

İdiyopatik trombositopenik purpura tanısı olan bir hastada infeksiyona sekonder gelişen reaktif trombositoz

Reactive thrombocytosis secondary to infection in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

F. Kerim KÜÇÜKLER, Çiğdem Y. ERSOY, S. Kerem OKUTUR, Cemal BES,
Gökтуğ ŞİRİN, Ülkü KERİMOĞLU, Sertaç ÖZTÜRK, Levent DALAR, Fatih BORLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği

ÖZET

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP) tedavisinde platelet sayısını arttırmak için steroidler, immunsupresif ajanlar ve splenektomi kullanılmaktadır. Reaktif trombositoz infeksiyon, travma, malignansi gibi çeşitli durumlarda platelet sayısının normalin üzerine çıkmasıdır. Literatürde ITP hastalarında reaktif trombositozun görülebildiğine dair az sayıda yayın bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ITP, Reaktif trombositoz, İnfeksiyon

ABSTRACT

In treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) steroids, immunosuppressive agents and splenectomy is used to increase the platelet count. Reactive thrombocytosis is defined as an increase in platelet count above normal secondary to the presence of various conditions such as infection, trauma and malignancy. In the literature occurrence reactive thrombocytosis in the setting of ITP has rarely been reported.

Key Words: ITP, Reactive thrombocytosis, Infection

GİRİŞ

Primer otoimmün trombositopenik purpura adıyla da bilinen idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), klinik olarak trombositopeniyi açıklayacak başka herhangi bir nedenin olmadığı, edinilmiş, izole trombositopenidir (1). Reaktif trombositoz, platelet sayısının sekonder sebeplere bağlı olarak artmasıdır. En sık görülen nedenler; infeksiyonlar, splenektomi veya hiposplenizm, malignansi, travma, cerrahi stres, inflamasyonlar, kronik demir eksikliği, akut veya kronik hemoraji ve ilaçlardır (steroidler, vinkristin gibi) (2).

OLGU SUNUMU

74 yaşında, 5 yıldır idiyopatik trombositopenik purpura tanısıyla takip edilen bayan hasta, Dahiliye Polikliniğimize iki gündür mevcut olan ateş, öksürük, sarı-yeşil renkli balgam çı-

karma şikayetleriyle başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde, her iki alt ekstremitede en büyüğü 0,5x1 cm olan multipl ekimozlar görüldü, sağ akciğer bazalinde inspiratuvar krepitan raller duyuldu, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Ateş: 38C. PA akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda homojen infiltrasyon görüldü. Hemogramında beyaz küre:12500/mm³ bulundu. Hasta bu bulgular eşliğinde pnömoni tanısıyla Dahiliye Kliniğine yatırıldı. Özgeçmişinde 15 yıldır osteoporoz ve hipertansiyon, 5 yıldır da ITP tanılarını mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Laboratuvar Bulguları: Açlık kan şekeri:73 mg/dl, üre:47 mg/dl, kreatinin:1, 13 mg/dl, ürikasid:7, 4mg/dl, Kolesterol:193 mg/dl, Trigliserid:230 mg/dl, HDL:40 mg/dl, LDL:107 mg/dl, AST:14U/L, ALT:13U/L, GGT:19U/L, LDH:497U/L, CK:34U/L, Alkalen Fosfat:220U/L, Total protein:6, 6 gr/dl, Albumin:3, 2 gr/dl, Globulin:3, 4 gr/dl, Total Bilirubin:0, 80 mg/dl, Ca:9, 4 mg/dl, Fosfor:2, 9 mg/dl, Mg:1, 71 mg/dl, Na:137 mmol/L, K:3, 4 mmol/L, Cl:99 mmol/L, PT:12, 5 sn, aPTT:49, 9 sn, fibrinojen:766 mg/dl, CRP:12-24 ng/ml, WBC:12500/mm³, Hb:12 g/dl, Hct:%38,

Yazışma Adresi:

F. Kerim Küçükler
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Dahiliye Kliniği
Tel: (0212) 231 22 09

MCV:82 fL, Plt:10000/mm³, sedim:64mm/saat.

