



# **GUÍAS PRÁCTICAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE**

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM), 2015.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)

[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo 2015.

## **Conflicto de intereses**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

- Dra. Natalia Aránguiz
- Dr. Sergio Portiño
- Dra. María de los Ángeles Rodríguez
- Dra. Christine Rojas
- Dra. Patricia Fardella
- Dr. Jaime Pereira



## **ALCANCE DE LA GUÍA:**

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune.

## **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS:**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Trombocitopenia Inmune adultos.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Trombocitopenia Inmune basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Trombocitopenia Inmune.



## **TABLA DE CONTENIDOS**

1. INTRODUCCIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. DIAGNÓSTICO
4. PRONÓSTICO
5. TRATAMIENTO
6. ALGORITMO
7. CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO
8. BIBLIOGRAFÍA



## 1- INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia inmune o *Púrpura Trombocitopénico Inmunológico* (PTI) es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia adquirida en adultos. La trombocitopenia en adultos se define como el recuento plaquetario menor de 100.000/uL, confirmado por frotis. El PTI se origina por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie plaquetaria, que resulta en una supervivencia acortada y una producción sub-óptima de plaquetas a nivel medular. Puede darse en forma primaria o bien ser secundaria a otra patología como mesenquimopatías y algunas infecciones. La falta de sensibilidad y especificidad de pruebas para la identificación del PTI hacen que su diagnóstico sea principalmente clínico. El manejo del paciente de PTI debe realizarse de manera individual y considerar tanto el tipo de presentación y las características propias de cada paciente (1).

## 2- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el PTI tiene una incidencia anual de 1 a 3 por 100.000 habitantes en Europa (2). En su forma crónica la prevalencia en Estados Unidos se estima de 12 en 100.000 habitantes (3). El PTI se presenta en la edad adulta, mayormente en mujeres entre 20 y 40 años. En adultos mayores de 60 años desaparece esta diferencia de género. (4)



### 3- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PTI es básicamente clínico y de exclusión, descartándose otras causas de Trombocitopenia, especialmente si es aislada y sin otras citopenias asociadas. Muchos de los diagnósticos diferenciales pueden realizarse a través de la anamnesis, examen físico, y hemograma con frotis.

Se recomienda como estudio básico realizar hemograma con frotis (dónde se encontrará Trombocitopenia aislada, o en ocasiones, asociada a anemia si hubo sangrado), realizar estudios virales para descartar VIH e infecciones por hepatitis y descartar Trombocitopenia inducida por fármacos (tabla número 1). No se recomienda de rutina realizar estudio inmunológico, salvo determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), ni estudio de síndrome antifosfolípido (SAF), a excepción que exista sospecha clínica asociada. Tampoco está indicado realizar estudio de médula ósea a excepción que existan hallazgos al hemograma que sugieran realizarlo. (5)

Tabla 1: Estudio básico recomendado en pacientes con PTI.

<b>Estudio</b>	<b>Cuándo Realizarlo</b>
Hemograma con recuento de plaquetas y	Siempre
VIH	Siempre
Hepatitis B y C	Siempre
Anticuerpos Antinucleares	Siempre
Anticuerpos Anti DNA/ Anti ENA/Péptido citrulinado/Complemento	Si sospecha de enfermedad autoinmune
Anticoagulante lúpico/ Estudio de SAF	Si sospecha de enfermedad autoinmune
Mielograma	Sólo si existen otras citopenias ( a excepción de anemia ferropriva por sangrado) o si se sospecha patología medular como mielodisplasia



#### 4- PRONÓSTICO

Entre uno a dos tercios de los adultos con PTI, la enfermedad tiene buena respuesta con tratamiento adecuado de primera línea (6). Sin embargo, los casos restantes requerirán muchas veces de tratamientos adicionales de segunda línea. La mortalidad del PTI se considera similar o levemente superior a la de la población general si el tratamiento es realizado de forma óptima.

#### 5- TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del PTI es alcanzar un recuento plaquetario seguro con el fin de disminuir el riesgo de sangrados mayores.

Las medidas terapéuticas van a depender de las circunstancias clínicas de cada paciente (presencia o no de sangrado), recuentos plaquetarios existentes y la respuesta a tratamientos previamente usados (7).

##### TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA

- **Para los pacientes con hemorragias graves** (intracerebral, gastrointestinal) y recuento de plaquetas menor a 30.000/uL, se recomienda transfusión de plaquetas en conjunto con Gamaglobulina Hiperinmune (IVIG) y corticoides (Evidencia Grado 1C).

