

## Casos clínicos

# PLAQUETOPENIA GRAVE EN UN PACIENTE CON CIRROSIS POR VIRUS C TRATADO CON INTERFERÓN PEGILADO

E. García-Pelayo<sup>1</sup>, M. Jiménez-Sáenz<sup>2</sup>.

Servicio de Medicina Interna<sup>1</sup>. Servicio de Aparato Digestivo<sup>2</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Introducción

El tratamiento con interferón alfa (IFN $\alpha$ ) se asocia a un cierto grado de trombopenia, relacionado con el efecto supresor del fármaco sobre la médula ósea, de modo independiente del contexto terapéutico en que se emplee. Cuando el IFN se utiliza en pacientes con enfermedades hepáticas, la plaquetopenia se puede ver obviamente agravada por la coexistencia de otros factores patogénicos<sup>1</sup>. La cosa se complica aún más en los pacientes con hepatitis crónica C (HCC), ya que la propia enfermedad puede asociarse a plaquetopenia inducida por diversos factores, entre los que no son ajenos los mecanismos inmunológicos<sup>2-5</sup>.

Menos frecuentemente, se ha descrito el desarrollo de trombopenias graves, desproporcionadas a lo esperable durante el tratamiento con IFN, en pacientes con HCC, como en el caso aquí comentado. Esta complicación parece deberse a una sinergia del efecto del IFN con la propia infección viral, tan predispuesta a generar enfermedades autoinmunes<sup>6,7</sup>, pero su patogenia y por tanto el tratamiento más idóneo, están por establecer.

## Caso clínico

Varón de 43 años, ex-adicto a la heroína, diagnosticado de hepatitis crónica C (genotipo 1b) en 1997. En 2006 se detectan varices esofágicas y se decide iniciar tratamiento con Peg-IFN $\alpha$  y ribavirina, con negativización de la viremia al tercer mes. Durante el tratamiento las plaquetas oscilaron entre 120.000/cc al inicio, hasta 60.000/cc al octavo mes de tratamiento (Figura 1); sin embargo al noveno mes, Julio de 2007, el paciente ingresa por equimosis, epistaxis, hematuria y rectorragias. A la exploración el paciente presenta palidez de piel y mucosas, equimosis y esplenomegalia. No había ascitis, ni signos de encefalopatía hepática. En los exámenes complementarios se constató una severa plaquetopenia ( $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) plaquetas/cc), leucopenia ( $1200/\mu\text{l}$ ) y anemia (Hb 9.6 g/dl). El TP y el TPTa eran normales. Las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y la LDH eran normales; la GGT era de 188 U/L (<49 U/L). La serología de VIH era negativa y el RNA del virus C negativo. La Rx de tórax normal. En el frotis de sangre periférica se apreciaba anisocitosis y poiquilocitosis, células en raqueta y en lágrima, algunos es-

