

DEPARTAMENTO DE MEDICINA/UNIVERSITAT AUTONOMA DE  
BARCELONA

**AUTOR:** RAFAEL LLUCH GARCIA

# **PÚRPURA TROMBOPÉNICA INMUNE: MÚLTIPLES TRATAMIENTOS PARA UNA ENFERMEDAD**

**DIRECCION:** DRA. NÚRIA PUJOL MOIX

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CONVOCATORIA: SEPTIEMBRE 2010

## INDICE

<b>1.- RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>4.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
<b>5.- RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>6.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>7.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>29</b>
<b>8.- AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>32</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>

## 1. – RESUMEN

La púrpura trombopenica inmune (PTI) es un síndrome caracterizado por la destrucción de plaquetas inducida por anticuerpos antiplaquetares (AAP), que afecta principalmente a mujeres. Se caracteriza por una disminución de plaquetas y la manifestación clínica principal es el sangrado que puede ser desde mínimo hasta masivo ocasionando la muerte del paciente. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y al tratamiento, ya que se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas útiles pero cuya respuesta será distinta en cada enfermo.

En el presente trabajo, se pretende describir las características clínicas y los tratamientos de la PTI en el momento inicial y en las recidivas de la enfermedad considerando la respuesta a cada uno de ellos con el fin de valorar que opciones son las más eficaces en cada momento.

Se han estudiado de forma retrospectiva 140 pacientes diagnosticados de PTI en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia entre 1982 y 2009. Se ha considerado el sexo, la edad y las manifestaciones hemorrágicas en el momento del diagnóstico, así como la presencia de AAP. Hemos valorado el tratamiento de primera línea administrado y la respuesta al mismo, así como si se han producido efectos adversos, considerándose también estos aspectos en posteriores líneas terapéuticas por recidiva.

El 62,9 % de nuestros pacientes fueron mujeres y la edad media fue de 47 años. Las manifestaciones hemorrágicas aparecieron en un 61,3 % de los casos siendo la mayoría menores. La mitad presentaron AAP positivos.

La decisión de tratar o no tratar fue una decisión que tomamos basada en la cifra de plaquetas, la presencia de manifestaciones hemorrágicas y las características del paciente. El 64,3 % de nuestros pacientes requirieron tratamiento.

El tratamiento de elección en todos los pacientes en primera línea fueron los corticoides alcanzando una respuesta completa casi la mitad de los casos con una buena respuesta hemostática. La esplenectomía fue la segunda opción terapéutica más frecuentemente escogida demostrando su gran utilidad al obtener una buena respuesta. Otros muchos tratamientos se han utilizado destacando entre ellos el Rituximab con el que se han obtenido resultados superiores a los logrados con otros como los inmunosupresores.

## 2.- INTRODUCCIÓN

La púrpura trombopénica inmune (PTI), también denominada púrpura trombocitopénica idiopática, es un síndrome causado por autoanticuerpos plaquetarios (AAP) que inducen, al recubrir a la plaqueta o unirse a su superficie, la rápida destrucción de plaquetas por el sistema mononuclear fagocítico (SMF), fundamentalmente del bazo, y en algunos casos del hígado<sup>1,2</sup>. Actualmente se prefiere el término de púrpura trombopénica inmune ya que este resalta el mecanismo inmune del proceso<sup>3</sup>.

Podríamos decir que se trata de un desorden autoinmune adquirido, que afecta tanto a niños como a adultos, caracterizado por el descenso transitorio o persistente en la cifra de plaquetas en ausencia de otras causas de trombopenia y, dependiendo del grado de la trombopenia, por el aumento en el riesgo de sangrado<sup>3, 4,5</sup>.

### **Aspectos clínicos**

La PTI aparece más frecuentemente entre los 20 y los 55 años predominando en mujeres, siendo la diferencia por sexos menor en ancianos<sup>6,7,8,9</sup>. Parecen no encontrarse diferencias entre las distintas razas<sup>9</sup>.

Hablamos de PTI primaria en aquellos casos en los que la trombopenia se presenta de forma aislada en ausencia de otros procesos asociados, y de PTI secundaria cuando se asocia a otros procesos patológicos tales como infecciones (virus de la hepatitis C, citomegalovirus, VIH, helicobacter pylori), enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune), fármacos o patologías hematológicas (leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos grandes granulares T)<sup>1,10,11,12,13</sup>. Diferenciar entre PTI primaria y secundaria es clínicamente importante dada su diferente historia natural y el distinto tratamiento, que en el caso de las secundarias será, fundamentalmente, el de la enfermedad subyacente<sup>10,11</sup>.

La trombopenia es el factor causante de las manifestaciones clínicas. Se considera que un paciente tiene trombopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a  $150 \times 10^9/L$ . La hemostasia puede estar comprometida cuando el conteo de plaquetas es inferior a  $50 \times 10^9/L$ , incrementándose significativamente el riesgo de hemorragia espontánea con niveles de plaquetas inferiores a  $20 \times 10^9/L$ <sup>14,15</sup>. La diátesis hemorrágica suele manifestarse como púrpura, en forma de petequias, equimosis y hematomas, y/o hemorragias mucosas. Con trombopenias importantes pueden aparecer sangrados mucosos como gingivorragias, epistaxis o metrorragias. La hemorragias mayores como la digestiva o la cerebral son poco frecuentes, aunque en los pacientes de edad avanzada aparecen con más frecuencia<sup>16</sup>. La

correlación entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas está en parte relacionada con el mecanismo causa de la trombopenia<sup>10,11</sup>. Hay que tener en cuenta que la severidad de la trombopenia tiene correlación con el riesgo de sangrado, aunque no completamente<sup>10,11</sup>. En la PTI se produce una destrucción acelerada de plaquetas en relación con los autoanticuerpos, con un incremento compensatorio, en la mayoría de pacientes, en la producción de plaquetas que pasan a sangre como plaquetas jóvenes que tienen una mayor efectividad hemostática<sup>17</sup>. Por ello las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes con PTI son menos severas de las que presentarían pacientes con trombopenias con las mismas cifras de plaquetas debidas a hipoproducción como aplasia de la médula ósea o supresión de la misma inducida por tratamientos quimioterápicos. Además de la cifra de plaquetas, el mayor o menor riesgo de hemorragia dependerá también de otras características del paciente tales como la edad o las comorbilidades<sup>3</sup>.

La PTI es una enfermedad que en muchas ocasiones tiende a cronificarse. Utilizando un criterio temporal, hablaremos de PTI de nuevo diagnóstico para referirnos a aquellas que se encuentren dentro de los tres meses desde el diagnóstico. Cuando un paciente presente la enfermedad entre tres meses y un año desde el diagnóstico nos referiremos a PTI persistente, incluyendo en este grupo a aquellos pacientes que no consiguen la remisión espontánea o que no mantiene la respuesta completa tras el tratamiento. Si se mantiene más de un año la denominaremos PTI crónica<sup>5,18</sup>.

### **Diagnóstico**

No existe ninguna prueba que sea el “gold-standard” para establecer el diagnóstico, siendo en parte, un diagnóstico de exclusión tras haber descartado otras posibles causas de trombopenia (Tabla 1). Por lo tanto debemos realizar un diagnóstico integrado que incluya una detallada historia clínica, un buen examen físico, una analítica completa (incluyendo por ejemplo la determinación del VIH o VHC) y un examen morfológico de la sangre periférica que nos permita descartar probables causas de trombopenia secundaria o patología plaquetaria genética<sup>5,19,20,21</sup>.

**Tabla 1:** Causas de Trombopenia

<b>Alteración en producción</b>	<b>Alteración en la distribución</b>	<b>Aumento de la destrucción</b>
1.- Lesión medular Hipoplasia megacariocítica 2.- Congénita: · Síndrome Wiskott-Aldrich · Enfermedad Von Willebrand tipo 2B · Síndrome de Alport · Síndrome de Fanconi · Síndrome de Bernard Soulier 3.- Producción ineficaz · Déficit B12 y ácido fólico 4.- Infecciones medulares 5.- Síndrome Mielodisplásico	1.- Esplenomegalia 2.- Mielofibrosis	1.- No inmune: · Coagulación intravascular diseminada · Púrpura trombótica trombopénica · Síndrome HELLP 2.- Inmune: · PTI · VIH, VHC · asociada a Síndromes linfoproliferativos · asociada a medicamentos

Aunque algunos autores no consideran la determinación de AAP necesaria <sup>22</sup>, ésta es de gran utilidad en el diagnóstico de la PTI <sup>23</sup>. Como se ha comentado, se trata de una enfermedad en la que se observa una destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la superficie plaquetaria, induciendo su eliminación por el SMF del bazo y del hígado, produciéndose la trombocitopenia <sup>23</sup>. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad presentan AAP que van, con mayor frecuencia, dirigidos contra las glicoproteínas IIb/IIIa o Ib/IX/V de las plaquetas <sup>22,24,25</sup>. La IgG es la clase de inmunoglobulina más frecuentemente detectada tanto en la PTI aguda como en la crónica, seguida por la IgM y la IgA <sup>26</sup>. Hasta en un 85% de los pacientes con diátesis hemorrágica se detectan AAP positivos. Si que debemos tener en cuenta que una determinación negativa de AAP no nos va a excluir el diagnóstico <sup>4,23,25,27</sup>.

El estudio de médula ósea en el momento diagnóstico de la PTI ha pasado a un segundo plano, realizándose únicamente en pacientes mayores de 60 años para descartar un posible síndrome mielodisplásico <sup>28</sup>. Más frecuente que para establecer el diagnóstico es realizar la punción de médula ósea en aquellos pacientes con escasa respuesta al tratamiento y/o previamente a la esplenectomía para valorar los megacariocitos <sup>29,30</sup>.

