

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI) EM CRIANÇA: RELATO DE CASO

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN A CHILD: A CASE REPORT

LAZARÁ KALINE BURGO COSTA¹, AGDA MARA PEREIRA VILELA CARVALHO¹, CELIAMAR CUSTÓDIA NAZARÉ¹, EMILLY NAIÁDE RAMOS¹, VALÉRIA SILVEIRA MORAES¹, NATANE BARBOSA BARCELOS^{2,3,4}, NAYARA CARVALHO BARBOSA^{2,3*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Biomedicina da Faculdade UNA, Unidade Jataí; 2. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade UNA. 3. Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí (UFG-REJ). 4. Doutorado em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Brasil.

* Rua José de Carvalho, 1800, Setor Epaminondas II, Jataí, Goiás, Brasil. CEP: 75805-132. nayarabiomedd@gmail.com.

Recebido em 19/01/2022. Aceito para publicação em 26/01/2022

RESUMO

A PTI é considerada uma doença hematológica causada pelo aumento da destruição de plaquetas pelo sistema retículo endotelial (SRE). De acordo com evidências atuais, fornecer informação adequada pode ser uma maneira promissora de agilizar a identificação dos casos da doença. Neste contexto, o objetivo desse estudo foi o de relatar um caso de PTI e discutir o manejo do paciente infantil recém diagnosticado, bem como alertar sobre a necessidade da inclusão desta doença como hipótese diagnóstica nos quadros de plaquetopenia. Os dados foram obtidos pela análise de prontuário após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável. Esse estudo relata um caso de PTI em uma criança de 6 anos que apresentou um quadro de rinfaringite aguda evoluindo com inapetência, fraqueza, dores nas pernas e abdômen, inúmeras petéquias, equimoses, hematomas difusos e epistaxe volumosa. A criança teve o diagnóstico confirmado em PTI através do exame físico e exames laboratoriais e de imagens. O paciente não necessitou de intervenção cirúrgica e a doença regrediu apenas com o uso de imunoglobulinas e esteroides. A agilidade no diagnóstico refletiu no sucesso do tratamento o que traduz a importância do conhecimento acerca da PTI pelos profissionais de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Plaquetopenia, discrasia sanguínea, paciente pediátrico.

ABSTRACT

ITP is considered a hematologic disease caused by increased platelet destruction by the reticulo-endothelial system (RES). According to current evidence, providing adequate information may be a promising way to speed up the identification of cases of the disease. In this context, the objective of this study was to report a case of ITP and to discuss the management of the newly diagnosed infant patient, as well as to warn about the need to include this disease as a diagnostic hypothesis in the cases of thrombocytopenia. Data were obtained by analyzing the medical records after signing the informed consent form by the person in charge. This study reports a case of ITP in a 6-year-old child who presented with acute rhinopharyngitis evolving with inappetence, weakness, pain in the legs and

abdomen, numerous petechiae, ecchymosis, diffuse hematomas and voluminous epistaxis. The child had the diagnosis confirmed in ITP through physical examination and laboratory and imaging tests. The patient did not require surgical intervention and the disease regressed only with the use of immunoglobulins and steroids. The agility in the diagnosis reflected in the success of the treatment, which reflects the importance of knowledge about ITP by health professionals.

KEYWORDS: Thrombocytopenia, blood dyscrasia, pediatric patient.

1. INTRODUÇÃO

As púrpuras trombocitopênicas autoimunes ou imunológicas são doenças imunomediadas no qual observa-se um quadro de plaquetopenia devido ligação de imunoglobulinas (Ig) anti-plaquetárias^{1,2}. Esta doença apresenta anualmente cerca de 4,1 a 9,5 casos para cada 100 mil crianças, destas, a maioria do sexo masculino e de idade variando de 1 a 5 anos³.

A PTI apresenta origem e causas desconhecidas, multifatoriais e seus mecanismos fisiopatológicos ainda não foram completamente elucidados. No entanto, sabe-se que a síntese de autoanticorpos diminui a sobrevivência das plaquetas associada a deficiência na síntese das mesmas pela medula óssea^{4,5,6,7,8}.

Os anticorpos antiplaquetários IgG específicos ou não específicos, além de imunocomplexos, associam-se as glicoproteínas IIb/IIIa ou Ib/IX/V presentes na membrana plaquetária. Uma vez opsonizadas, as células ao atingirem o baço, fígado e medula óssea são reconhecidas por macrófagos residentes do SRE e fagocitadas precocemente por meio dos receptores Fc para Ig⁹.