La IVIG actúa interfiriendo la captación macrofágica de las plaquetas que presentan autoanticuerpos en su superficie. Es capaz de aumentar rápidamente los recuentos plaquetarios (RP) en la mayoría de los pacientes, sin embargo, su efecto suele ser transitorio. Es de gran utilidad en pacientes que requieren un rápido aumento en el RP (ejemplo ante una cirugía o procedimiento invasivo urgente) o en los pacientes que no toleran o no responden a corticoides y que se encuentran a la espera de un tratamiento de segunda línea. La dosis usual es de 1g/Kg/ día por uno a dos días. Por lo general es bien tolerada y la mayoría de sus efectos adversos son leves y transitorios, no obstante pueden ocurrir efectos adversos más severos por lo que su uso debe ser adecuadamente monitorizado (8).



- **Pacientes con PTI recién diagnosticado con recuentos plaquetarios menores a 30.000/uL o con sangrado clínico importante** se recomienda iniciar tratamiento farmacológico (Evidencia Grado 1B).

Los fármacos de primera línea son los corticoides. Este grupo de fármacos aumentará el RP en cerca de dos tercios de los pacientes, y la mayoría responderá dentro de las primeras dos semanas. Remisiones completas a largo plazo sólo con corticoides se estima que se alcanzará un 20% de los pacientes.

El mecanismo de acción pareciera ser inducción de apoptosis de linfocitos productores de anticuerpos y la disminución de la actividad macrofágica que produce fagocitosis en las plaquetas.

La dosis estándar general es de 1mg/kg/día de prednisona, administrado hasta mejorar los recuentos plaquetarios, tras lo cual se va disminuyendo la dosis hasta lograr suspender los corticoides en un plazo de 4 o más semanas (9).

Un tercio de los pacientes que inicialmente responden a corticoides mantendrán un recuento plaquetario estable al disminuir, y luego suspender, los corticoides. La terapia se considera inefectiva si no se logra adecuados recuentos plaquetarios tras 4 a 8 semanas de tratamiento, aunque estos plazos varían según las circunstancias clínicas de cada paciente. En estos casos es necesario considerar tratamientos de segunda línea, tomando en cuenta, además, los múltiples efectos adversos asociados al uso por largos períodos de corticoides (10).

Se han utilizado dosis mayores de otros corticoides como pulsos de dexametasona 40mg diarios por 4 días cada 2 a 3 semanas, siendo la principal limitación de estos estudios las toxicidades asociadas a las altas dosis de estos fármacos (11).

- **Pacientes con sangrado significativo o con Trombocitopenia severa recurrente o persistente (menor de 30.000 /uL) a pesar de tratamiento previo con corticoides o IVGV**, se recomienda iniciar terapia de segunda línea (Recomendación Grado 1B y Grado 2B respectivamente). También se deben considerar para tratamiento de segunda línea pacientes con otras comorbilidades que los hagan más susceptibles a sangrado (ejemplo, insuficiencia renal) o si presentan efectos adversos severos a corticoides o IVIG.



## TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA

Las alternativas terapéuticas de segunda línea incluyen esplenectomía, uso de rituximab y de agonistas del receptor de trombopoyetina. La elección entre estas alternativas dependerá del contexto clínico y de las potenciales toxicidades de cada terapia.

**Esplenectomía** remueve el principal sitio de destrucción plaquetaria. Revisiones sistemáticas de esta terapia en PTI han demostrado un aumento del recuento plaquetario hasta alcanzar valores normales en más del 66% de los pacientes (12). El aumento plaquetario se observa en las primeras dos semanas post procedimiento (13). El período adecuado tras el cual se puede plantear la esplenectomía es discutible, pero se recomienda realizarla pasados al menos 6 meses de diagnóstico de PTI, lo que puede variar según la urgencia clínica de cada caso en particular. Previo a este procedimiento, el paciente debe estar vacunado contra gérmenes capsulados idealmente al menos dos semanas antes (tabla N° 2) (14, 15). Puede ser necesario utilizar IVIG pre-operatoria para aumentar el recuento y disminuir riesgos de sangrado perioperatorio. Al riesgo propio de la cirugía, se deben sumar las infecciones y riesgo vascular.

Las infecciones suelen ser muy poco frecuentes con la inmunización adecuada (cerca de 1%), pero pueden ser rápidamente fatales, por lo que el paciente debe estar informado de su condición y medidas profilácticas a tomar en el futuro.

El riesgo de trombosis puede verse aumentado en forma leve (1,9 a 0,3%) post-esplenectomía (16, 17).

Tabla N° 2: Vacunas recomendadas en pacientes esplenectomizados

Vacunas	Tiempo de Vacunación
Anti Neumocócica 23 valente	En todos los pacientes. 1 mes previo y hasta 14 días después de la cirugía. Si recibe trat inmunosupresor vacunar a los 6 m de fin de tratamiento. Revacunación a los 5 años, de por vida.
Anti Haemophilus influenza B	En adultos no vacunados previamente. Aplicar 1 dosis dos semanas antes de esplenectomía.
Anti Meningocócica C conjugada	En todos los pacientes. Refuerzo cada 2 a 5 años.
Anti Meningocócica polisacárido A + C	En todos los pacientes. Efecto amplificador al mes de la vacunación con vacuna conjugada.
Anti gripal	En todos los pacientes. Anualmente durante la campaña.