Es importante mencionar los estudios de cinética de las plaquetas marcadas con radionúclidos, utilizando generalmente complejos liposolubles de  $^{111}\text{In}$ -oxina que permiten cuantificar parámetros tales como la supervivencia plaquetar o la tasa de renovación de plaquetas. En el caso de la PTI vamos a detectar una supervivencia de las plaquetas claramente disminuida. La recuperación plaquetar a tiempo 0, que representa la cantidad de plaquetas no retenidas en el bazo suele ser normal. El tiempo de recambio plaquetar o índice de producción aparecen aumentados en general <sup>31,32,33</sup>, y no siempre de forma proporcional al grado de la trombopenia <sup>2,31,32</sup>. Los estudios cinéticos, además, nos dan información sobre los lugares donde se produce la destrucción de las plaquetas. En las trombopenias de origen periférico se puede hablar de tres grupos según el lugar de destrucción de las plaquetas, esplénica, hepática y difusa <sup>33</sup>. En la PTI lo más frecuente es la destrucción a nivel esplénico. Esto es importante porque a partir de estos resultados se podrá aconsejar la esplenectomía como posible tratamiento de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que estos estudios, dado que se utilizan radioisótopos y se requieren varias extracciones sanguíneas que resultan molestas para los pacientes, no van a estar indicados en todos los casos de PTI, aunque si que lo estarán en los pacientes con una trombopenia sin causa clara con AAP negativos donde determinar la supervivencia plaquetar nos puede ayudar a establecer el diagnóstico de PTI y también cuando se indique la esplenectomía como tratamiento para valorar el posible resultado de la misma <sup>34,35,36</sup>. Si se detecta una supervivencia acortada de las plaquetas con un turnover (tasa de producción diaria de plaquetas) elevado nos indica que hay una destrucción plaquetar periférica importante y por tanto prácticamente nos da el diagnóstico de PTI <sup>37,38</sup>.

## **Tratamiento**

La PTI es una enfermedad heterogénea con una gran variabilidad en cuanto a su severidad y con una respuesta impredecible al tratamiento <sup>14</sup>. El objetivo del tratamiento es obtener un número de plaquetas que consiga la remisión hemostática y no necesariamente la normalidad de las cifras, es decir, un tratamiento que asegure el control adecuado de la diátesis hemorrágica y el desarrollo de una actividad normal con la mínima toxicidad posible <sup>1,39,40</sup>.

En todos los pacientes la decisión de tratar debe basarse en una cuidadosa evaluación de la severidad de la enfermedad, de las características del paciente (tales como la edad, ya que a mayor edad es mayor el riesgo de sangrado fatal <sup>41</sup>, o las comorbilidades asociadas) y valorando el riesgo-beneficio de recibir tratamiento <sup>14</sup>.

La decisión de iniciar tratamiento basándose en el conteo de plaquetas es controvertida. Está indicado siempre en los pacientes que presentan hemorragias y en aquellos en los que se detecten cifras de plaquetas inferiores a  $30 \times 10^9/\text{L}$  <sup>42,43</sup>. La administración de tratamiento cuando la cifra de plaquetas se encuentra entre  $30 - 50 \times 10^9/\text{L}$  o en ausencia de condiciones que

predispongan al sangrado (HTA incontrolable, anticoagulación, traumatismo craneoencefálico, etcétera...) no es necesaria <sup>43,44,45</sup>. Muchos pacientes pueden tolerar cifras de plaquetas bajas sin necesidad de tratamiento <sup>46</sup>.

Se dispone de un amplio abanico de medidas terapéuticas útiles frente a la PTI. Los corticoides y la esplenectomía han sido los tratamientos más ampliamente utilizados, encabezando una amplia lista de opciones que se ha incrementado con la utilización del anti-CD20 y con la aparición de los nuevos agentes trombopoyéticos <sup>47</sup>.

Los corticoesteroides orales siguen siendo el tratamiento de elección de primera línea excepto en el caso de estar contraindicados o en las situaciones de máxima urgencia en que se requiera una acción inmediata <sup>1,42,46</sup>. Consiguen reducir el sangrado actuando no únicamente sobre las plaquetas si no también por su efecto directo sobre los vasos sanguíneos <sup>47,48</sup>. La prednisona ha sido el corticoide clásicamente utilizado, respondiendo muchos pacientes en la primera-segunda semana del tratamiento, reduciendo de forma progresiva la dosis del fármaco en 4-6 semanas. El principal inconveniente de los corticoesteroides es la aparición de sus efectos secundarios que en ocasiones suponen una mayor molestia o riesgo al paciente que las manifestaciones de la enfermedad <sup>46</sup>.

La esplenectomía ha sido el tratamiento quirúrgico convencional para la PTI en segunda línea de aquellos pacientes en los que han fallado los corticoides o se han hecho cortico-resistentes <sup>48</sup>. Previa a la aparición de los mismos, la esplenectomía fue considerada la opción terapéutica de elección <sup>49</sup>. Con la esplenectomía quitamos el principal lugar donde las plaquetas son atrapadas y destruidas, y además, dado que el bazo contiene cerca del 25% de la masa linfoide del organismo, contribuye a la disminución en la producción de anticuerpos antiplaquetares <sup>50</sup>.

Tras administrar el tratamiento, lo ideal sería contar con alguna escala que nos permitiese valorar la respuesta al mismo teniendo en cuenta no solo la cifra de plaquetas, sino también el sangrado y la calidad de vida del paciente, aunque actualmente, es la cifra de plaquetas la que nos va a determinar cual ha sido esa respuesta. Como ya se ha comentado el objetivo del tratamiento será conseguir una cifra de plaquetas competente desde el punto de vista hemostático y no necesariamente la remisión completa, es decir, la normalidad en el número de plaquetas alcanzada de forma espontánea o tras finalizar el esquema terapéutico. Alcanzando una remisión parcial, una cifra de plaquetas mayor de  $50 \times 10^9/L$  o dos veces la cifra basal de estas en ausencia de sangrado se consigue, en la mayoría de los casos, la remisión hemostática. Hablaremos de fracaso terapéutico cuando, a pesar del tratamiento, la cifra de plaquetas no aumenta con respecto a la del diagnóstico o si lo hace no alcanza una cifra suficiente para mejorar la diátesis hemorrágica.



La respuesta al tratamiento es impredecible, consiguiéndose una adecuada respuesta a la primera línea en muchas ocasiones sin aparición de recidivas, pero siendo necesarias en otras ocasiones distintas opciones terapéuticas por haberse convertido en una patología crónica con recidivas a lo largo del tiempo.

Si se produce una recidiva de la enfermedad habrá que valorar cual será la opción terapéutica adecuada en esta ocasión, en caso de necesitarla. Es frecuente que se decida pautar nuevamente corticoides a dosis altas si la respuesta en primera línea ha sido buena, aunque otras opciones deban tenerse en cuenta.

Entre estas opciones hay que mencionar el anticuerpo monoclonal anti-CD20, Rituximab, uno de los tratamientos más recientemente incorporados frente a la PTI. El Rituximab actúa sobre las células B asociándose de esta manera a un descenso en los AAP circulantes, aunque parece ser que el compartimento de las células T también se ve modulado por el fármaco <sup>51,52,53</sup>. El principal riesgo de su uso son las infecciones que se asocian al estado de inmunosupresión que pueden llegar a ocasionar la muerte, aunque la incidencia de reacciones adversas asociadas al Rituximab en pacientes con procesos autoinmunes es baja <sup>54,55</sup>.

Otra posibilidad sería pautar tratamiento con inmunosupresores (como ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina A) cuya respuesta puede ser lenta y es frecuente que tras la supresión del fármaco se produzca una recaída. Este tratamiento ha pasado prácticamente a convertirse en la última opción <sup>56</sup>.

El Danazol, análogo de la etiniltestosterona, puede ser otra opción en recaídas de la enfermedad, aunque al igual que los inmunosupresores, al detener el tratamiento muchos pacientes recaen. Puede ser una buena opción cuando los corticoides y la esplenectomía no están indicados <sup>57</sup>.

Los agentes trombopoyéticos, Romiplostim y Eltrombopag han sido la última novedad de fármacos frente a la PTI <sup>58,59,60</sup>. Son agonistas del receptor de la trombopoyetina y actúan estimulando la producción de plaquetas <sup>60,61,62</sup>.

### 3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La PTI es una enfermedad heterogénea con gran variabilidad clínica pudiendo observarse desde pequeñas hemorragias cutáneas y mucosas hasta hemorragias severas que ocasionen la muerte, y una enfermedad donde disponemos de varias armas terapéuticas con una respuesta impredecible a las mismas.

En muchas ocasiones la PTI responde al primer tratamiento aplicado pero en otras se cronifica y precisa nuevas opciones de tratamiento. Los corticoides orales son considerados el tratamiento de primera línea de elección. Ante recidivas la esplenectomía ha sido clásicamente la opción terapéutica escogida, aunque en los últimos años dado la aparición de nuevos agentes terapéuticos se abren otras posibilidades que considerar frente a la cirugía.

En el presente trabajo, se pretende valorar los tratamientos de la PTI en el momento inicial o primera línea y los tratamientos de las recidivas de la enfermedad. Para ello planteamos los siguientes objetivos:

1) Describir las características clínicas de un grupo de pacientes afectos de PTI en el momento del diagnóstico, incluyendo la distribución por sexos, la edad de presentación, la presencia de hemorragias, las cifras de plaquetas y la posible presencia de anticuerpos antiplaquetarios.

2) Valorar las distintas opciones terapéuticas frente a la PTI determinando la opción más frecuentemente utilizada como primera línea.

3) Valorar la respuesta, en cuanto a cifra de plaquetas y hemostática, a la primera línea de tratamiento.