Klinik Seyir: Pnömoni tedavisi için Klaritromisin, ekspektoran, antipiretik tedavi başlandı. ITP açısından, son bir yıllık takiplerinde platelet sayısı hiç 30000/mm³'ün altına düşmediği için ilaç kullanmaksızın takip ediliyordu. Hastaneye yatışında platelet sayısı 10000/mm³ olan hastanın hemogram takiplerinde, steroid almadığı halde platelet sayısı yatışının altıncı gününde 119000/mm³, onuncu gününde 331000/mm³'e yükseldi. Hastaneye yatışının üçüncü günü ateşi 36, 7°C'ye düştü, beşinci gününü beyaz küre sayısı normale döndü. Hastanın platelet sayısı yirminci günde 82000/mm³'e geriledi. Bundan sonra platelet sayısı sürekli bu değerlerde seyretti. Hastanın trombositlerinin spontan yükselip daha sonra tekrar eski değerine dönmesi enfeksiyona sekonder gelişen reaktif trombositoz olarak değerlendirildi. Olgu, reaktif trombositozun, her zaman normal platelet sayısını aşan değerlerde görülmeyeceği, nadir de olsa ITP gibi platelet sayısı normalin altında olan olgularda platelet sayısının normal değerlere yükselmesinin de relatif bir reaktif trombositoz olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak için sunuldu.

TARTIŞMA

ITP, ABD'de erişkinlerde yılda 66/1milyon kişi, çocuklarda yılda 50/1milyon kişi, yeni kronik refrakter ITP 10/1milyon kişi görülür. En yüksek oran yılda 125/1 milyon kişiyle Kuveyt'te görülür. Hastalığın pik yaptığı yaşlar erişkinlerde 20-50 yaşlar, çocuklarda 2-4 yaşlar arasındadır. Hastaların %40'ı 10 yaşından küçüktür. ITP, çocuklarda ve erişkinlerde farklı klinik seyir gösterir. Çocukluk çağında ITP akut başlangıçlıdır ve çoğunlukla altı ay içinde spontan düzelme görülür. Oysa erişkin ITP'si sinsi başlangıçlıdır ve spontan düzelme nadiren görülür. ITP'nin görülme sıklığı çocuklarda erişkinlerden daha fazladır. Çocuklarda her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülürken, erişkinlerde bayanlar arasında daha sık görülür. Buna karşılık yaşlılarda her iki cinsiyette de benzer oranlarda görülür. (3)

