmesi çok önemlidir. Bazı hastalar trombosit sayısının düşüklüğüne bakarak, ya da giderek düştüğü durumlarda "ne kadar kanayacağını" düşünerek doğal olarak korkuya kapılabilirler. Bu durumda hastalar kendiliğinden ilaç dozunu arttırmak, doktorun zamanını gereğinden fazla almak, başka kurumlara başvurmak gibi davranışlar göstermektedirler. İTP hastaları genellikle genç ve trombositopeni dışında oldukça sağlıklı kişilerdir ve bu trombositopeniye rağmen tamamen normal bir yaşam sürdürebilirler. Bu nedenle özellikle sitotoksik ajanları çok gerekmedikçe kullanmamalı, trombosi-

topenin kendisi değil hastaların semptomları tedavi edilme-ye çalışılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Chend Y, Wong RSM, Soo YOY, Chui CH, Lau FY, Chan NPH, Wong WS, Cheng G. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethazone. *N Engl J Med* 2003; 349:831-836.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995-1008.
3. Diz-Küçükkaya R, Gushiken FG, Lopez JA. Thrombocytopenia. In: Lichtman MA (Ed) *Williams Hematology New York USA 7th Ed.*, 2006; pp 1758-1763.
4. George JN, Davidoff F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Lessons from a guideline. *Ann Intern Med* 1997; 126:317-318.
5. George JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331:1207-1211.
6. Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrie I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
7. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-596.
8. Imbach P, Kuhne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 119:894-900.
9. Kojouri K, George JN. Recent advances in the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005; 81:119-125.
10. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623-2634.
11. Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002; 81:312-319.
12. Menke DM, Colon-Otero G, Cockerill KJ, Jenkins RB, Noel P, Pierre RV. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:502-510.
13. Najean Y, Lecompte T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients: An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1989; 64:2506-2510.
14. Penalver FJ, Jimenez-Yuste V, Almagro M, Alvarez-Larran A, Rodríguez L, Casado M, Gallur L, Giraldo P, Hernandez R, Menor D, Rodríguez MJ, Caballero D, Gonzalez R, Mayans J, Millan I and Cabrera JR. On behalf of the Multi-institutional Retrospective Spanish Study on the use of rituximab in refractory ITP. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol* 2006; 85:400-406.
15. Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.
16. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi C, Scimò M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Adomo G, Amadori S. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442.
17. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:112-120.
18. Wandt H, Frank M Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gäckle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Öhl S, Otremba B, Raab M, Schönrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10<sup>9</sup>/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10<sup>9</sup>/L trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91:3601-3606.