**Rituximab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie CD20 de los linfocitos B, induciendo apoptosis, lisis mediada por complemento y citotoxicidad por anticuerpos contra el linfocito B. La dosis habitual para PTI es de 375mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas consecutivas, aunque existen experiencias con dosis menores. La respuesta suele ocurrir durante la primera semana, pero puede demorar hasta dos meses. La tasa de respuesta en los diferentes estudios es cercana al 60%, a pesar de que muchos de estos casos ya habían sido refractarios previamente a esplenectomía. Antes de su uso, se debe descartar infección por virus de hepatitis B. La respuesta suele durar dos años, y se han observado respuestas persistentes en un 21% de los pacientes (18, 19). Las reacciones adversas asociadas a su uso suelen ser poco frecuentes, aunque puede ser muy graves. Se recomienda vacunar los pacientes antes de usar rituximab puesto que este fármaco puede afectar eficacia de inmunizaciones hasta 6 meses después (20).

**Agonistas del receptor de trombopoyetina** son fármacos que actúan estimulando la producción de megacariocitos en la médula ósea al unirse a su receptor. Se ha demostrado su eficacia en la mayoría de los pacientes refractarios a otras terapias, aunque se deben utilizar en forma crónica. Son fármacos muy útiles en pacientes con alto riesgo quirúrgico o de infección, o como terapia de puente para realizar una posterior esplenectomía. El aumento plaquetario puede producirse 5 días después, y la mayoría a las dos semanas del inicio de su uso (21).

Existen dos medicamentos disponibles: romiplostin y eltrombopag. No existen trabajos que demuestren superioridad de un fármaco sobre otro, por lo que la elección debe estar basada en disponibilidad y comorbilidades del paciente. En ambos se ha observado un leve aumento en el riesgo de trombosis y de mayor formación de reticulina medular.

**Romiplostin** se administra una vez a la semana en dosis de 1 a 10 mcg/kg en forma subcutánea. Su eficacia varía entre un 33 a 61% en pacientes con y sin esplenectomía previa respectivamente. La duración de la respuesta suele ser crónica en más del 90% de los casos (22,23).

**Eltrombopag** es un fármaco de administración oral con dosis inicial de 50 mg por día. Debe tomarse con estómago vacío, sin antiácidos o uso de estatinas concomitante, y monitorizando pruebas hepáticas. Su eficacia es cercana al 80% y son duraderas en la mayoría de los casos (más del 70%).



## PACIENTES REFRACTARIOS A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

La mejor alternativa para los pacientes refractarios a un tratamiento de segunda línea, es recibir otro fármaco de ese mismo nivel de evidencia si es que no se ha usado previamente (tabla número 3).

Se han usado muchos inmunosupresores y otros fármacos para tratamiento de PTI refractario. Sin embargo, las series incluyen muchas veces reportes de casos, o ensayos clínicos pequeños y no randomizados. La mayoría de estos estudios se realizaron en épocas en que algunas de las alternativas para tratamiento de segunda línea no estaban disponibles. En los casos en que no hay respuesta con los fármacos nombrados, la decisión de agregar un nuevo medicamento dependerá de cada caso en particular y de la experiencia del hematólogo a cargo.

Se ha utilizado danazol especialmente en hombres por aparición de hirsutismo como efecto secundario. Suele ser bien tolerado en dosis iniciales de 600 mg/día (24).

Otros agentes inmunosupresores incluyen azatioprina, ciclosporina y micofenolato mofetil, en forma individual o en combinación con otros agentes. Existen series pequeñas que demostraría eficacia. (25,26).

Los alcaloides de la vinca como la vincristina pueden ser útiles en algunos casos con dosis semanales de 2 mg semanal por varias semanas. (27)



Tabla N° 3: Tratamientos de tercera y cuarta línea

Alternativas	Rituximab* Esplenectomía* Agonistas de receptor de TPO* Otros Inmunosupresores :Azatioprina -Ciclosporina - Micofenolato Danazol Alcaloides de la vinca Otros: -Ciclofosfamida -Dapsona
--------------	--