4) Determinar la frecuencia de aparición y el tipo de efectos secundarios al tratamiento de primera línea

5) Valorar la evolución tras el primer tratamiento incluyendo el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva en caso de haberla.

6) Determinar la opción de tratamiento escogida en segunda línea.

7) Valorar la respuesta a esta segunda línea de tratamiento.

8) Valorar la frecuencia de aparición y el tipo de efectos secundarios al tratamiento de segunda línea.

9) Realizar las mismas valoraciones en caso de nuevas recidivas.

#### **4.- PACIENTES Y MÉTODOS.**

Se han estudiado de forma retrospectiva 140 pacientes diagnosticados de PTI en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia entre 1982 y 2009. El diagnóstico se estableció considerando la cifra de plaquetas, las manifestaciones hemorrágicas, la exclusión de otras causas de trombopenia y la determinación de anticuerpos antiplaquetares (AAP). Se han excluido aquellos pacientes diagnosticados de PTI secundaria.

En cada caso se ha considerado el sexo y la edad en el momento del diagnóstico y se ha recogido la presencia o ausencia de manifestaciones hemorrágicas y en caso de haberlas, la gravedad (menores, mayores o con riesgo vital) y la localización de las mismas.

Se ha valorado la cifra de plaquetas en este momento estableciéndose distintos rangos para agrupar a los pacientes, siendo los mismos: plaquetas inferiores a  $10 \times 10^9 /L$ ; entre  $10 - 20 \times 10^9 /L$ , entre  $20 - 50 \times 10^9 /L$ , entre  $50 - 100 \times 10^9 /L$  y  $100 - 150 \times 10^9 /L$ .

Por último, se ha visto si en el momento del diagnóstico los AAP eran positivos, negativos o no se determinaron. Los AAP fueron determinados en el centro regional de transfusiones de la Comunidad Valenciana.

Tras los datos iniciales, se ha recogido el primer tratamiento recibido o de primera línea, considerando el no dar tratamiento farmacológico una opción terapéutica. Los tratamientos utilizados en primera línea han sido:

- Prednisona a dosis de 1 mg/kg y día en dosis única diaria durante un tiempo mínimo de tres semanas con descenso progresivo, en 1 – 2 meses, de la dosis si se producía respuesta
- Dexametasona a dosis de 40 mg al día durante 4 días cada 14-21 días durante 4 ciclos
- Inmunoglobulinas a dosis de 1000 mg/kg y día 1-2 días

Además de estos agentes en monoterapia se han tenido en cuenta las asociaciones de distintos agentes terapéuticos

Se ha valorado la respuesta a dicho tratamiento determinándose si se ha conseguido respuesta completa (RC) cuando tras este la cifra de plaquetas es mayor a  $150 \times 10^9/L$ , respuesta casi completa (RCC) cuando dicha cifra se encontraba entre  $100 - 150 \times 10^9/L$ , respuesta parcial (RP) si se alcanzaban cifras de plaquetas entre  $50 - 100 \times 10^9/L$  y fracaso terapéutico (FT) cuando éstas eran inferiores a  $50 \times 10^9/L$ . Se ha valorado si tras el tratamiento se conseguía respuesta hemostática completa, parcial o si por el contrario no la había. Consta además si se han producido efectos secundarios.

Se ha tenido en cuenta el estado actual del paciente, definiéndose si esta vivo, ha fallecido o se ha perdido el seguimiento en la consulta de hematología. El tiempo mínimo de seguimiento fue de un mes considerando que se trató de un paciente de reciente diagnóstico.

Se ha valorado si se producían una o más recidivas de la enfermedad y se ha medido el tiempo transcurrido hasta la siguiente recidiva. En las recidivas, se han llevado a cabo las mismas observaciones y determinaciones que en el momento de diagnóstico. En los tratamientos de segunda línea y posteriores, además del posible uso nuevamente de las opciones escogidas en primera línea, se han utilizado:

- Esplenectomía (por laparotomía o por laparoscopia)
- Danazol a dosis de 200 mg al día
- Inmunosupresores utilizándose en este grupo la Ciclofosfamida oral a dosis de 1 mg/kg y día durante al menos 4 meses.
- Rituximab a dosis de  $375 \text{ mg/m}^2$  una vez por semana durante cuatro semanas consecutivas
- Romiplostin subcutáneo, una vez a la semana

Se han tenido también en cuenta las posibles asociaciones entre estos agentes.

En los tratamientos de segunda línea y siguientes también se han valorado los mismos parámetros que en el de primera línea.

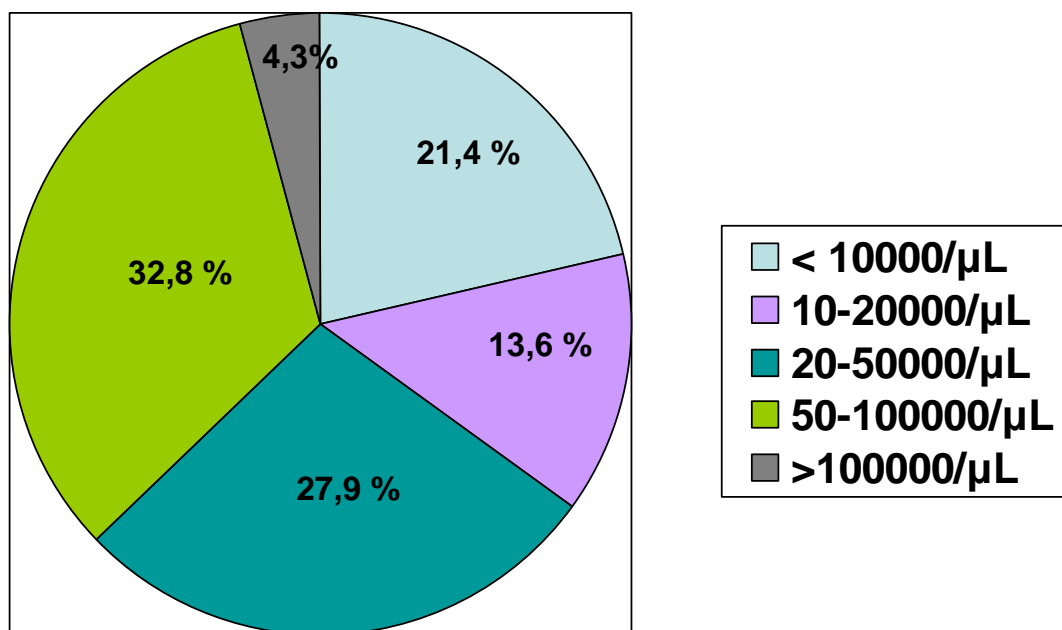
## 5.- RESULTADOS.

### Características clínicas i biológicas de los pacientes

En total se estudiaron 140 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 47 años. El paciente más joven diagnosticado tenía 10 años y el más anciano 97. El 62,9 % de los pacientes eran mujeres.

En el momento del diagnóstico las cifras de plaquetas encontradas fueron (Figura 1):

**Figura 1:** Distribución porcentual de los pacientes según la cifra de plaquetas en el momento del diagnóstico



En cuanto a las manifestaciones hemorrágicas, gran parte de los pacientes, el 57,1% presentó hemorragias menores con aparición de petequias, epistaxis y metrorragias, observándose también equimosis y hematomas. En la tabla 2 aparece la clasificación de las hemorragias según el tipo, localización y gravedad.

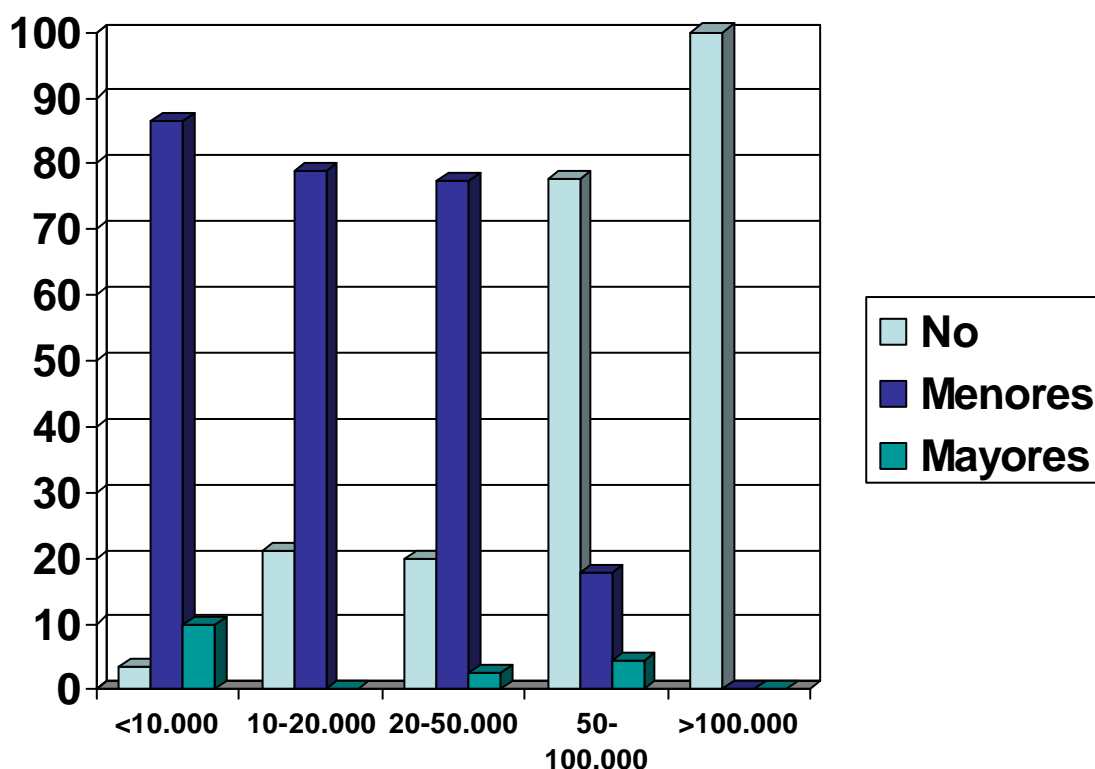
**Tabla 2:** Distribución porcentual de hemorragias según localización. RV: hemorragias de riesgo vital. Epis: Epistaxis. Ging: Gingivorragia. Hemat: Hematuria. Met: Metrorragia. Dig: digestiva. Pulm: Pulmonar. Hemat: hematuria.