A deficiência funcional ou diminuição do número de plaquetas favorece o aparecimento de manifestações clínicas hemorrágicas na pele e/ou mucosas, tais como hematomas, petéquias, equimoses, epistaxe volumosa, bolhas hemorrágicas orais e hipermenorragia¹⁰. Clinicamente, a PTI pode ser classificada de acordo com a faixa etária do paciente, sendo infantil e adulto, bem como o tempo de instalação do aparecimento dos

sintomas. PTI recentemente diagnosticada (< 3 meses), PTI persistente (diagnóstico entre 3 e 12 meses), PTI crônica (> 12 meses)^{11,12,13}.

Em um indivíduo saudável, o valor de referência do número de plaquetas varia entre 150.000 e 400.000 plaquetas/mm³ no sangue periférico. Quadros de plaquetopenia isolada (< 100.000) com exclusão de outras enfermidades sugere diagnóstico de PTI. Em casos mais graves, quando a contagem de plaquetas está abaixo de 20.000 plaquetas/mm³, o paciente não tratado apresenta risco de vida, todavia, a mortalidade relacionada as complicações da PTI em pacientes não tratados variam de 0 a 5%^{14,15,16}.

Os pacientes comumente apresentam diagnósticos equivocados, o que pode interferir no tratamento adequado, além de impactar na qualidade de vida dos mesmos. Neste contexto, além das dificuldades para o clínico, ainda não existe um padrão ouro para o diagnóstico da PTI, sendo rotineiramente empregado na prática médica a análises das lesões, aliada a contagem do número das plaquetas. Frequentemente, o diagnóstico é realizado por método de exclusão de outras hipóteses diagnósticas que também cursam com plaquetopenia, tais como, as plaquetopenias congênitas, hiperesplenismo, cirrose, uso de anticoagulantes, uso de medicamentos, doenças primárias da medula óssea e pré-eclâmpsia^{17,18,19}.

O tratamento desta enfermidade tem por objetivo manter a contagem do número de plaquetas suficientes para uma hemostasia adequada. Por isso, emprega-se a imunossupressão com glicocorticoides, principalmente a prednisona ou droga equivalente. Terapias mais recentes utilizam imunoglobulina intravenosa e imunoglobulina anti-D²⁰. Em crianças, estas são as atuais medidas terapêuticas de primeira linha contra o risco de sangramento grave^{21,5}. Por outro lado, crianças sem características atípicas, apenas investigações diagnósticas mínimas são necessárias²².

A tomada de decisão sobre a conduta terapêutica representa um desafio para os profissionais de saúde, ora pelo desconhecimento acerca da doença visto que os dados epidemiológicos brasileiros são escassos, ora pela inexistência de exames específicos conclusivos. Tornando-se essencial o compartilhamento de relatos clínicos e estudos de avaliação da prevalência e incidência da PTI. Desta maneira, o objetivo desse trabalho foi o de relatar um caso de PTI e discutir o manejo do paciente infantil recém diagnosticado, bem como alertar sobre a necessidade da inclusão desta doença como hipótese diagnóstica nos quadros de plaquetopenia isolada.

2. CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, 6 anos de idade, deu entrada na emergência em um hospital público em goiás, acompanhado pela mãe, no mês de novembro de 2019. Durante a anamnese, foi constatado que a criança apresentava sintomas gripais associados a infecção de garganta compatível com rinofaringite aguda, sem infecção bacteriana secundária, ausência de sinusite,