İlk defa 1951 yılında Harrington ve arkadaşları, ITP'li hastalardan elde ettikleri kan ve plazmayı sağlıklı gönüllülere vererek trombositopeni oluşturdular. Daha sonraki çalışmalarda ITP hastalarının plazmasındaki trombositopeni yapıcı etkenin gamaglobulin olduğu gösterildi. (4, 5) Radiolabel otolog platelet kullanılarak yapılan platelet kinetik çalışmalarında, plateletlerin intravasküler ömrünün kısalması olmasının ve sürekli periferik yıkılımının trombositopeni oluşumundaki temel mekanizma olduğu gösterilmiştir. Kemik iliğinin normal veya artmış megakaryosit içermesi de bu görüşü destekler. In-oxine ile işaretli plateletlerle yapılan çalışmalarda plateletlerin esas olarak dalak tarafından yıkılmasıyla azaldığı gösterilmiştir. Son tekniklerle plateletlere bağlı antikorlar veya özellikle glikoprotein α ve β glikoprotein α karşı oluşmuş olan antikorlar gösterilmiştir. (6, 7) Bir çalışmada glukokortikoid, splenektomi, siklofosfamid veya kombinasyon tedavileriyle antikor düzeyinde düşme, platelet sayısında artış görülmüş, oysa vinkristin ve danazol tedavisiyle antikor düzeyi değişmemiştir. Bu veriler eski ajanların antikor üretimini azalttığını, yeni ajanların ise platelet yıkımını azalttığını ortaya koymuştur. Otoantikorların ölçüm ve yorumlanmasındaki güçlükler rağmen otoantikorlar ITP patogenezinde kesinlikle rol oynamaktadırlar. Bu antikorlar aspirinin yaptığı gibi normal plateletlerde agregasyonu veya plateletlerin subendotelyal matrikse adhezyonunu bozabilirler. Bu etkinin klinik önemi henüz bilinmemektedir. ITP'nin immunolojik bozukluklarla ilişkisi değişkendir. Otoimmün hastalığı olanlarda görülen trombositopeninin ITP'den farklı olduğu düşünülür, çünkü bu durum öncelikle primer hastalığın tespitiyle ortaya çıkar. (1) Örneğin SLE hastalarında trombositopeni siktir ve tedavi esas olarak sistemik hastalığa yöneliktir. Benzer olarak birkaç vakalık serilerde otoimmün tiroid hastalıkları ve trombositopeni birlikteliği tanımlanmıştır. Bu hastalarda hipertiroidinin tedavisiyle trombositopeni düzelmiştir. Anormal serolojik testleri olan (ANA, antifosfolipid antikor gibi), fakat SLE gibi hastalığa ait klinik bulguları olmayan hastalar ITP

olarak tanımlanırlar, çünkü tipik ITP hastalarında bu serolojik testler sıklıkla pozitif saptanır. Çoğu erişkin hastada uzun süreden beri varolan purpura hikayesi vardır. Anamnez ve fizik muayene kanama semptom ve bulguları haricinde normaldir. Peteşiler nonpalpablardır, dağılımı do-ku turgorundan etkilenir, el ayası ve ayak tabanında görülmezken mukoz membranlarda daha sık görülür. Ciddi trombositopenisi olanlarda mukoz membranlarda hemorajik büller görülebilir. Semptom ve bulgular, konjenital platelet fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalardan ayırdedilebilir. Purpura, menoraji, epistaksis ve gingival kanamalar sıktır; hematüri ve gastrointestinal kanamalar nadirdir. İntraserebral kanama çok nadirdir, fakat uzun seyreden ITP'lerde ve en sık ölüm nedeni olarak görülür. (8, 9) Hemorajiye bağlı ölüm oranı çocuklarda %1, erişkinlerde %5'tir. Yaşlı hastalarda intraserebral kanama riski daha fazladır. Platelet sayısı 10000 /mm³'ün altında olmadıkça kanama semptomları nadirdir, bu seviyede bile çoğu hastada major kanama görülmez. Dalağın palpe edilmesi ITP tanısından uzaklaştırır. Büyük bir çalışmada splenomegali yalnızca %3'den az hastada saptanmıştır. Çoğu hastada tanı rutin hemogramlarda tespit edilen izole trombositopeninin araştırılması sonrasında konulur. Platelet sayısı akut çocukluk ITP'sinden daha fazla olabilir. Platelet volümündeki artış, platelet üretimindeki artışla korele gibi gözükse de, eritrosit boyutlarına yakın dev plateletlerin görülmesi ITP hastalarında sık değildir ve bunlar daha çok konjenital trombositopenilerde görülür. ITP'yi bozulmuş platelet üretimine bağlı trombositopeniden ayırmak için GP1b'nin solubil proteolitik ürünü olan glikosalisin düzeyleri ölçülebilir. Koagülasyon testleri normaldir. Kemik iliği aspirasyonu 60 yaş üzerindeki hastalarda miyelodisplastik sendrom ihtimali olduğu için yapılmalıdır. (1) Kemik iliğinde genellikle genç megakaryositlerde artış, daha az polipoid megakaryosit ve daha az olgun platelet üreten megakaryositler saptanır ama megakaryosit sayı ve morfolojisi kantitatif değildir. Eritropoez ve miyelopoez normaldir. ITP tanısı trombositopeni yapan diğer nedenler dışlanarak konur. İlk