TIPO HEMORRAGIA								
	NO	MENORES			MAYORES			RV
%	38,6	57			4,3			0
LOCALIZACION		Cutanea	Mucosas		Dig	Pulm	Intraoc	
			Epis/Ging	Hemat/Met				
%		91,8	61,2	5	65,8	17,1	17,1	

El 4,3% de los pacientes debutó con una hemorragia mayor, presentando todos ellos cifras de plaquetas inferiores a  $20 \times 10^9/L$ . En este caso la localización más frecuente fue la digestiva, apareciendo un caso de hemorragia pulmonar. Ningún paciente presentó al diagnóstico hemorragia con riesgo vital.

El 38,6% de los pacientes no tuvo ninguna manifestación hemorrágica en el momento del diagnóstico. De este grupo de pacientes, cinco tenían menos de  $20 \times 10^9/L$ . (Figura 2)

**Figura 2:** Representación en porcentajes de las manifestaciones hemorrágicas (no presentes, menores, mayores) en el momento del diagnóstico en comparación con la cifra de plaquetas.



El resultado de los AAP fue positivo en el 50,7% de los casos, siendo la mayor parte de ellos de tipo IgG (86%), apareciendo en algunos casos AAP de tipo IgM (14%). Un 12,9 % presentó AAP negativos y en el 36,4% de los pacientes no se realizó la determinación de los mismos.

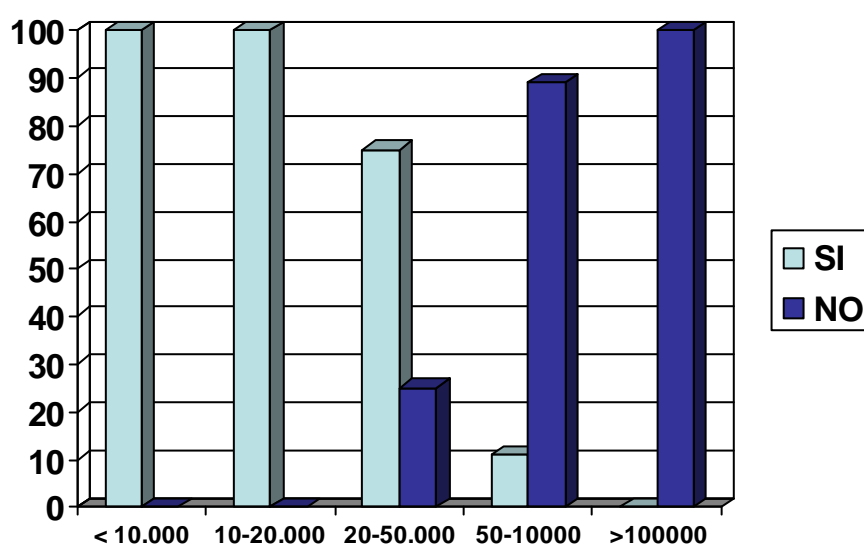
## Tratamientos

### Primera línea

De los 140 pacientes, 50 (35,7%) no necesitaron tratamiento. En 41 casos debido a que la cifra de plaquetas era superior a  $50 \times 10^9/L$ , y en los 9 pacientes restantes por presentar un recuento plaquetar por encima de  $30 \times 10^9/L$  sin manifestaciones hemorrágicas.

Noventa pacientes (64,3 %) necesitaron tratamiento farmacológico por presentar cifras de plaquetas inferiores a  $50 \times 10^9/L$  y manifestaciones hemorrágicas asociadas. Hay que tener en cuenta que en 6 de estos pacientes se inició con una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$  sin ninguna manifestación hemorrágica, debido al riesgo hemorrágico por la trombopenia. La mediana en meses desde el diagnóstico hasta el inicio fue de 0 (0-5). (Figura 3)

**Figura 3:** Se representa en porcentajes la cantidad de pacientes que recibieron o no tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico en relación con la cifra de plaquetas que presentaban en este momento.



En todos los pacientes que necesitaron tratamiento farmacológico se indicó como primera línea corticoides, considerado de elección, en monoterapia o combinado con inmunoglobulinas según la distribución siguiente:

- En 83 pacientes de los 90 (92,2%) se optó por Prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día.

- Los 7 pacientes restantes (7,8%), recibieron corticoides por vía intravenosa asociados a inmunoglobulinas intravenosas (IVIG). Este último grupo coincidió con aquellos pacientes en los que la enfermedad debutó con hemorragias mayores, excepto en un caso, en el que la cifra de plaquetas fue de  $30 \times 10^9/L$  y presentó petequias con hematomas y gingivorragia, decidiéndose esta opción terapéutica. De estos 7 pacientes:

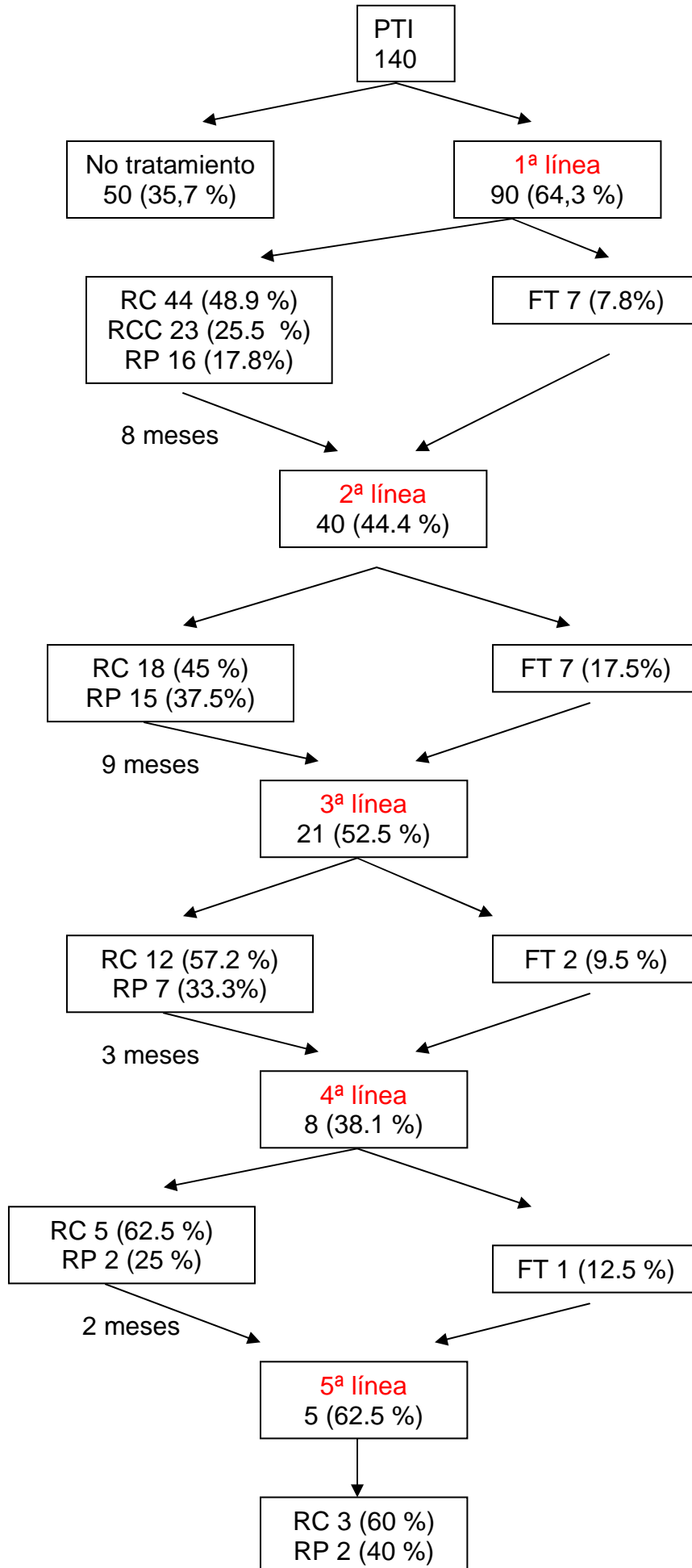
- En 2 casos se escogió Dexametasona a 40 mg/día durante 4 días cada 3 semanas recibiendo 4 ciclos
- En los otros 5 pacientes se administró prednisona a dosis estándar.

De los 90 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico consiguieron una respuesta completa, es decir, normalizaron su cifra de plaquetas, 44 pacientes (48,9%), 23 pacientes (25,5 %) alcanzaron lo que se ha denominado respuesta casi completa y un total de 16 pacientes (17,8%) una respuesta parcial. Únicamente 7 pacientes (7,8 %), no mejoraron la cifra de plaquetas, es decir, hubo fracaso terapéutico. De ellos uno falleció por hemorragia digestiva al cuarto día de ingreso hospitalario. (Figura 4).

Por otra parte, aunque no todos los pacientes tratados llegaron a la remisión completa si cabe destacar que la gran mayoría de ellos -81 pacientes (90 %) - consiguieron una mejoría en sus manifestaciones clínicas alcanzando la remisión hemostática. En 6 pacientes (6,6 %) mejoró parcialmente su diátesis hemorrágica sin alcanzar la resolución completa, y en el resto -3 pacientes (3,3%)- no hubo cambios con respecto a la situación clínica inicial.

