

## İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Mesut ŞEKER<sup>1</sup>, Yener KOÇ<sup>1</sup>, Şenol GÜLER<sup>1</sup>, Haluk SARGIN<sup>1</sup>, Ömer SEVEN<sup>1</sup>, Murat ÖZİŞİK<sup>1</sup>, Mustafa TEKÇE<sup>1</sup>, Taflan SALEPÇİ<sup>1</sup>, Ali YAYLA<sup>1</sup>

Onaltı yaşındaki kadın hasta halsizlik, solukluk, bayılma, aşırı adet kanaması ve dişeti kanaması nedeniyle acil servise başvurdu. Yapılan fizik muayenede solukluk, bacaklarda yaygın peteşiler ve purpuralar, dişeti kanaması, tüm kalp odaklarında 2/6 sistolik üfürüm tesbit edildi. Laboratuvar bulgularında Hb: 6.5 mm/lt, Htc: %26, WBC: 8.500/mm<sup>3</sup>, MCV: 74 fl, trombosit: 15.000/mm<sup>3</sup> idi. Hastanın anamnezinden 3 yıl önce benzer yakınmalarla çocuk hastalıkları kliniğinde yattığı, immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı konduğu, 2 ay süreyle 1mg/kg dozunda steroid tedavisi göreklinik bulgular ve trombosit sayısının normale döndüğü öğrenildi. Hasta demir eksikliği anemisi, kronik relaps ITP kabul edildi ve 1 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi başlandı. Onbeş gün süreyle verilen bu tedaviye yanıt alınmaması üzerine hastaya üç gün boyunca 1 gr/gün "pulse" steroid verildi fakat yine yanıt alınmadı. Trombosit sayısının 5000/mm<sup>3</sup>'e düşmesi, yaygın peteşial ve purpurik lezyonlar olması üzerine hastaya trombosit transfüzyonu ve 0.4g/kg/gün dozunda beş gün süreyle intravenöz gamaglobulin (IVIG) verildi. IVIG tedavisinin ikinci gününde trombosit sayısı 150000/mm<sup>3</sup>'e, beşinci gününde 350000/mm<sup>3</sup>'e çıktı. IVIG tedavisinin onuncu gününde hastaya splenektomi uygulandı. Postoperatif dönemde klinik ve laboratuvar olarak düzelen, komplikasyon gözlenmeyen hasta taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: Purpura, trombositopenik, gamaglobulin, splenektomi

### IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA: CASE REPORT

Sixteen years old female patient was admitted to emergency unit, complaining of exhaustion, fainting, pallor, menorrhagize and bleeding of gums. On physical examination pallor, extensive purpura and petechiae on lower extremities, gum bleeding and a 2/6 systolic murmur were found. Laboratory findings were as follows: Hb: 6,5 gr/dl, Hct: 26%, WBC: 8500/mm<sup>3</sup>, MCV: 74 fl, platelets: 15.000/mm<sup>3</sup>. On obtaining her medical history, it was found out that she had been hospitalized 3 years ago with same complaints in a pediatric clinic with confirmed ITP diagnosis and treated with steroids in 1 mg/kg doses for 2 months till clinical findings and platelet count returned to normal. She was diagnosed as a case of iron deficiency anemia along with relapse ITP and was put on a regimen of 1 mg/kg/day dose steroid therapy. After 15 days, no improvement was achieved so she was put to a 1 gr/day pulse steroid therapy regimen and again there was no improvement on her clinical status. Platelet count came down to 5000/mm<sup>3</sup> and as excessive and extreme purpuric/petechial lesions were recognized, she was given appropriate platelet transfusion with IVIG in a dose of 0,4 gr/kg/day. On second day with IVIG treatment platelet count mounted to 150000/mm<sup>3</sup>, on fifth day of the regimen platelet count was found to be 350000/mm<sup>3</sup>. On tenth day of IVIG therapy, she underwent a splenectomy procedure. Clinically improved, good and normal laboratory results were obtained and the patient was discharged without complications.