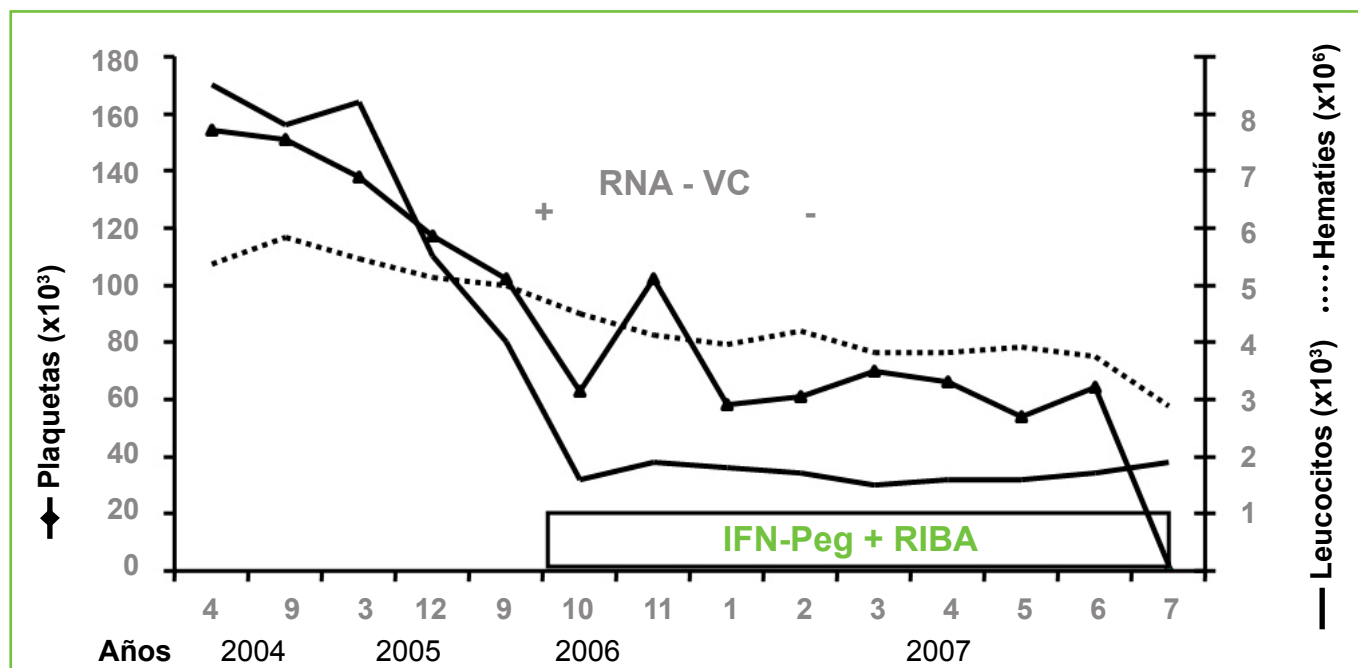


Figura 1

Evolución de los recuentos celulares en sangre periférica durante el tratamiento con IFN $\alpha$  y ribavirina. Obsérvese el descenso brusco del número de plaquetas al noveno mes de tratamiento.

ferocitos y esquistocitos. En la serie blanca había neutrofilia y linfopenia. La serie plaquetaria estaba muy reducida. Los reticulocitos eran 4.92%. El test de Coombs directo era positivo (+2). La médula ósea era hipercelular, con conservación de tejido adiposo. Existía representación de todas las series hematopoyéticas, con megacariocitos numerosos, a veces de núcleo hipobulbado y leves rasgos megaloblásticos de la serie roja. Se observaba una leve fibrosis reticulínica (grado I) y muy escasos depósitos de hierro. La ecografía Doppler abdominal, demostraba hepatoesplenomegalia sin lesiones ocupantes de espacio, dilatación de la vena porta y de las venas esplénica y ascitis moderada. El flujo de la vena porta era hepatópeto.

El paciente comenzó tratamiento con metilprednisolona IV en dosis crecientes (Figura 2), pero requirió tres transfusiones de 6 concentrados de plaquetas durante los 4 primeros días de ingreso, que no consiguieron mantener estable el número de plaquetas. Se asoció tratamiento con gammaglobulina antiinmunoglobulinas (Endobulin®), 500 mg/kg/día, durante 5 días, sin mejoría en el recuento plaquetario, por lo que fue necesario transfundir 6 concentrados de plaquetas en tres ocasiones más. La prolongación del tratamiento con metilprednisolona, se siguió de un ascenso progresivo de las plaquetas a lo 20 días de haber iniciado el tratamiento y el paciente fue dado de alta con prednisona 30 mg/día. Una semana después el paciente reingresa por un cuadro de astenia, mialgias y desorientación, signos de encefalopatía hepática y ascitis. El hemograma mostraba una anemia con  $3.210 \times 10^3/\mu\text{l}$  hematíes,  $7.8 \times 10^3/\mu\text{l}$  leucocitos,  $142 \times 10^3/\mu\text{l}$  plaquetas, el TP era de 14" (10"-14"). Existía hiponatremia (Na 123 mEq/L), la urea estaba en 236 mg/dl (<50 mg/dl) y la creatinina en 2.2 mg/dl (<1.4 mg/dl). En una gasometría el pH era de 7.46, la pCO<sub>2</sub> 39.5 mmHg, la pO<sub>2</sub> 69.8 mmHg, el HCO<sub>3</sub>a 28.0 mEq/L y la O<sub>2</sub>sat 95.0 %. La Rx de tórax era normal. En una ecografía abdominal había ascitis moderada y dilatación de las venas porta y esplénica, con hepatomegalia sin lesiones ocupantes de espacio. La TAC abdominal confirmaba la exis-