Debido al tratamiento farmacológico, 17 pacientes (18,9%) de los 90 tratados, tuvieron efectos secundarios indeseables que en ningún caso dieron lugar al abandono del tratamiento. Entre estos efectos secundarios el más frecuente fue el nerviosismo (24,9%) seguido del estreñimiento (21%) y del insomnio (16,6%). Con menor frecuencia se observó aparición de rostro cushingoide (12,5%), aumento de peso (8,3%), y crisis hipertensiva (8,3%). Los efectos secundarios menos frecuentes fueron la miopatía y la presencia de osteoporosis (4,3%, cada una de ellas).





**Figura 4:** Algoritmo en que se reflejan los pacientes diagnosticados de PTI y cuantos recibieron tratamiento con la respuesta al mismo. Consta que cantidad de pacientes recidivaron necesitando distintas líneas terapéuticas y la distribución de la respuesta para cada una de ellas. Se indica la mediana de tiempo para cada recidiva. RC = remisión completa, RCC = remisión casi completa, RP = remisión parcial, FT = fracaso terapéutico.

## Segunda línea

De los 90 pacientes que requirieron tratamiento farmacológico, 40 (44,4 %) necesitaron una segunda línea por recidiva de la enfermedad, incluyéndose también en este grupo los 7 pacientes en los que hubo fracaso terapéutico de la primera línea (Figura 4). La mediana en meses hasta primera recidiva fue de 8 meses (0-158), con un rango de 158.

Como segunda línea, en estos 40 pacientes se optó por distintas posibilidades, que se indican a continuación:

- 15 pacientes (37,5 %) recibieron nuevamente corticoides orales: prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día. De estos 15 pacientes, 8 tuvieron una respuesta completa normalizando su cifra de plaquetas. En 5 casos se alcanzó la respuesta parcial y en 2 pacientes no hubo respuesta, hablando en este caso de fracaso terapéutico.

En otros 2 casos (5%) se optó por corticoides e inmunoglobulinas intravenosas, con una respuesta completa en un caso y en otro con un fracaso terapéutico.

- En 11 pacientes (27,5 %) se decidió pasar al tratamiento quirúrgico con realización de esplenectomía. Seis pacientes alcanzaron tras la cirugía una respuesta completa, otros 4 pacientes lograron la respuesta parcial y en un caso hubo fracaso terapéutico. En 2 casos (5 %) se decidió administrar inicialmente corticoides orales, pero tras una mala respuesta se optó por la esplenectomía. Uno de estos pacientes logró una respuesta completa y el otro una respuesta parcial. En total 13 pacientes fueron esplenectomizados en segunda línea con un único fracaso terapéutico al procedimiento.

- En 3 pacientes (7,5%) se escogió el anticuerpo anti-CD20= (Rituximab), alcanzando todos ellos una respuesta parcial. En 2 casos (5 %) se combinó el tratamiento con corticoides y Rituximab. Un paciente normalizó la cifra de plaquetas (Respuesta completa) y el otro no mejoró dicho parámetro (fracaso terapéutico).

- 2 pacientes más (5 %) recibieron un andrógeno oral (Danazol). Uno de estos pacientes tuvo una respuesta parcial y en el otro paciente hubo fracaso terapéutico. En una misma cantidad de pacientes (5 %), se combinó el Danazol con corticoides inicialmente durante 3 semanas a dosis estándar, con descenso progresivo de los mismos hasta suspender manteniendo el andrógeno, con la misma respuesta que en el caso de los que llevaron únicamente Danazol, es decir, un paciente alcanzó una respuesta parcial y el otro fue fracaso terapéutico.

- Un paciente (2,5 %) recibió un inmunosupresor, ciclofosfamida, alcanzando una respuesta completa.

Considerando el conjunto de 40 pacientes la respuesta obtenida a la segunda línea de tratamiento fue de 18 casos de respuesta completa (45 %), 15 pacientes alcanzaron una respuesta parcial (37,5 %) y hubieron 7 fracasos terapéuticos (17,5 %).

La respuesta hemostática en el tratamiento de segunda línea fue muy importante alcanzando el 97,5 %, observándose únicamente en un paciente (2,5% restante) una mejoría parcial de la diátesis hemorrágica. Este paciente recibió tratamiento con corticoides combinados con inmunoglobulinas resultando en fracaso terapéutico.

Únicamente 4 pacientes (10 %) sufrieron reacciones adversas al tratamiento, habiendo un caso de infección secundaria a esplenectomía y el resto de los casos se trató de efectos adversos asociados a los corticoides, dos de ellos con aparición de rostro cushingoide uno de estos acompañado de miopatía y otro de estreñimiento, y en el tercer caso el efecto adverso consistió en nerviosismo con aumento del apetito.

### **Tercera línea**

Veintiún pacientes (52,5% de los que recibieron segunda línea) presentaron una segunda recidiva de la enfermedad requiriendo adoptar una tercera línea de tratamiento (figura 4). Entre estos pacientes se encontraban los 7 que no obtuvieron respuesta a la segunda línea terapéutica. La mediana de tiempo hasta esta segunda recidiva fue de 9 meses (0-199), rango 199.

Entre los pacientes que recibieron corticoides (15 casos) en monoterapia como segunda línea requirieron una tercera línea de tratamiento por recidiva de la enfermedad 9 pacientes (60%).

De los pacientes que fueron esplenectomizados se produjeron 5 casos de recidiva (38,46%). Entre estos 5 pacientes se incluyen 2 pacientes en los que además de la esplenectomía se utilizaron corticoides en el tratamiento.

Los paciente tratados con Danazol (2 casos) y con inmunosupresor (1 caso) recidivaron necesitando administrar una tercera línea.

De los 3 pacientes tratados con Rituximab, en un único caso recidivó la enfermedad aplicándose un nuevo tratamiento.

Entre los pacientes que en segunda línea recibieron corticoides asociados a otro tratamiento, Danazol (2 casos), inmunoglobulinas (2 casos) o Rituximab (2 casos) encontramos 1 paciente en cada caso en el que la aparición de una nueva recidiva condujo a la aplicación de una tercera línea.

Como tercera línea, el tratamiento más utilizado fueron los corticoides, en 7 de los 21 pacientes (33,3%). De estos 7 pacientes alcanzaron una respuesta completa 5 (71,4%) y una respuesta parcial los 2 restantes (28,6%).

La segunda opción más utilizada en la tercera línea fue la esplenectomía en 5 casos (23,8%), normalizando la cifra de plaquetas en 3 de estos pacientes (60%), con una respuesta parcial en un caso y un fracaso terapéutico en el otro. En un caso (4,8%) se optó por este procedimiento quirúrgico junto con el andrógeno oral (Danazol) alcanzando una respuesta completa. El Danazol en monoterapia fue escogido en un caso sin mejoría en la cifra de plaquetas (fracaso terapéutico).

El Rituximab fue elegido en un caso (4,8%) lográndose la respuesta completa. En otro caso (4,8%) se asoció el Rituximab con un corticoide oral con una respuesta completa. También en un paciente se optó por utilizar uno de los nuevos agentes trombopoyéticos, el Romiplostin, con una respuesta parcial. El Rituximab combinado con el Romiplostin, iniciándose casi simultáneamente, se aplicó en un caso con una respuesta completa.

En 3 casos (14,3%) se escogió la ciclofosfamida (inmunosupresor) sin llegar a normalizarse en ninguno la cifra de plaquetas pero si alcanzando la respuesta parcial. En los dos casos (9,5%) en que hubo fracaso terapéutico (un paciente esplenectomizado y uno con Danazol) experimentaron una mejoría parcial de la diátesis hemorrágica. Los 19 pacientes restantes alcanzaron la remisión hemostática (90,5%).

En el conjunto de respuesta a la tercera línea de tratamiento se alcanzó una respuesta completa en 12 casos (57,2 %), una respuesta parcial en 7 casos (33,3 %), con 2 fracasos terapéuticos (9,5 %).

Dos pacientes (9,5%) tuvieron efectos secundarios, uno de ellos llevaba tratamiento con Danazol presentando hepatotoxicidad que obligó a la retirada del fármaco y el otro corticoterapia oral presentando insomnio e irritabilidad.

#### **Cuarta línea**

De los 21 pacientes, 8 presentaron una tercera recidiva con una mediana de tiempo desde la anterior de 3 meses (0-21), rango 21 (figura 4). Nuevamente hay que tener en cuenta que entre estos 8 pacientes contamos con los 2 casos de fracaso terapéutico a la anterior línea de tratamiento.

De estos pacientes que recidivaron 3 habían sido tratados en tercera línea de tratamiento con corticoides orales, en otros 3 se había optado por esplenectomía, en un caso fue tratado con danazol y el último paciente había recibido tratamiento con rituximab asociado a romiplostin.

En la cuarta línea de tratamiento ningún paciente recibió corticoides orales en monoterapia aunque si asociados a otros tratamientos.

En un caso (12,5 %) se escogió la esplenectomía lográndose una respuesta completa.

En otro caso (12,5%) se dio únicamente Rituximab con una respuesta parcial. Tres pacientes (37,5%) recibieron una dosis semanal de Rituximab durante 4 semanas asociado a corticoides vía oral, llegando en 2 de los casos a una respuesta completa y en el caso restante a una respuesta parcial. De estos 4 casos, 2 pacientes nunca habían recibido tratamientos distintos a corticoides, otro de los casos había sido esplenectomizado en la anterior recidiva y el caso restante además de corticoides había sido tratado con inmunosupresores y danazol.