Keywords: Purpura, thrombocytopenic gamma-globulins, splenectomy

İmmün trombositopenik purpura (ITP), düşük trombosit sayısı ve mukokütanöz kanama ile karakterize, trombositopeniye neden olabilecek sekonder nedenlerin dışlandığı otoimmün bir hastalıktır. Tahmini insidansı 100/1000000/yıl olup bu vakaların yaklaşık yarısı çocuklarda ortaya çıkmaktadır. ITP primer veya altta yatan bir bozukluğa sekonder olarak sınıflandırılabilceği gibi akut (en fazla altı ay süreli) veya kronik olarak da sınıflandırılabilir. Erişkin başlangıçlı ve çocukluk çağında başlayan ITP birbirinden oldukça farklıdır. Etkilenen çocuklar küçük (ortalama 5 yaş) ve daha önceden sağlıklı çocuklardır. Bu çocuklarda tipik olarak bir viral eksantern veya üst solunum yolu enfeksiyonunun ardından birkaç gün veya birkaç hafta içinde aniden peteşiler veya purpuralar ortaya çıkar. Kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görülür. Bu çocukların %60'ı 4-6 hafta, %90'dan fazlası 3-6 ay içinde tedavi alsınlar almasınlar kendiliğinden düzeler. Akut ITP'li çocukların yaklaşık olarak %7-28'inde kronik ITP gelişir. Oysaki erişkinlerde ITP genellikle kroniktir, sinsi başlangıçlıdır ve kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür<sup>1,2,3</sup>. Kronik ITP'li erişkinlerde ortalama yaş, 934 vakalık bir serinin %74'ünde 40 yaşın altında görülmesine rağmen<sup>2</sup>, 40-45 arasındadır<sup>4,5</sup>.

### OLGU

Onaltı yaşında kadın hasta iki aydır olan halsizlik, solukluk, aşırı adet kanaması, ara ara olan burun kanaması, dişeti kanaması ve bayılma yakınması ile acil servise başvurdu. Anamnezinde ilaç kullanımı yoktu. Yapılan fizik muayenede solukluk, özellikle diz altlarında belirgin peteşiler ve purpuralar, dişeti kanaması, tüm kalp odaklarında 2/6 sistolik üfürüm tespit edildi. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati yoktu.

Özgeçmişinde, üç yıl önce üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben diz altında peteşial lezyonlar ve burun kanaması nedeniyle çocuk hastalıkları kliniğinde yattığı, yapılan tetkikler (kemik iliği aspirasyonu dahil) sonucunda ITP tanısı konduğu, 1mg/kg dozunda iki ay süre ile steroid tedavisi göreklinik bulgular ve trombosit sayısının normale döndüğü öğrenildi.

Laboratuvar bulgularında Hb; 6.5 mg/dl, Htc: %26, WBC: 8.500/mm<sup>3</sup>, MCV: 74 fl, trombosit: 15.000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 26 mm/saat, ferritin: <0.05 ng/ml, anti HCV: (-), anti HIV Eliza: (-), ANA: (-), direkt Coombs testi: (-), LDH: 350 IU/l bulundu. Periferik yaymada lenfosit %32, parçalı %65, monosit %2, eozinofil %1 olup, her alanda tekli trombosit vardı. Trombosit kümesi izlenmedi. Eritrositler hipokrom mikrositerdi. Atipik hücre tespit edilmedi.

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği



Hasta kronik relaps ITP ve demir eksikliği anemisi olarak kabul edilerek oral demir preparatı ile 1 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi başlandı. 15 gün süreyle verilen bu tedaviye yanıt alınmaması üzerine hastaya üç gün boyunca 1 gr/gün "pulse" steroid verildi fakat yine yanıt alınmadı. Trombosit sayısının 5000/mm<sup>3</sup> e düşmesi, yaygın peteşial ve purpurik lezyonlar olması üzerine hastaya trombosit transfüzyonu ve 0.4g/kg/gün dozunda beş gün süreyle intravenöz gamaglobulin (IVIG) verildi. IVIG tedavisinin ikinci gününde trombosit sayısı 150000/mm<sup>3</sup>e, beşinci gününde 350000/mm<sup>3</sup>e çıktı. IVIG tedavisinin onuncu gününde hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomiden 15 gün önce pnömokok ve hemofilus influenza tip B aşısı yapıldı. Postoperatif dönemde klinik ve laboratuvar olarak düzelen, komplikasyon gözlenmeyen hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

ITP'de trombositler membranlarında bulunan otoantikolar veya immün kompleksler nedeniyle prematür destrüksiyona uğramaktadır. Otoantikor oluşumunu başlatan faktörler bilinmemektedir. Erken yıkım immunglobulin G otoantikolarıyla kaplı trombositlerin, retiküloendotelial sistemde -özellikle dalakta ve daha az sıklıkla karaciğerdedoku makrofajlarınca ekspres edilen Fc $\gamma$  reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. Çoğu hastada trombosit üretiminde kompensatris bir artış vardır. Bazı kişilerde ise ya antikorla kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından intramedüller yıkıma uğratılmasından veya megakaryositopoiezin inhibisyonundan dolayı trombosit üretimi bozulur<sup>1,2,3,6</sup>. Trombosit ömrü ITP'de kısalmıştır. <sup>51</sup>Chromium veya <sup>111</sup>indium işaretli trombositlerle yapılan ölçümlerde trombosit ömrünün 2-3 gün ile dakikalar arasında değişebileceği gösterilmiştir<sup>2</sup>.