adım gerçek trombositopeniyi psödotrombositopeniden ayırmaktır. EDTA bağımlı aglutininer gibi masum antikorlar psödotrombositopeni yapabilirler. Bu hastalar yanlış olarak tedavi edilip hatta splenektomi bile yapılabilirler. (10) Akut infeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığına bağlı hipersplenizm, miyelodisplastik sendrom, DIC gibi hastalıklar ITP'yi taklit edebilirler. (11) Herediter trombositopeninin ITP'den ayrımı özellikle önemlidir, son çalışmalar kronik refrakter ITP olarak takip edilen hastaların bir kısmının herediter trombositopeni olduklarını göstermiştir. Erişkin ITP'si hakkındaki klinik veriler, yayınlanmış olan 1761 hastalık oniki seriden elde edilebilir. (1) Hastaların çoğu, ki bunlar tesadüfen saptanmış hafif-orta derecede trombositopenisi olan hastalardır, tedavi verilmeden güvenle izlenebilirler. Bu hastalarda sonradan ciddi trombositopeni gelişme riski %15, spontan düzelme %15, persistan asemptomatik kalma oranı %70'tir. Platelet sayısı 50000/mm³'ün üzerinde olan hastalarda klinik olarak önemli kanama görülmez ve bu hastalara invaziv işlemler uygulanabilir. Platelet sayısı 30000/mm³'ün üzerinde olan hastaların hemoraji riskleri artmamıştır ve bunlar tedavi verilmeksizin izlenebilirler. Steroidler, ITP tedavisinde 1950 yılından beri kullanılmaktadır. Steroidlerin etki mekanizmaları çeşitlidir. Ciddi trombositopeni, mikrovasküler endotelde inceleme ve fenestrasyonlara neden olabilir. Steroidler bu durumu düzeltiyor olabilirler. Bu teoriyi semptomatik purpuranın, platelet sayısı steroid tedavisiyle hiç artmayan veya henüz artmamış olan hastalarda düzelmesi destekler. Steroidler antikorla duyarlılaşmış plateletlerin yıkımını azaltarak ve platelet üretimini artırarak platelet sayısını arttırırlar. Prednison, semptomatik trombositopenisi olan ve platelet sayısı 30000-50000 mm³ arasında olup hemoraji riski artmış olan tüm hastalarda endikedir. (1) Prednison 1 mg/kg dozunda verilir. Yaklaşık %60 hastada platelet sayısı 50000 mm³'ün üzerine çıkar, fakat prednison dozu azaltılınca veya kesilince çoğu hastada trombositopeni tekrarlar. Bu yüzden prednison tedavisinin amacı akut hemorajik komplikasyonları hızla önlemek ve spon-