De los otros 3 pacientes, en un caso (12,5%) se optó por corticoides asociados a inmunoglobulinas, alcanzándose una respuesta completa. En otro caso los corticoides se asociaron a danazol pero no hubo respuesta en cuanto a las cifras de plaquetas, es decir, hubo un fracaso terapéutico, siendo además el único que tuvo una reacción adversa al medicamento. En un paciente se indicó el tratamiento con un inmunosupresor (ciclofosfamida) con una respuesta completa.

En conjunto, en esta línea de tratamiento, se obtuvo la respuesta completa en 5 casos (62,5 %), una respuesta parcial en 2 casos (25 %) y un único fracaso terapéutico (12,5 %). En cuanto a la respuesta hemostática, todos la alcanzaron.

## QUINTA LINEA

Cinco pacientes presentaron una cuarta recidiva siendo la mediana en meses hasta su aparición de 2 meses (2-19), rango de 17 . Los pacientes que recidivaron fueron los 3 que en cuarta línea habían sido tratados con corticoides asociados a rituximab, el paciente tratado con corticoide e inmunoglobulinas y también el paciente en el que se optó por ciclofosfamida.

En dos pacientes (40%) se decidió dar corticoides orales y realizar una esplenectomía sin complicaciones alcanzando en un caso una respuesta completa y en otro una respuesta parcial. En otros dos pacientes se indicó rituximab consiguiendo la normalización en la cifra de plaquetas y la respuesta hemostática sin presentar efectos secundarios. Finalmente un paciente (20%) recibió tratamiento con corticoides y danazol obteniendo una respuesta parcial (Tabla 3).

En el momento actual ninguno de estos pacientes está en tratamiento manteniendo la situación obtenida tras la quinta línea terapéutica, es decir, tres pacientes se encuentran en remisión completa (60 %) y los otros dos mantiene una remisión parcial de la enfermedad ( 40 %).

En la figura 5 se muestra que cantidad de pacientes recibió cada uno de los tratamientos en cada línea terapéutica y que respuesta se obtuvo para cada uno de ellos.

**Tabla 4:** Líneas de tratamiento de los pacientes que sufrieron hasta 4 recidivas. Se consideran las características clínicas al inicio del diagnóstico y los tratamientos administrados. Finalmente consta la respuesta al tratamiento final. Tto: tratamiento. Cort: corticoides, Esplen: Esplenectomía, Ig: Inmunoglobulinas, RTX: Rituximab, IS: Inmunosupresores. RH: respuesta hemostática.

Paciente	Sexo	Edad	Plaquetas al diagnóstico	AA P	Tto 1	Tto 2	Tto 3	Tto 4	Tto 5	Respuesta	RH
1	Mujer	26	<10000		Cort	Cort	Esplen	Cort+Ig	RTXM	Completa	Si
2	Hombre	41	<10000	+	Cort	Danazol	Esplen	IS	RTXM	Completa	Si
3	Hombre	27	<20000	+	Cort	Esplen	Cort	Cort + RTX	Cort+ Dan	Parcial	Si
4	Hombre	67	<20000	+	Cort	Cort	Cort	Cort + RTX	Cort+ Esplen	Parcial	Si
5	Mujer	63	50000		Cort	Cort	Cort	Cort + RTX	Cort+ Esplen	Completa	Si

**Figura 5:** Algoritmo en el que se muestra el número de pacientes que iniciaron el estudio y que cantidad de pacientes recibió tratamiento farmacológico en primera línea. Se indica el número de pacientes que recidivaron a lo largo del tiempo, que cantidad de pacientes recibieron cada uno de los tratamientos en cada línea terapéutica (de primera línea a quinta línea de tratamiento) y la respuesta a estos tratamientos. Cort = corticoides, Ig = Inmunoglobulinas, Esplen = esplenectomía, Rtxm = Rituximab, Dan = Danazol, Ciclofosf = ciclofosfamida.

140 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PTI

TTO FARMACOLÓGICO: 90

NO TTO: 50

1ª LINEA TTO

TTO	Nº PAC	RC	RCC	RP	FT	RECID
Corticoides	83	41	22	14	6	37
Cort + Ig	7	3	1	2	1	3

RECIDIVA : 40 PACIENTES

2ª LINEA TTO

TTO	Nº PAC	RC	RP	FT	RECID
Corticoides	15	8	5	1	9
Esplen	11	6	4	1	3
Cort + Espl	2	1	1	0	2
Cort + Ig	2	0	1	1	1
Rtxm	3	0	3	0	1
Cort + Rtxm	2	0	1	1	1
Danazol	2	0	1	1	2
Cort + Dan	2	0	1	1	1
Ciclofosf	1	1	0	0	1

RECIDIVA: 21 PACIENTES

3ª LINEA TTO

TTO	Nº PAC	RC	RP	FT	RECID
Corticoides	7	5	2	0	3
Esplen	5	3	1	1	3
Danazol	1	0	0	1	1
Espl + Dan	1	1	0	0	0
Rtxm	1	1	0	0	0
Cort + Rtxm	1	1	0	0	0
Romiplostin	1	0	1	0	0
Rtxm + Rom	1	1	0	0	1
Ciclofosf	3	0	3	0	0

RECIDIVA: 8 PACIENTES

4ª LINEA TTO:

TTO	Nº PAC	RC	RP	FT	RECID
Cort + Ig	1	1	0	0	1
Cort + Dan	1	0	0	1	0
Esplen	1	1	0	0	0
Ciclofosf	1	0	0	0	1
Rtxm	1	0	1	0	0
Cort + Rtxm	3	2	1	0	3

RECIDIVA: 5 PACIENTES

5ª LINEA TTO:

TTO	Nº PAC	RC	RP	FT	RECID
Rtxm	2	2	0	0	0
Cort + Esplen	2	1	1	0	0
Cort + Dan	1	0	1	0	0



## 6.- DISCUSION

La PTI es un trastorno inmune adquirido que se produce como consecuencia de la destrucción por el SMF de plaquetas inducida por AAP y por la inhibición en su producción, aunque esta última únicamente se produce en algunos casos <sup>2</sup>.

Afecta con mayor frecuencia a mujeres, 62,9% en nuestra serie, de edad media (nosotros obtuvimos una edad media al diagnóstico de 47 años). Estos datos son similares a los hallados en otros estudios <sup>6,7</sup>.

Al valorar las características clínicas de la enfermedad, hemos comprobado, tal y como nos describe la literatura, que se trata de una enfermedad con gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas. Por lo observado en nuestros resultados podemos decir que un número considerable de pacientes no presentó manifestaciones hemorrágicas en el momento del diagnóstico (38,6%). Cuando si que aparecen estas manifestaciones, en la mayor parte de los pacientes, se trata de hemorragias menores de tipo purpúrico. Las hemorragias mayores se observaron en un pequeño grupo de pacientes (4,3%), en los que su característica común fue presentar una trombopenia inferior a  $20 \times 10^9/L$  plaquetas. Es importante destacar además que el riesgo hemorrágico cuando las plaquetas se encuentran por encima de  $30 \times 10^9/L$  es bajo.

Los AAP son considerados los marcadores diagnósticos de la enfermedad aunque estos sólo se detectaron en un 50,7% de los pacientes diagnosticados. Otras series han descrito la positividad de los AAP en un 50-60 % de los casos <sup>63,64</sup>. Existen distintas opiniones sobre la utilidad de determinar o no estos AAP para el diagnóstico. A nuestro parecer si que se trata de una prueba útil aunque la ausencia de positividad en los mismos no excluya el diagnóstico de PTI.

La decisión de tratar cuando se establece el diagnóstico va a depender de varios aspectos además de la cifra de plaquetas, como la presencia de manifestaciones hemorrágicas y la gravedad de las mismas y las características del paciente (edad o las comorbilidades) <sup>65,66,67,68</sup>. En nuestro caso no se inició tratamiento en ningún paciente con plaquetas superiores a  $50 \times 10^9/L$  ni en aquellos cuya cifra de plaquetas era superior a  $30 \times 10^9/L$  sin manifestaciones hemorrágicas, coincidiendo esta práctica con lo aparecido en las directrices acordadas por el panel de expertos que fueron publicadas en Blood en enero de este año en el "International consensus report on the investigation and management of primary immune trombocitopenia" tras la revisión de distintos trabajos por este grupo <sup>5</sup>.

Existe una amplia variedad de tratamientos que han demostrado su utilidad frente a la PTI. Se trata de una enfermedad heterogénea en cuanto a la respuesta al tratamiento <sup>2</sup>. El tratamiento de la PTI ha mejorado notablemente con la introducción de nuevos agentes terapéuticos <sup>69</sup>.

El tratamiento de primera línea escogido en todos los pacientes de nuestra serie fueron los corticoides, optando en la mayor parte de ellos (92,2%) por la prednisona vía oral y en el resto por corticoides intravenosos (prednisona o dexametasona) asociados a inmunoglobulinas. La respuesta al tratamiento esteroideo fue buena en gran parte de los pacientes obteniendo respuesta completa, casi completa o parcial en el 92,2 % de los casos, normalizándose la cifra de plaquetas en algo más de la mitad de estos. Estos resultados son algo superiores a los descritos en otros trabajos en los que hablan de una respuesta eficaz a los corticoides entre un 65-85 % con una remisión completa en dos tercios de estos <sup>70,71,72</sup>. La respuesta hemostática fue excelente alcanzando el 90%.

De todos los pacientes que recibieron corticoides presentaron efectos secundarios el 18,9 % donde el nerviosismo ocupó el primer lugar. En cualquier caso, en ningún paciente se requirió suspender el tratamiento.

Teniendo en cuenta la gran respuesta obtenida tanto en la cifra de plaquetas como hemostática podemos decir que los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección de primera línea en la PTI, siguiendo la prednisona como el corticoide favorito para este fin <sup>73</sup>. Estos resultados concuerdan con las conclusiones reflejadas en otros trabajos <sup>3,73,74</sup>.