ITP tanısı hala dışlama yoluyla konmaktadır<sup>1</sup>. Trombositopenili hastaya yaklaşımda birinci adım düşük platelet sayısını doğrulamak için periferik yayma yapılmasıdır. Kan örneğinde EDTA-platelet aglütininerinden kaynaklanan platelet kümelenmesi nedeniyle<sup>7,8</sup> veya plateletlerin beyaz kan hücreleri yüzeyine rozet formasyonunda bağlanmaları (platelet satellitizmi) nedeniyle<sup>9,10</sup> trombosit sayısı yalancı olarak düşük çıkabilir (psödotalrombositopeni). Bizim hastamızda periferik yayma ve klinik bulgular nedeniyle psödotalrombositopeni düşünülmemiştir.

İmmün trombositopeni tanısı konduktan sonra ikinci önemli adım idiopatik immün trombositopeni ile immün trombositopenik purpuranın sekonder formlarını ayırmaktır<sup>2</sup>. Düşük platelet sayısı Sistemik Lupus Eritematozus'un başlangıç manifestasyonu olabilir. Antifosfolipid sendromu, immün yetersizlik durumları (IgA eksikliği ve "common variable" hipogamaglobulinemi), lenfoproliferatif bozukluklar, (kronik lenfositik lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi

ve lenfoma), insan immün yetersizlik virüsü ve hepatit C virüsü enfeksiyonları, heparin, kinidin gibi ilaçlarla tedavi sırasında, nadiren de olsa sarkoidoz gibi granulomatoz hastalıkların seyri sırasında<sup>11</sup> immün trombositopenik purpuranın sekonder formları ortaya çıkabilir<sup>1</sup>. Olgumuzda anamnez, laboratuvar ve klinik bulgularla yukarıdaki sekonder immün trombositopeni nedenleri ekarte edilmiştir.

Antikardiyolipin antikolar ve antinükleer antikoların varlığı, direk antiglobulin testlerinin pozitif çıkması nadir değildir; fakat klinik hastalık yoksa bu testler tanı ve tedavide pek önem taşımaz<sup>12,13</sup>. Kanamanın süresi akut immün trombositopenik purpurayı kronik formdan ayırt etmeye yarayabilir. Bizim hastamız üç yıl önceki öyküsünden dolayı kronik ITP olarak kabul edilmiştir.

Sistemik semptomların olmaması, sekonder formları ve diğer tanıları dışlamada hekime yardımcı olur. Nitekim olgumuzda sistemik semptomlara rastlanmamıştır. Trombositopeniye yol açabilecek ilaçların veya diğer maddelerin kullanımına ilişkin dikkatli bir hikaye alınması önemlidir. Olgumuzda herhangi bir ilaç kullanım anamnezi yoktur. İmmün trombositopenik purpuralı hastaların aile hikayelerinde belirgin bir özellik yoktur. Fizik muayenede de çoğu zaman trombosit tipi kanama bulguları (peteşi, purpura, konjoktival kanama, diğer türlerde mukokütanöz kanamalar) gözlenir<sup>1</sup>.

ITP'li hastalarda hafif splenomegali bulunabilir<sup>14</sup>. Fakat orta veya masif splenomegali trombositopeninin hipersplenizmin bir sonucu olduğuna işaret eder<sup>2</sup>. Kan sayımı trombositopeni dışında normal olmalı, normal değilse başka bir sebeple (örneğin anemi varsa burun kanaması, vajinal kanama, v.b.) makul biçimde açıklanabilmelidir. Hastamızda anemi kanamalara bağlı demir eksikliği ile açıklanmıştır. Akut lösemi, myelodisplastik sendrom, metastatik tümörler ve aplastik aneminin başlangıç manifestasyonları ITP'ye benzeyebilir<sup>3,15,16</sup>.