tan remisyon olana kadar zaman sağlamaktır. Prednison tedavisiyle hastaların %100'ünde tam düzelme sağlanır. (1) İntravenöz immunglobulinin (IVIG), konjenital agammaglobulinemisi olan iki çocukta trombositopeniyi düzelttiğinin görülmesinden sonra ITP'de kullanılmaya başlanmıştır. (12) Erişkinlerde IVIG, steroidlere karşı kontrendikasyonun olduğu durumlarda ve kısa süreli platelet artışı gerektiren klinik durumlarda kullanılır. IVIG, etkisini patolojik Fc reseptörlerini kaplayarak ve belki antiidiyopatik antikorlarla antiplatelet antikorlarını nötralize ederek gösterir. Başlangıç dozu 2 g/kg 2-5 gündür, tipik cevap infüzyon sonrası platelet sayısının birkaç gün içinde artması ve birkaç haftada tedavi öncesi seviyelere inmesidir. En sık görülen yan etkileri ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, akut renal yetmezlik ve aseptik menenjitir. (13) Anti Rh(D)immunglobulin de IVIG'e benzer etki gösterir ve daha ucuz olup daha kısa sürede uygulanır. Splenektomi, glukokortikoidler tedavide kullanılmaya başlamadan önceki 30 yıl boyunca iyi bir tedavi seçeneği olmuştur. ITP'de dalağın önemi, hem antikorların sentezlendiği hem de antikorla sensitize plateletlerin ortadan kaldırıldığı en önemli yer olmasıdır. Splenektomi ilk tedavi seçeneği olmamalıdır. Kanama semptomları olan hastalarda, 4-6 haftalık medikal tedaviye rağmen platelet sayısı hala 30000/mm³'ün altında ise splenektomi yapılır. Elektif splenektomi planlanan hastalarda platelet sayısı 20000/mm³'nin altındaysa IVIG veya glukokortikoid verilir. Bu şekilde platelet sayısının artırılması platelet transfüzyonuna tercih edilmelidir. Splenektomiden en az iki hafta önce hastalara Pnömonokok, Hemafilus influenza tip b ve Meningokok aşılı yapılmalıdır. Splenektomi ile daha önceden medikal tedaviye refrakter olan hastaların yarısından fazlasında kalıcı platelet cevabı sağlanmıştır. Refrakter vakalarda, azatiopirin, siklofosfamid, danazol, vinka alkaloidleri, askorbik asid, kolşisin, interferon-alfa, kombinasyon kemoterapisi, protein A immunoabsorpsiyonu, siklosporin, epsilon-aminokaproik asid, plazma değişimi tedavi seçenekleri denenebilir. 1994 yılında Buss ve arkadaşları, platelet sayısı 1 milyon/mm³'den fazla olan

hastalarda yaptıkları bir çalışmada, trombositozun en sık görülen nedenin reaktif trombositoz(%82) olduğunu gösterdiler. (14) Bunu miyeloproliferatif hastalıklar (%14), idiyopatik nedenler (%4) izliyordu. Reaktif trombositozun ise en sık nedeni infeksiyonlar (%31), splenektomi (%19), malignansi (%14) ve travmalar (%14) olarak bulunmuştur. Bizim vakamızda da trombositoz nedeni olarak infeksiyöz neden bulunmaktaydı. Reaktif trombositozun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, trombopoetik faktörlerin bir veya daha fazlasının, megakaryosit veya prekürsörlerinin üretimini artırmasıyla oluştuğu sanılmaktadır. İnterlökin-6(IL-6), interlökin-1(IL-1), tümör nekroz faktör(TNF) gibi pek çok sitokin megakaryositopoezisi ve platelet üretimini artırdığı gösterilmiştir. Megakaryosit gelişimini esas olarak trombopoetin (TPO) sağlar. TPO mesenger RNA'sı başlıca karaciğerde üretilmekle birlikte kemik iliği, dalak ve böbreklerde de üretilir. TPO, endokrin ve parakrin mekanizmalarla megakaryositopoezisi düzenler. IL-6 başlıca monositler olmak üzere, lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. IL-6'nın inflamasyon ve immun cevapta rol oynadığı düşünülür. (1) İnflamatuvar durumlarda, malignansilerde, cerrahi sonrası ve travmalarda IL-6 düzeyi artar. Olgumuzda infeksiyona bağlı lökositoz olması, infeksiyona bağlı diğer sitokinlerin de artmış olduğunu destekliyor. IL-6 infüzyonunun insanlarda platelet üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir. (15, 16) Tam mekanizması bilinmemekle birlikte reaktif trombositozu olan hastaların %80'inden fazlasında IL-6 artmış olarak bulunur. Costello, infeksiyona bağlı gelişen immunkomplekslerin retikuloendotelial reseptörleri bloke etmesinin, antikorla kaplı plateletlerin yıkılmasını önlediğini öne sürmüştür. (17) Son çalışmalarda kronik ITP hastalarında Helicobacter pylori'nin eradikasyonu ile platelet sayısında artma görülmüştür. İn vitro çalışmalarda TNF- ve interferon'un karaciğerde TPO aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Trombositozisin klinik komplikasyonları genel olarak reaktif trombositozda görülmez, fakat nadir de olsa splenektomi sonrası fatal