Es frecuente que haya pacientes en los que la enfermedad no se resuelva de forma permanente tras la primera línea de tratamiento y presenten una recidiva de la enfermedad requiriendo una segunda línea terapéutica, un 44,4 % en nuestro caso. La mediana en meses hasta la primera recidiva obtenida en nuestro grupo fue de ocho meses.

Cuando los pacientes que han llevado tratamiento corticoideo, con buena respuesta al mismo, recidivan es frecuente que vuelvan a responder ante una nueva tanda de corticoides, aunque las remisiones alcanzadas difícilmente serán prolongadas. En nuestra segunda línea terapéutica los corticoides fueron nuevamente el tratamiento más frecuentemente escogido, con una recidiva posterior, en nuestro caso, de hasta un 60% con necesidad de aplicar nuevamente tratamiento.

En nuestra serie la esplenectomía fue el segundo tratamiento de segunda línea escogido, con un único fracaso terapéutico y una remisión completa en el 53,8% de los casos (7 casos de los 13 esplenectomizados). Se ha descrito que la respuesta a la esplenectomía alcanza el 80% de los casos (considerando RC y RP), siendo, como hemos visto, nuestro porcentaje de respuesta mayor. En diversos trabajos se habla de aproximadamente un 65% de pacientes que alcanzan la remisión completa y no necesitan tratamiento posterior a la esplenectomía <sup>75, 76, 77,78</sup>. De los pacientes que responden se estima que cerca del 20% recaerán con el tiempo <sup>76</sup>, aunque en nuestro caso la recaída fue mayor alcanzando el 38,46 % (5 casos de los 13 esplenectomizados)

De los pacientes intervenidos solo uno presentó infección secundaria a la cirugía.

Considerando globalmente la respuesta a la segunda línea de tratamiento esta fue muy buena, con menos del 20 % de fracasos terapéuticos y con casi la mitad de pacientes (45 %) alcanzando la respuesta completa.

La esplenectomía, por tanto, constituye una buena opción como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes en los que el tratamiento con esteroides ha fallado o en aquellos en las que las manifestaciones hemorrágicas son importantes o tiene riesgo de padecerlas <sup>32</sup>.

Hasta la segunda recidiva hubo una mediana de tiempo de 9 meses. De los 40 pacientes que necesitaron una segunda línea de tratamiento, 21 requirieron nuevamente una opción terapéutica. En esta ocasión, como tercera línea, el tratamiento más utilizado fue nuevamente el esteroideo con una buena respuesta, alcanzando la respuesta completa el 57,2 % y con sólo un 9,5 % de fracasos terapéuticos. Además la respuesta hemostática fue excelente llegando al 90,5 %. La esplenectomía fue la siguiente opción, con un único fracaso terapéutico.

Tanto en segunda como en tercera línea se utilizaron otros tratamientos entre los que destacaba el Rituximab. Se ha determinado que con este fármaco responden aproximadamente un 60% de los pacientes llegando a una respuesta completa un 40% de los que reciben el tratamiento <sup>77,79,80</sup>. En nuestros pacientes la respuesta completa se alcanzó en menor medida, únicamente en un caso de los 5 tratados con el anti-CD20 en segunda línea. En tercera línea en cambio se utilizó en 4 pacientes sólo o combinado con otros tratamientos alcanzando la respuesta completa en 3 de ellos. En pacientes que en segunda línea se trataron con Rituximab y que recayeron, se ha visto que tratar nuevamente con este fármaco produce una buena respuesta en hasta el 75% de estos pacientes. En nuestro caso no hemos podido valorar este aspecto por no disponer de pacientes que hayan recibido Rituximab en dos

líneas de tratamiento distintas. La duración media de la respuesta es de aproximadamente un año, aunque más estudios son necesarios.

Otros tratamientos utilizados en segunda y tercera línea fueron el Danazol y la Ciclofosfamida. Con estos en un único caso se alcanzó la respuesta completa, siendo frecuente la ausencia de respuesta al tratamiento y la recidiva de la enfermedad. Actualmente prácticamente no son considerados frente a la PTI, prefiriéndose los tratamientos previamente mencionados.

El Romiplostin, agente trombopoyético, fue utilizado en esta línea en un caso, con buena respuesta. Se trata de un fármaco útil como mantenimiento, aunque en nuestro caso necesitamos más experiencia para poder valorar la eficacia de este tratamiento.

Cuando consideramos que opción terapéutica puede ser la más adecuada en cuarta y quinta línea de tratamiento es difícil de establecer una pauta clara ya que, en nuestro caso, la cantidad de pacientes que precisaron de ambas líneas fue poca. Además al tratarse de pocos pacientes y contar con varias opciones terapéuticas, no se puede establecer cual es más adecuada en este momento, ya que lo mejor sería contar con un suficiente número de pacientes que recibiesen cada uno de los tratamientos con los que contamos y así poder determinar el mejor en este momento.

La mediana de tiempo hasta la tercera recidiva fue de 3 meses, menor que en las recidivas anteriores. En esta cuarta línea de tratamiento los corticoides en monoterapia no se pautaron en ningún caso, aunque si asociados a otros tratamientos. La asociación de estos con Rituximab fue la opción mas escogida con ningún fracaso terapéutico y sin efectos secundarios. También se asociaron a Danazol y a inmunoglobulinas. Únicamente el paciente que recibió Danazol presentó un fracaso terapéutico en el total de pacientes que precisaron cuarta línea terapéutica, lográndose una respuesta completa en un 62,5 %. La respuesta hemostática en esta línea terapéutica llegó al 100%.

Pocos pacientes requirieron una quinta línea de tratamiento. Estos recidivaron con una mediana de tiempo de 2 meses desde la recidiva anterior. En ellos se optó por corticoides asociados a otros tratamientos (esplenectomía o danazol) y por Rituximab en monoterapia (40%). En ningún caso hubo fracaso terapéutico y todos presentaron respuesta hemostática. Tal como hemos comentado, no podemos establecer una clara primera opción terapéutica en este momento.

## 7.- CONCLUSIONES

1) La distribución de los 140 pacientes por sexos fue similar a la referida en la literatura, con un predominio del sexo femenino (62,9 %). En cuanto a la edad, obtuvimos una media de 47 años, dato similar a lo descrito en otros trabajos, que indican mayor frecuencia de la enfermedad en la edad media de la vida.

2) En el momento del diagnóstico, algo menos de un 5 % de los casos presentaba cifras de plaquetas entre  $100 \times 10^9/L$  y la normalidad, aproximadamente un tercio entre 50 y 100 y, el resto, menos de 50.

3) El 38,6 % de los pacientes no presentó hemorragias en el debut de la enfermedad. El 57 % tuvo hemorragias menores con afectación cutáneo-mucosa y el 4,4 % restante presentó hemorragias mayores, siendo la localización digestiva la más frecuente. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con menos de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas presentaron manifestaciones hemorrágicas en el diagnóstico, mientras que menos del 20% las presentaron cuando su cifra de plaquetas se encontraba por encima de 50, es decir, a menor número de plaquetas mayor frecuencia de manifestaciones hemorrágicas.

4) Los AAP fueron positivos en aproximadamente la mitad de los casos, siendo la mayor parte de tipo IgG. Este dato es similar a los hallados en otros trabajos que describen AAP positivos en el 50-60 % de los casos, la mayoría de los cuales son también de tipo IgG.

5) Noventa casos (64,3 %) precisaron tratamiento de primera línea por presentar cifras de plaquetas inferiores a  $50 \times 10^9/L$  o manifestaciones hemorrágicas, siendo estos criterios idénticos a los seguidos por otros grupos tal y como se refleja en la literatura.

6) Todos se trataron con prednisona, mayoritariamente por vía oral. En cuanto a la cifra de plaquetas, con la primera línea de tratamiento se alcanzó una respuesta completa en casi el 50 % de los casos, casi completa en un 25 %, parcial en un 18 % y no respuesta en el resto. Distintos trabajos hablan de una respuesta eficaz a los corticoides entre un 65-85 % con una remisión completa en un 35-40% de los casos, mostrando por tanto nuestros resultados más remisiones completas.

7) El 90 % de los pacientes alcanzaron la remisión hemostática tras la primera línea de tratamiento. Uno de los pacientes que resultó en fracaso terapéutico falleció por hemorragia digestiva.

8) De los 90 casos tratados, 40 recidivaron (44,4%), con una mediana de tiempo de 8 meses, y requirieron una segunda línea de tratamiento. Se ha descrito en distintos trabajos frecuencias de recidiva de la PTI en un 40 – 45% de los casos tras primera línea terapéutica, dato que se repite en nuestro caso.

9) El tratamiento más utilizado en segunda línea fueron nuevamente los corticoides (42,5 %) y, en segundo lugar, la esplenectomía (32,5 %). Los corticoides demostraron ser un buen tratamiento de segunda línea ya que la respuesta, completa o parcial, se dió en más del 88 % de casos, resultado superior a los descritos en otros trabajos y la respuesta hemostática se dió en más del 97 % de los casos.

10) La esplenectomía también demostró ser un tratamiento adecuado para la segunda línea ya que se obtuvieron respuestas, completas o parciales, del 92 %, asimismo superiores a las descritas en otros trabajos y la remisión hemostática se alcanzó en más del 90 % de los pacientes.

11) Una tercera línea de tratamiento se aplicó en 21 pacientes, una cuarta en 8 y una quinta en 5. Las medianas de tiempo hasta las recidivas que motivaron los tratamientos fueron de 9, 3 y 2 meses, es decir, las recidivas fueron cada vez más precoces.