En tartışmalı konulardan biri, kemik iliği aspirasyonuna gerek olup olmadığıdır. Amerikan hematoloji derneğinin kılavuzlarına göre kemik iliği muayenesi, 60 yaşından küçük erişkinlerde eğer prezentasyon tipikse gereksizdir. Bu hastalarda splenektomiden önce yapılması uygundur<sup>17</sup>. 65 yaşından büyüklerde, atipik özellikleri olan hastalarda (örneğin başka sitopenileri, yorgunluğu, uzamış ateşi, kemik veya eklem ağrısı, açıklanamayan makrositozu veya nötropeni olanlar) kemik iliği incelemesi şarttır<sup>1,2</sup>. Hastamıza daha önce kemik iliği yapıp normal bulunduğundan, anemisi demir eksikliği ile açıklandığından ve yukarıda belirtilen sistemik semptomlar bulunmadığından kemik iliği yapılmamıştır.

Trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>ün üstünde olanlarda immün trombositopenik purpura genellikle tesadüfen saptanır. Trombosit sayısı 30.000-50.000/mm<sup>3</sup> arasında olanlarda



minör travmalar sonucunda kolay morarma dikkat çekebilir. Trombositler  $10.000-30.000/mm^3$  arasında olursa spontan peteşi ve ekimozlar gelişir. Sayı  $10.000/mm^3$ 'ün altına düştüğünde iç kanama riski vardır<sup>18</sup>.

Trombosit sayısının  $50.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğu asemptomatik hastalarda tedavi endikasyonu yoktur. Böyle hastalarda tedavinin herhangi bir faydası gösterilememiştir. Trombosit sayısı  $30.000-50.000/mm^3$  arasında olanlarda ya steroid başlanır ya da hasta ilaçsız takibe alınır. Erişkinlerde genellikle başvuru sırasında tedavi gerekir ve  $kg$ 'a 1-1.5 mg prednizon verilir. Cevap hızı, tedavinin şiddetine ve süresine bağlı olarak %50-75 arasında değişir. En çok ilk üç hafta içinde tedaviye cevap alınır, fakat uygun tedavi süresinin ne olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Sürekli remisyonun insidansı bozukluğun süresine, cevap kriterlerine ve takip süresine bağlı olarak %5'in altından başlayarak %30'a kadar değişmektedir<sup>1</sup>. Anti-D immün globulin ( $75 \mu g/kg$ ) Rh-pozitif hastalarda başlangıçta steroidle aynı derecede etkilidir, genellikle daha az toksiktir, fakat çok daha pahalıdır<sup>19</sup>.

Birkaç gün steroid tedavisine rağmen trombosit sayısı  $5000/mm^3$ 'ün altındaysa veya yaygın yahut progresif purpuralar varsa iç kanama tedavisinde intravenöz immünglobulin art arda 2-3 gün  $1g/kg$  dozunda veya beş gün boyunca  $400mg/kg$  dozunda kullanılır<sup>20,21</sup>. Hastaların yaklaşık %80'i tedaviye cevap verir, fakat kalıcı remisyon nadirdir<sup>22</sup> ve intravenöz immünglobulin kullanmanın maliyeti büyüktür. IVIG tedavisi sırasında konjenital IgA eksikliği olan alıcılarda anafilaksi gelişebilir. Böbrek yetmezliği, akciğer yetmezliği, baş ağrısı, myalji, deri döküntüsü görülebilir<sup>1,23</sup>. Hastamızda trombosit sayısı  $5000/mm^3$ 'ün altında seyrettiği ve yaygın peteşial ve purpural lezyonlar olduğu için IVIG tedavisi başlanmıştır ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Splenektomi kararı hastalığın şiddetine, kortikosteroidlerin tolere edilip edilememesine ve hastanın cerrahi ile ilgili tercihinin bağlıdır. Trombosit sayısını  $30.000/mm^3$ 'ün üstünde tutmak için günde 10-20 mg'ın üstünde prednizon gerekiyorsa, pek çok hematolog 3-6 ay içinde splenektomi yapılmasını önermektedir. Ancak bekleme ve takip yaklaşımını destekleyen veriler de artmaktadır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi günler içinde splenektomiye cevap vermektedir<sup>1</sup>. Trombosit sayısı  $50.000/mm^3$ 'ün altında olanlarda ameliyattan önce kortikosteroidlere, anti-D immünglobuline veya intravenöz immünglobuline ihtiyaç duyulabilir. Ancak splenektomi gerekliyse, trombosit sayıları düşük olan hastalarda bile genellikle ek tedavi vermeden yapılabilir<sup>24</sup>. Olgumuzda splenektomi öncesi IVIG tedavisi uygulanmış ve splenektomi normal trombosit sayısı ile yapılmıştır.