seyreden embolik olaylara rastlanabilir. Bizim vakamızda platelet sayısı enfeksiyonun başlangıcının altıncı gününde artmaya başlayıp onuncu gününde pik değerine ulaştı, yirminci gün tekrar başlangıç değerlerine döndü. Literatürde de platelet sayısının artmaya başlamasıyla pik yaptığı süre arası iki haftayı geçmemektedir. (18, 19) Reaktif trombositozu neden olan durum ortadan kalkınca platelet sayısı kendiliğinden düzelir. Bizim hastamızda da pnömoni tedavisinden sonra platelet sayısı başlangıçtaki düzeye geriledi. Literatürde birkaç adet bizim

vakamıza benzer vakalar bulunmaktadır. (17, 18, 19) Son olarak 2003 yılında Matano ve arkadaşları beş hastalık bir seri yayınladılar. (20) Bu vakalardan birisinde de pnömoniye bağlı reaktif trombositoz izlenmiştir. Sonuç olarak, kronik ITP hastalarında enfeksiyona bağlı geçici platelet artışı görülebilir. Attenüe aşılarla yapılan immunoterapilerin IL-6 aracılığıyla ITP hastalarında platelet sayısında artışa neden olup olmayacağı da yeni tedavi olasılıkları arasında incelenebilir.

KAYNAKLAR

1. Geoege JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 88:3, 1996
2. Kuter DJ. Reactive thrombocytosis. *Williams Hematology Textbook*, 1348, 2001
3. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of ITP in adults increases with age. *Blood*, 94:909, 1999
4. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*, 38:1, 1951
5. Altman LK. Black and blue at the flick of a feather, in Anonymous. *Who Goes First?*, p:273-282, New York, Random House, 1987
6. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 83:1024, 1994
7. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. *Blood*, 81:1246, 1993
8. Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*, 67:453, 1981
9. Lee MS, Kim WC. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of seven patients and a meta-analysis. *Neurology*, 50:1160, 1998
10. Mayan H, Salomon O, Pauzner R, Farfel Z. EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *South Med J* 85:213, 1992
11. Najean Y, Lecompte T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients: An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 64:2506, 1989
12. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1:1228, 1981
13. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complication of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin. *G. J Pediatr*, 130:281, 1997
14. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F. Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*, 247:53, 1994
15. Blay J, Favrot M, Rossi J, Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood*, 1993; 82:2261-2262.
16. Weber J, Yang JC, Topalian SL, et al. Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*, 1993; 11:499-506.
17. Costello C. Virus infection-associated improvement of platelet counts in chronic ITP. *Br J Haematol*, 1995; 91:517-518.
18. Bordin JO, Smith JW, Hayward CP, Warkentin TE, Wasi P, Kelton JG. Bacterial infection-associated improvement of platelet counts in two patients with chronic and unresponsive idiopathic thrombocytopenic purpura with normal platelet survival studies. *Br J Haematol*, 1995; 90:332-335.
19. Proctor SJ, Reid MM, Galloway MJ. Virus infection-associated improvement of platelet counts in chronic ITP. *Br J Haematol*, 1995; 91:516-517.
20. Matano S, Kyoda K, Yamazaki H, Sugimoto T. Transient elevation of platelet count in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: association with infection. *Acta Haematol* 2003;109(2):104-7