tencia de una esplenomegalia de 18 cm y la ausencia de lesiones ocupantes de espacio y de dilatación de vías biliares. Durante los siguientes 4 días el paciente fue tratado con albúmina y terlipresina IV, observándose una mejoría bioquímica (creatinina 0.8 mg/dl, Na 140 mEq/L), pero apareció fiebre, deterioro neurológico con obnubilación y agitación, cianosis, crepitantes basales, hipoxia, moderada desaturación e hiper-capnia. Una segunda Rx de tórax, realizada a las 48 horas del ingreso, demostró una neumonía derecha (Figura 3). El paciente recibió tratamiento de soporte y tratamiento antibiótico. La evolución fue mala, con empeoramiento de las lesiones pulmonares (Figura 4) y necesidad de respiración asistida. En un hemocultivo se aisló *Staphylococcus aureus*, tras lo cual se inicia tratamiento con cloxacilina y linezolid. Un ecocardiograma descartó la presencia de endocarditis. Finalmente el paciente desarrolló un shock séptico y falleció.

## Discusión

Hasta la actualidad se han descrito 39 casos de trombopenia severa en pacientes tratados con IFN $\alpha$ , que, por su forma de presentación, se diferencian de la trombopenia que usualmente observamos y que se han considerado de tipo autoinmune. Esta complicación se ha visto tanto en pacientes con neoplasias<sup>8-14</sup>, como con hepatitis crónica viral, especialmente por virus C<sup>(15-39)</sup>. Esto hace pensar que el IFN $\alpha$  tiene la capacidad, por sí mismo, de generar esta complicación en más de un ámbito predisponente. De hecho muchas de las manifestaciones extrahepáticas de tipo autoinmune, que se han descrito en los pacientes con HCC, se han descrito también, aunque menos frecuentemente, en los pacientes con neoplasias tratados con IFN $\alpha$ . Por otra parte en algunos casos previamente publicados<sup>36</sup> y en el paciente aquí comentado, la complicación se produjo cuando el RNA viral era ya negativo. Esto no invalida el concepto de que la infección por virus C tenga un papel patogénico, pero pone de relieve la participación del IFN $\alpha$ .