otites e febre. A mãe da criança negava recente vacinação e uso de medicamentos, também não foi associado ao quadro atual doença autoimune, infecção gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), vírus HIV, citomegalovírus ou vírus da hepatite C (HCV), descartando todas essas hipóteses. O paciente apresentava inapetência, fraqueza, dores nas pernas e abdômen. A mãe citou também que no dia anterior surgiram diversos hematomas sem explicação no corpo da criança e naquele dia em questão a mesma apresentava sangramento nasal contínuo, fato esse, que fez com que ela procurasse o serviço emergencial. Durante o exame clínico foi observado epistaxe volumosa, além de inúmeras áreas com a presença de sangramentos, tais como petéquias, equimoses e hematomas difusos de forma assimétricas pelo corpo. Não foi observado outras alterações no exame físico. Quando questionado sobre a possibilidade de traumas, a mãe informou que a criança havia sofrido uma queda do sofá no mesmo dia, porém, declarou que os hematomas já estavam presentes antes da queda. O relato e o exame físico do paciente levaram à uma suspeita de violência doméstica, notificado pela enfermeira responsável pelo plantão e encaminhada para investigação pela vigilância epidemiológica do município juntamente com a assistência social e conselho tutelar. Em seguida o paciente foi mantido em observação até a liberação dos resultados dos exames. Na admissão, foi constatado que o eritograma e leucograma estavam dentro dos valores normais, porém foi observado uma grave plaquetopenia de 2.000 plaquetas/mm³. Os exames que compõem o coagulograma demonstravam baixa na atividade coagulatória e um aumento na taxa do RNI (Relação Normalizada Internacional), acima do valor de referência 0,8-1 Os testes rápidos e de sorologia para dengue, HCV e HIV apresentaram resultado negativo. Os laudos da tomografia computadorizada (TC) de crânio e abdômen total não apresentaram alteração, excluindo a suspeita de hemorragias internas. Posteriormente o pediatra levantou a hipótese diagnóstica de PTI, solicitando o parecer clínico de um especialista, o qual confirmou o quadro de PTI aguda, excluindo também a suspeita de violência doméstica. O tratamento empregado foi de quatro doses de 20g de Imunoglobulina humana ministradas seguidamente e 20 mg de Prednisona por dia, já apresentando uma melhora significativa, com elevação do número plaquetário para 181.000/mm³ no segundo dia de tratamento. No terceiro dia, o paciente foi transferido em caráter de urgência para um hospital de referência, no qual foi ajustado a dose para 12 ml de Prednisona por dia, diminuindo 2 ml a cada mês, até o desmame total, durante 6 meses. A criança não apresentou mais nenhum sintoma após 6 meses do diagnóstico, com resultados do plaquetograma em 458.000/mm³ e coagulograma dentro dos valores de referência. E foi acompanhada por mais de 12 meses, eliminando a possível cronicidade da doença e obtendo cura clínica.

3. DISCUSSÃO

A PTI é uma condição patológica rara, complexa e diversificada, sendo seu diagnóstico heterogêneo. Assim, é necessário examinar com atenção os aspectos clínicos e laboratoriais^{23,24}. Desta maneira, torna-se essencial a realização de exames complementares a fim de maiores esclarecimentos sobre o estado coagulativo e direcionamento do tratamento, visto que a maioria dos pacientes requerem um plano de tratamento personalizado^{25,26,27}. Neste estudo foi verificado um quadro de plaquetopenia grave, 2.000 cel/mm³, em uma criança de 6 anos que após buscar atendimento médico foi diagnosticada com PTI dentro do serviço de saúde evoluindo para a cura em menos de um ano de tratamento. O valor das plaquetas observadas neste paciente é considerado extremamente baixo e preocupante, o que necessita em intervenção terapêutica imediata, devido às hemorragias potencialmente fatais. Estudos não demonstraram diferença na gravidade da plaquetopenia, quando comparados sexo, média de idade ou duração da doença^{28,29}. Neste paciente, foi observado apenas a plaquetopenia e tempo de coagulação alterado sem outras complicações relevantes. Em muitos pacientes com PTI não há indícios de sintomas, com isso, a identificação da diminuição da contagem de plaquetas em exames de rotina muitas vezes é considerado um evento esporádico, o que representa um desafio diagnóstico^{30,31,32}. Por isso, é fundamental descartar doenças endêmicas, tais como a dengue^{33,34}. A responsável pelo paciente informou que os quadros hemorrágicos iniciaram posterior ao aparecimento de sintomas gripais compatível com rinfaringite aguda. Diante do caso, foi discutido a possibilidade de PTI secundária, porém sem confirmação. Apesar da PTI ser de etiologia desconhecida, estudos sugerem relação do seu surgimento com quadros infecciosos tais como, *H. pylori*³⁵, vírus da dengue³⁶, além de Pimental e colaboradores (2014)³⁷ identificarem um caso de púrpura trombocitopênica trombótica após a vacinação contra H1N1. Ademais, já foi discutido associação com o lúpus eritematoso sistêmico^{2,38,39}, HIV e HCV⁴⁰. Há relatos de pacientes que desenvolveram PTI após infecção pelo vírus Sars-CoV-2, mas a sua patogênese durante a COVID-19 parece ser complexa e multifatorial^{41,42,43,44,45,46}. Não descartando, portanto, uma possível correlação de infecções na patogênese da PTI. Estudos demonstraram que o uso de corticosteróides como primeira linha de tratamento é a terapia mais comumente utilizada, em seguida é a combinação de terapias (aplicação de Imunoglobulina humana mais terapia com corticosteróides). Em crianças com PTI aguda e plaquetas abaixo de 30.000/mm³ recomenda-se em geral, a utilização da Ig IV, corticosteróides ou a Ig anti-D, sendo importante ressaltar que a Ig anti-D só pode ser utilizada em pacientes Rh positivos, com Coombs Direto negativo e não esplenectomizados. Após falha à primeira linha de tratamento, estudos apontam a necessidade de esplenectomia em 22% dos pacientes⁴⁷. Em