12) Los tratamientos más utilizados en la tercera línea fueron, nuevamente, los corticoides y la esplenectomía, o bien, los corticoides asociados a otros tratamientos, especialmente Rituximab, en la cuarta línea, y los corticoides asociados a esplenectomía o bien Rituximab en monoterapia en la quinta.

13) Las respuestas completas y parciales se dieron en una alta proporción de pacientes (87 a 100%) en las líneas de tratamiento tercera, cuarta y quinta y la respuesta hemostática siempre fue superior al 90%.

14) El Rituximab constituye una buena opción terapéutica puesto que únicamente se produjeron un 7% de fracasos terapéuticos, considerando todos los casos en que se utilizó independientemente de la línea de tratamiento. Además, se alcanzó una respuesta completa de un 50 %, algo mayor a la descrita en la literatura (40 %) tras los corticoides y la esplenectomía, resultados superiores a los obtenidos con danazol o inmunosupresores.

15) Un 10-19 % de los tratados con corticoides presentó efectos secundarios siendo los más frecuentes rostro cushingoide, insomnio e irritabilidad, y estreñimiento, aunque en ningún caso fue necesario retirar el tratamiento.

16) El 5 % de los casos esplenectomizados presentaron infecciones como efecto secundario más relevante.

17) El Danazol tuvo que ser retirado por hepatotoxicidad en el 25 % de los casos.

## **8.- AGRADECIMIENTOS**

Para finalizar quería agradecer en primer lugar a la Dra. Nuria Pujol Moix el tiempo dedicado a la supervisión de este trabajo , a pesar del poco tiempo del que dispone, y especialmente por los consejos e ideas no sólo relacionados con los aspectos propios de la enfermedad, con el fin de conocerla lo mejor posible, si no también con la forma de hacer un trabajo. Siento si he sido muy pesado. Muchísimas gracias por esta gran ayuda .

Agradecer también al Dr. José Ramón Mayans, jefe del servicio de Hematología del Hospital Arnau de Vilanova, haberme puesto todas las facilidades de acceso a las historias clínicas para llevar a cabo este trabajo y especialmente por haberme ayudado a elegir el tema del mismo. Y también por su constante preocupación para que aprenda lo máximo posible cada día.

Gracias a Carlos García, biólogo de nuestro servicio, por la ayuda con los aspectos estadísticos, si no fuese por ti aun estaría haciendo sumas y divisiones.

Agradecer a Encarna Monzó, tutora de residentes, su constante apoyo en estos primeros pasos por el mundo de la medicina y su preocupación por lo personal, por mí día a día dentro y fuera del hospital. Gracias por estar siempre ahí, por tenderme una mano y por hacer que ame la Hematología. Nunca tendré palabras para darte las gracias.

Al resto de médicos del servicio de Hematología por hacer que la residencia este siendo una etapa que nunca olvidaré y por hacerme sentir desde el primer día como uno más del equipo.

Y por último, a mi mujer, Carol, por haber aprendido conmigo la PTI y por su sonrisa, que me da la vida. Te quiero.



## 9.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4 Suppl 5):S12-23.
- 2.- Pujol – Moix N. Trombocitopenias. 2002, segunda edición. Editorial Hardcourt. Capítulo 12, pp. 197 – 221.
- 3.- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kuhne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood* 2008;113(11):2386-2393.
- 4.- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346 : 995.
- 5.- Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young, and David J. Kuter. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010, Vol. 115, No. 2, pp. 168-186.
- 6.- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):83-9. Epub 2009 Feb 23.
- 7.- Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003;122(6):966–974.
- 8.- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377–2383.
- 9.- Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1213-21.
- 10.- Cines DB, Liebman HA. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1155-61.
- 11.- Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4 Suppl 5):S24-34.

- 12.- Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14
- 13.- Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 557 – 573.
- 14.- Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol Suppl.* 2009 Mar;(71):13-9.
- 15.- Ara Metjian and Charles S Abrams. New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor-stimulating agents. *Biologics.* 2009; 3: 499–513.
- 16.- Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31.
- 17.- Peng J, Friese P, Hielmann E, et al. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantified by P-selectin expression. *Blood* 1994; 359:1786.
- 18.- Bolton-Maggs PH, Kok VS. Chronic immune thrombocytopenic purpura-who needs medication?. *Ann Hematol.* 2010 Mar 23.
- 19.- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3
- 20.- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574
- 21.- Liebman HA. Recognizing and treating secondary immune thrombocytopenic purpura associated with lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S33-6.
- 22.- Gomez, Patricia; Calderón, Wendy. Determination of antibodies antiplaquetarios by means of the technical of immunofluorescence indirect in population childlike apparently healthy. *BIOFARBO*;9(9):67-70, dic. 2001. tab.
- 23.- McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 1:485.
- 24.- Chan H, Moore JC, Finch CN, Warkentin TE, Kelton JG. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003 Sep;122(5):818-24.

- 25.- McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000 Jul;37(3):239-48.
- 26.- Diaz Salazar, Martha; Bencomo Hernández, Antonio; Castillo González, Dunia C; Levón Herrera, Raquel; Alfonso Valdes, Yalile; Orbeal Aldama, Lissette; García Echevarría, Miriam. Development of immunoenzymatic assays to detect IgG and IgM antiplatelet antibodies *Rev. argent. transfus;*28(1/2):49-57, ene.-jun. 2002. tab
- 27.- Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1014.
- 28.- Menke DM, Colon-Otero G, Cockerill KJ, et al. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 502.
- 29.- Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002 Jan;8(1):73-6.
- 30.- Westerman DA, Grigg AP. The diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: does bone marrow biopsy have a place?. *Med J Aust.* 1999 Mar 1;170(5):216-7.
- 31.- Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(6):585-96. Epub 2009 May 14.
- 32.- Gernsheimer TB. The pathophysiology of ITP revisited: ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:219-26.
- 33.- Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1999 Apr;106(4):430-4.
- 34.- Gernsheimer T. Pathophysiology and thrombokinetics in autoimmune thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002 Mar;16(1):7-8.
- 35.- Rossi G, Cattaneo C, Motta M, Pizzocaro C, Lanzi S, Pouchè A. Platelet kinetic study in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) refractory or relapsing after corticosteroid treatment. *Hematol J.* 2002;3(3):148-52.
- 36.- Peters AM, Saverymuttu SH, Wonke B, Lewis SM, Lavender JP. The interpretation of platelet kinetic studies for the identification of sites of abnormal platelet destruction. *Br J Haematol.* 1984 Aug;57(4):637-49.

- 37.- Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, Cerqueira M, Slichter SJ. Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: kinetics and clearance of indium-111-labeled autologous platelets. *J Nucl Med.* 1989 May;30(5):629-37.
- 38.- J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J. L. Vives Corrons. *Hematologia Clinica.* Quinta edición. Editorial Elsevier. Capítulo 34, pp: 683 -
- 39.- Cines DB, Bussell JB. How I treat thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2005;106:2244-2251.
- 40.- Godeau B, Provan D, Bussell J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14:535-556.
- 41.- Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77(1):31-33
- 42.- Panzer S. New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review. *Vox Sang.* 2008 Jan;94(1):1-5. Epub 2007 Oct 31.
- 43.- Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl.* 2008 Feb;(69):19-26.
- 44.- Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int J Hematol.* 2000;71(1):18-24
- 45.- Newland A. Emerging strategies to treat chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl.* 2008 Feb;(69):27-33.
- 46.- Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood.* 1975;46(4):567-578.
- 47.- Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest.* 1977;60(5):1129-1134
- 48.- Supe A, Parikh M, Prabhu R, Kantharia C, Farah J. Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura. *Asian J Transfus Sci.* 2009 Jan;3(1):6-9.
- 49.- Julia A, Araguas C, Rossello J. Lack of useful predictors of response to splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;76:250-5.
- 50.- Coon WW. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:225-9
- 51.- Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol.* 2010 Apr;47(2):170-9.

- 52.- Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(2):149-69.
- 53.- Zaja F, Iacona I, Masolini P, Russo D, Sperotto A, Prosdocimo S, Patriarca F, de Vita S, Regazzi M, Baccarani M, Fanin R. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2002 Feb;87(2):189-95.
- 54.- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125(2):232–239
- 55.- Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2007;86(3):225–226
- 56.- Sandler SG, Tutuncuoglu SO. Immune thrombocytopenic purpura - current management practices. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Dec;5(12):2515-27.
- 57.- Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004 May 1;116(9):590-4.
- 58.- Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Apr 6.
- 59.- Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9 Suppl 3:S347-56.
- 60.- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403.
- 61.- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641–648.
- 62.- Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood*. 2007;109(11):4739–4741.
- 63.- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prag ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113:6511.
- 64.- Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):12-21.
- 65.- McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia

and their role in platelet destruction and defective platelet production. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1163-75.

66.- Stasi R, Provan D Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc.* 2004 Apr;79(4):504-22.

67.- Tarantino MD, Goldsmith G. Treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 1998 Jan;35(1 Suppl 1):28-35.

68.- Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia *Ann Hematol.* 2010 Apr 1.

69.- Bolton-Maggs PH, Kok VS. Chronic immune thrombocytopenic purpura-who needs medication? *Ann Hematol.* 2010 Mar 23.

70.- George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1207–1211.

71.- Fujimura K. Glucocorticoids therapy as a first line treatment in ITP. *Nippon Rinsho.* 2003 Apr;61(4):593-8.

72.- Coon WW. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:225-9

73.- Godeau B. Immune thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment. *Transfus Clin Biol.* 2009 May;16(2):101-5.

74.- Zhao YQ. Advances in diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2009 Oct;31(5):517-21.

75.- Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Looking for something better. Review. *Invest Clin.* 2009 Mar;50(1):95-108.

76.- Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005;147(4):521–527

77.- 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(9):2623–2634.

78.- Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2003;72(2):94–98.

79.- Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90(1):72–77

80.- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25–33