\* En caso de no haberlo usado en segunda línea

### MANEJO DE CONDICIONES ESPECIALES

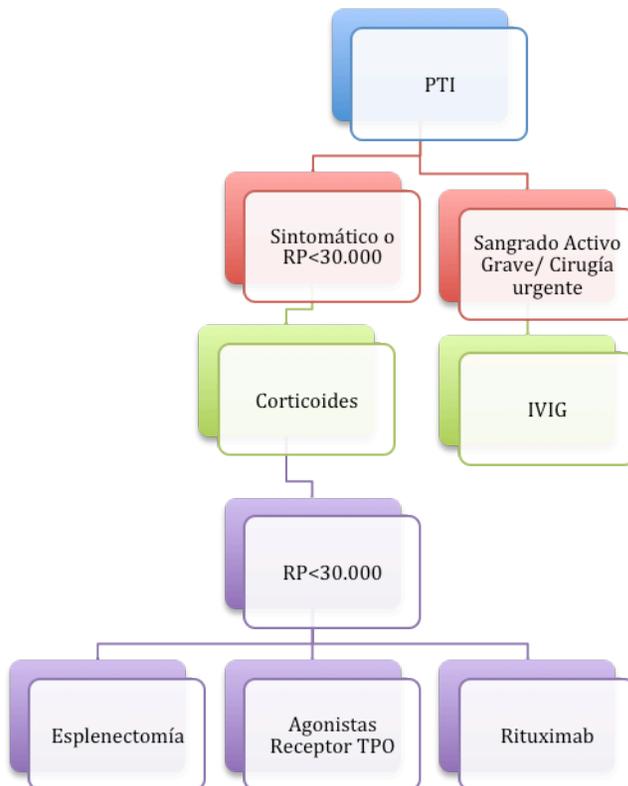
- **PTI y Procedimientos invasivos o Cirugías:** En caso de ser cirugía de urgencia utilizar IVIG. En los casos electivos, tomar las medidas necesarias para alcanzar los siguientes recuentos según procedimientos:
  - o Extracciones y Bloqueo regional dental > 30.000/uL
  - o Cirugía menor > 50.000/uL
  - o Cirugía mayor > 80.000/uL
  - o Procedimientos obstétricos (ver “PTI y embarazo”).



- **PTI asociada a VIH:** La terapia antiretroviral podría ser iniciada antes de la terapia del PTI si el paciente no sangra.  
Se puede iniciar terapia con IVIG y corticoides.  
La esplenectomía se prefiere a otras terapias en pacientes que han fallado a primera línea.
- **PTI secundario a Hepatitis C:** La terapia antiviral podría ser usada si no hay contraindicaciones.  
Se debe realizar un monitoreo estricto de RP ya que la trombocitopenia se puede agravar por uso de interferón.  
El tratamiento de primera línea podría ser IVIG.
- **PTI asociado a Helicobacter pylori:** Se recomienda realizar el test en pacientes adultos, en los cuales la erradicación podría ser instaurada si el test es positivo.
- **PTI y embarazo:** Las mujeres que requieren tratamiento podrían ser tratadas con corticoides o IVIG.  
El tipo de parto debe definirse por la condición obstétrica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el recién nacido también puede presentar trombocitopenia por paso de anticuerpos de la madre

Pese a que hay poca evidencia, se recomienda un recuento plaquetario sobre 50.000/ uL para el parto, especialmente por el riesgo de tener que efectuar una cesárea. Respecto al recuento necesario para la anestesia peridural tampoco hay guías claras, pero habría recomendación de efectuarla con recuentos > 80.000 /uL (28).

## 6- ALGORITMO





## **7- CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO**

- Tratamiento de Urgencias (IVIG): control de sangrado y RP mayor de 30.000/ uL.
- Tratamiento con corticoides: control de sangrado, monitoreo diario de RP hasta valores >30.000/ uL. Control al menos semanal de RP hasta lograr suspensión de corticoides.
- Tratamiento con fármacos de segunda línea: monitoreo diario de RP hasta  $RP > 30.000/ uL$  o alcanzar plateau. Seguir con control semanal al menos por un mes y luego mensual.
- Evitar uso de antiinflamatorios no esteroidales y ácido acetil salicílico en todo momento. En estos pacientes, se considera más seguro el uso de opiáceos.



## 8- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511–21.
- (2) Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83.
- (3) Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* 2012; 87:848
- (4) Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909.
- (5) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
- (6) Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966.
- (7) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–86.
- (8) Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716.
- (9) Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436.
- (10) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
- (11) Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401.



- (12) Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960–69.
- (13) Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008; 83: 91.
- (14) Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434.
- (15) Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-443.
- (16) Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158:386.
- (17) Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87:886.
- (18) 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: 25–33
- (19) Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989–95.
- (20) Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98:10.
- (21) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013; 91:423.
- (22) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, Cines D, Liebman H, Wang X, Woodard P. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients



with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013 Nov;91(5):423-36. Epub 2013 Sep 17

(23) Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121:537.

(24) Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989; 111:723.

(25) Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74:223.

(26) Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:29.

(27) Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *Br J Haematol* 1994; 86:678.

(28) Gernsheimer T, James A, Stassi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy *Blood* 2013; 121 (1)