emergências, o tratamento pode ser baseado na transfusão de plaquetas com ou sem a associação com Ig IV em uma concentração muito elevada ao usual, uma vez que nesta doença ocorre rápida destruição das mesmas¹². Neste caso não houve a necessidade de transfusão, apesar da plaquetopenia grave, não foi identificado hemorragias intracranianas, pulmonares ou digestivas, que são critérios de complicação da doença. A esplenectomia também pode ser indicada nos casos mais graves da doença a fim de impedir a destruição prematura das plaquetas. Entretanto, com o surgimento de novos tratamentos o número de cirurgias tem reduzido, sendo indicada principalmente aos pacientes após várias tentativas sem sucesso com outros tratamentos menos invasivos e com menos efeitos colaterais⁴⁸. Portanto, este relato discute o manejo do paciente infantil com PTI aguda a fim de contribuir para o melhor entendimento da conduta clínica e diagnóstica, além de orientação terapêutica e informação em saúde.

4. CONCLUSÃO

A complexidade no diagnóstico de pacientes com PTI ocorre devido ao quadro de plaquetopenia comum em diversas enfermidades. Portanto, é necessária uma avaliação clínica cuidadosa que inclua a PTI como hipótese, a fim de excluir outras doenças, direcionar a pesquisa diagnóstica e consequentemente empregar um esquema terapêutico que impeça a evolução para quadros hemorrágicos graves.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Macro M, Boutard, Leporrier M. Modalités thérapeutiques du purpura thrombocytopénique auto-immun: Purpura thrombopénique auto-immun. La Presse Médicale. 1997. 26(9):439-443.
- [2] Qu M, Liu Q, Zhao HG., et al. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Annals of Hematology. 2018. 97(9):1701-1706.
- [3] Kistangari G, McCrae, KR. Immune thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics. 2013. 27(3):495-520.
- [4] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Advances. 2017. 1(25):2414-2420.
- [5] Choi PY. Lifting the fog over ITP. Platelets. 2020. 31(3):283-284.
- [6] Hicks SM, Coupland LA, Jahangiri A, et al. Novel scientific approaches and future research directions in understanding ITP. Platelets. 2020. 31(3):315-321.
- [7] Rocha AQA. Púrpura Trombocitopênica Imune Secundária à infecção por coronavírus Sars-cov2: relato de caso. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2020. 42(2):84.
- [8] Guerra JCDC, Kanayama RH, Nozawa ST, et al. Thrombocytopenia: diagnosis with flow cytometry and antiplatelet antibodies. Einstein (São Paulo). 2011. 9(2):130-134.
- [9] Giménez RMP, Espínola YRN, Venialgo EJB, et al. Hemorragia cerebelosa por trombocitopenia imune. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. 2020. 7(2):131-136.