Yaklaşık %30-40 hasta splenektomiye cevap vermez veya splenektomiden sonra relaps yapabilir. Bu hastalar, bazen spontan remisyonla uğramalarına rağmen, ölüm riski en

yüksek olan vakalardır. Splenektomi sonrası periferik yaymada görülen bulguların olmaması ve düşük trombosit sayısı ile aksesuar dalaktan şüphelenilmeli; MRG ve sintigrafi ile de aksesuar dalağın varlığı araştırılmalıdır.

Splenektomiden iki hafta önce, splenektomi sonrası sepsisi önlemek için, hastalara pnömokok, hemofilus influenza tip B ve meningokok aşısı yapılmalıdır. Bizim hastamıza pnömokok ve hemofilus influenza tip B aşısı yapılmıştır.

ITP'de tedavinin en önemli noktası güvenli platelet sayısını sağlayan minimal tedavinin uygulanmasıdır. Kanamaya neden olabilecek diğer nedenlerin olup olmaması, hastanın yaşam stilineki modifikasyonlara uyumu, tedaviye tolerans olup olmaması, yapılan her müdahalenin potansiyel yan etkileri tedaviyi etkileyen diğer faktörlerdir. Amerikan Hematoloji Derneği, diğer risk faktörleri olmayan hastalarda, platelet sayısını  $30.000-50.000/mm^3$  arasında tutabilen minimal tedavinin uygulanmasını önermiştir. Hayatı tehdit eden kanamaların olduğu durumlarda trombosit transfüzyonları, steroid ve IVIG birlikte uygulanmalıdır. Relaps gelişen hastalarda tekrar prednizon başlanmalıdır. Fakat bu hastaların az bir kısmı tedaviye cevap verir. Nitekim bizim hastamızda da, relapsda steroid tedavisine yanıt alınamamıştır. Steroide cevap vermeyen refrakter hastalarda IVIG, danazol, vinka alkaloidleri kullanılabilir. Azatiopürin, siklofosamid ve siklosporin denenebilir. Splenektomi yapılmadan immünsüpresif tedavi yapılmamalıdır. İmmün trombositopeninin helikobacter pilori eradikasyonu sonrasında gerilediği tesbit edilmiştir. Anti CD20 antikoru (rituximab), anti CD54 antikoru, trombopoetin ve kemik iliği transplantasyonu araştırma aşamasındaki tedavi yaklaşımlarıdır<sup>1</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Douglas BC. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008.
2. Shirley PL. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Jonathon WP (ed). Wintrob's Clinical Hematology. Egypt, 1999: 1583-611.
3. Robert IH. Disorders of platelet and vessel wall. In: Kurt JI (ed). Harrison's principles of internal medicine. USA, 2001: 746-7.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1991; 77: 31-3.
5. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995; 98: 436-42.
6. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1989; 320: 974-80.
7. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptors of platelet gpIIb-IIIa. J Cline Path 1994; 47: 625-30.
8. Bizzaro N. EDTA dependent pseudothrombocytopenia: A clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year followup. Am J Hematol 1995; 50: 103-9.



9. Bizzaro N. Platelet satellitosis to polymorphonuclears: Cytochemical, immunological and ultrastructural characterization of eight cases. *Am J Hematol* 1991; 36: 235-42.
10. Bizzaro N, Goldschmeding R, von dem Borne AE. Platelet satellitosis is Fc gamma RIII (CD16) receptor mediated. *Am J Cline Pathol* 1995; 103: 740-4.
11. Agarwal V, Pal S, Agarwal A, Gupta RK, Mishra R. Thrombocytopenia as the presenting manifestation of sarcoidosis. *J Assoc Physicians India* 2002 Feb; 50: 268-9.
12. Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNA antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994; 71: 184-7.
13. Lipp E, von Felten A, Sax H, Muller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1998; 60: 283-8.
14. Doane CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med* 1960; 53: 861-76.
15. Menke DM, Colon-Otero G, Cockerill KJ, et al. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Cline Pathol* 1992; 98: 502-10.
16. Najeane Y, Lecompte T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. *Cancer* 1989; 64: 2506-10.
17. 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: 3-40.
18. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909-13.
19. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BMR, Bussel JB. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 1076-8.
20. Kurleander R, Coleman RE, Moore J, et al. Comparison of the efficacy of a two-day and a five-day schedule for infusing intravenous gamma globulin in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Am J Med* 1987; 83(Suppl 4A): 17-24.
21. Bussel JB, Pham LC. Intravenous treatment with gammaglobulin in adults with immune thrombocytopenic purpura: review of the literature. *Vox Sang* 1987; 52: 206-11.
22. Smiley JD, Talbert MG. High-dose intravenous gamma globulin therapy: How does it work? *Am J Med Sci* 1995; 309: 295-303.
23. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997; 126: 307-14.