- [10] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação. Ata da 17ª Reunião da Conitec: Brasília, DF; 2020.
- [11] Goubran H, Hart C, Othman I, *et al.* Flow cytometry and immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018. 57(6):800-803.
- [12] Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)—new era for an old disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2019. 57(4):273-283.
- [13] Alves AKR, da Silva BBL, Silva TL, *et al.* Púrpura trombocitopênica idiopática: uma doença subdiagnosticada. *Revista Sustinere*. 2021. 9(1):50-64.
- [14] Rodrigues DBC, Piovesana DB, Piovesana DL, *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with situs inversus totalis: case report and literature review. *Einstein (São Paulo)*. 2020. 18(1).
- [15] Silva CL, Grando AC. Complications of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a review of literature. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2021. 57(1):1-9.
- [16] Lacerda ID, Junior WL, Faria TA. Hematoma subdural bilateral frontotemporal em PTI: relato de caso. *Revista de Medicina*. 2017. 96(3):204-208.
- [17] Duayer IF, Araújo MJCLN, Nihei CH, *et al.* Dialysis-related thrombocytopenia: a case report. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021.
- [18] Rivera PAC, Abiyomaa AK, Restrepo SD, *et al.* Bazo accesorio secundario en púrpura trombocitopênica refractaria—Un reto diagnóstico: Reporte de caso. *Revista CES Medicina*. 2021. 35(2): 193-201.
- [19] Ahmed NJ, Husen AZ, Khoshnaw N, *et al.* The effects of smoking on IgE, oxidative stress and haemoglobin concentration. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020. 21(4):1069.
- [20] Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, *et al.* Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*. 2016. 97(4):321-330.
- [21] Triana, YG, Putintseva, E, Almagro D, *et al.* Sitio de captación de las plaquetas en la púrpura trombocitopênica idiopática: su correlación con varios factores. *Revista Cubana de Medicina*. 2020. 20(2).
- [22] Mu L, Hao Y, Fan Y, *et al.* Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018. 27(10): 1742-1752.
- [23] Cardoso BAA, Rubim JR, Sampaio PMB, *et al.* Relato de caso: Púrpura trombocitopênica imunológica secundária à infecção por sars-cov-2 em paciente pediátrico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. 42:554.
- [24] Ruiz G.W. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopênica inmunológica. *Revista Medica Herediana*. 2015. 4:246-255.
- [25] LeVine D N, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Veterinary Clinical Pathology*. 2019. 48:17-28.
- [26] Marini I, Bakchoul T. Pathophysiology of autoimmune thrombocytopenia: current insight with a focus on thrombopoiesis. *Hämostaseologie*. 2019. 39(3):227-237.
- [27] Jiang N, Li M, Zhang M, *et al.* Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: clinical significance of thrombocytopenia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *PloS One*. 2019. 14(11):e0225516.
- [28] Jung JH, Soh MS, Ahn YH, *et al.* Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, treatment, and prognosis in 230 patients. *Medicine*. 2016. 95(6).
- [29] Hinkle JL, Cheever KH. Brunner & Suddarth: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- [30] Araki R, Nishimura R, Kuroda R, *et al.* A characteristic flow cytometric pattern with broad forward scatter and narrowed side scatter helps diagnose immune thrombocytopenia (ITP). *International Journal of Hematology*. 2018. 108(2):151-160.
- [31] Wang J, Wang B, Sun Z, *et al.* Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. 17(3):2137-2142.
- [32] Oliveira, ÉCLD, Pontes ERJC, Cunha RVD, *et al.* Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009. 42(6):682-685.
- [33] Brasil. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação: 2019. Ministério da Saúde/SVS. [acesso 01 dez. 2021] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/denguebgo.def>.
- [34] Trindade ES, Souza WJS, Sinhorin GH, *et al.* Correlação entre Púrpura Trombocitopênica Idiopática e a bactéria *Helicobacter pylori*. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. 42:79-80.
- [35] Tejo AM, Dias NB, Inácio MVS, *et al.* Púrpura Trombocitopênica Imune Associada A Infecção pelo Vírus Da Dengue. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021. 25(S1):101078.
- [36] Pimentel MIF, Vasconcellos ÉDCF, Cerbino-Neto J. Henoch-Schönlein purpura following influenza A H1N1 vaccination. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011. 44(4):531-531.
- [37] Granados MDRI, Teja ÁE, Aguirre AH. Manejo estomatológico del paciente con púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Reporte de un caso. *Revista Odontológica Mexicana*. 2012. 16(1):53-57.
- [38] Artım-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, *et al.* Autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia in a single-centre cohort of patients with systemic lupus erythematosus from Turkey: Clinical associations and effect on disease damage and survival. *Lupus*. 2019. 28(12):1480-1487.
- [39] Paiva AIR. Trombocitopenia Imune Primária do Adulto. [tese] Universidade da Beira Interior: Portugal. 2019.
- [40] Violi F, Pastori D, Cangemi R, *et al.* Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 120(6):949-956.
- [41] Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, *et al.* Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *British Journal of Haematology*. 2020. 189(6):1038-1043.
- [42] Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, *et al.* Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020. 382(18):e43.

- [43] Mahévas M, Moulis G, Andres E, *et al.* Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *British journal of haematology*, 2020.
- [44] Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, *et al.* Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British journal of haematology*, 2020.
- [45] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020. 382(17):e38.
- [46] Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, *et al.* Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2016. 30(4): 385-389.
- [47] George, J N. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009. 94(6): 759.
- [48] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, *et al.* 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):2623-34.