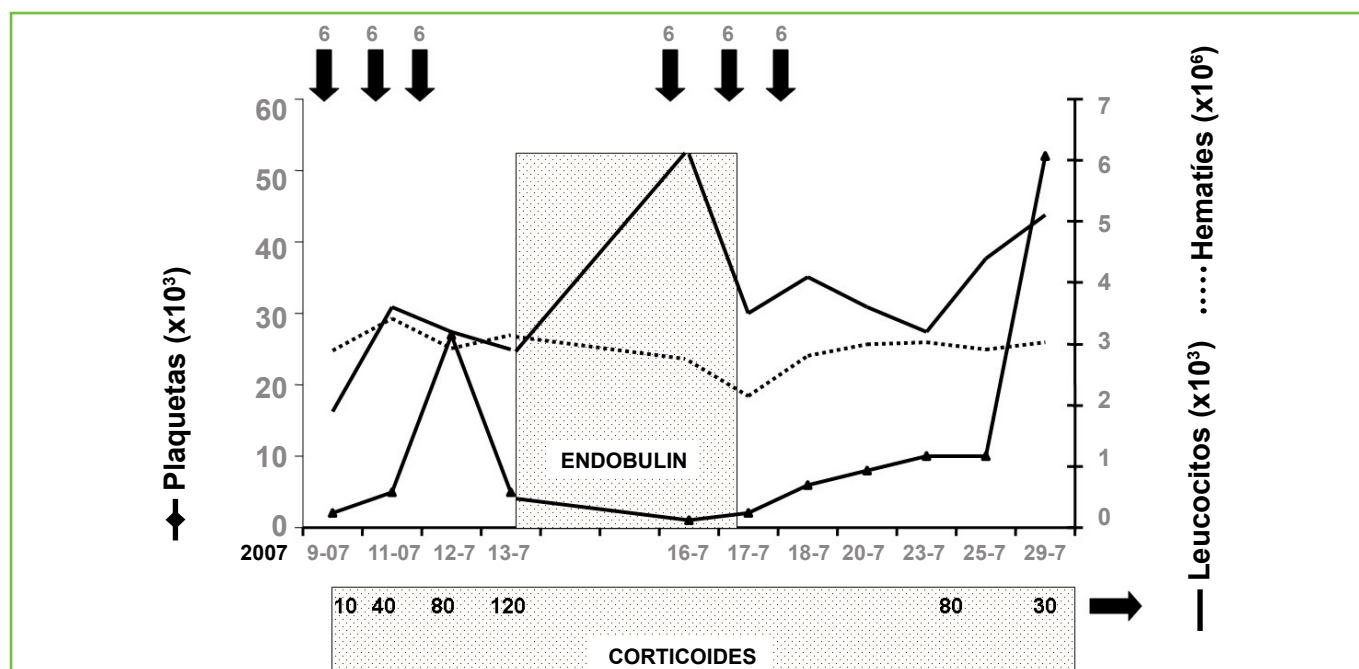


Figura 2

Cambios observados en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con corticoides y gammaglobulina antiinmunoglobulina.



Figura 3

Lesión inflamatoria en pulmón derecho, con predominio en el lóbulo superior.

Pero lo infrecuente de la complicación hace pensar que tiene que existir un ámbito predisponente para que se desarrolle. Recientemente se ha sugerido que las personas con el polimorfismo 789-G/A en el gen IRF7, involucrado en la vía de señalización del IFN, estarían más predispuestos a desarrollar plaquetopenia durante el tratamiento antiviral. El mecanismo que explicaría este fenómeno, podría ser que los pacientes con estas características genéticas, tendrían un predominio de los fenómenos pro-apoptóticos, en el equilibrio apoptosis/antiapoptosis, que determina la muerte plaquetaria programada<sup>40</sup>. Sin embargo, este hallazgo explicaría que la plaquetopenia que habitualmente se ve durante el primer mes de tratamiento antiviral, sea más marcada, pero no necesariamente explica el desarrollo de este otro tipo de trombopenia excepcional que estamos aquí comentando. De hecho, en una revisión de los casos de trombopenia severa relacionada con el IFN $\alpha$ , hemos constatado que solo el 17.5% de los casos se producen en las primeras 4 semanas de tratamiento, el 41.6% entre el segundo y el sexto mes, el 21% entre los 6 y 12 meses de tratamiento y el 20% restante después de un año de tratamiento. Hay además observaciones curiosas, como el hecho de que algunos pacientes han desarrollado trombopenia durante un segundo ciclo de tratamiento con IFN $\alpha$ , después de haber tolerado un primer ciclo de tratamiento con el mismo IFN $\alpha$ <sup>10, 21, 38</sup>, o bien la han desarrollado al cambiar IFN $\alpha$  recombinante por el mismo IFN $\alpha$  pegilado<sup>30</sup>. En sentido contrario, en un caso publicado la trombopenia se produjo solo después de 4 años de tratamiento con IFN $\alpha$ <sup>26</sup> y se acompañó de un aumento importante de IgG. El paciente fue tratado con gammaglobulinas antiinmunoglobulinas y corticoides, resolviéndose el problema; tres años después recibió el mismo IFN y ribavirina, durante un año, con respuesta viral sostenida y sin complicaciones hematológicas. Todos estos datos sugieren que, además de una predisposición individual, es necesario un tiempo mínimo de tratamiento con IFN $\alpha$ , variable en cada sujeto, para que se produzca la complicación hematológica, por mediación de un mecanismo autoinmune, asociado, o no, a otros factores patogénicos. Esta cuestión es importante, saber cual es la patogenia de esta entidad, porque solo entonces podremos plantear el mejor tratamiento.

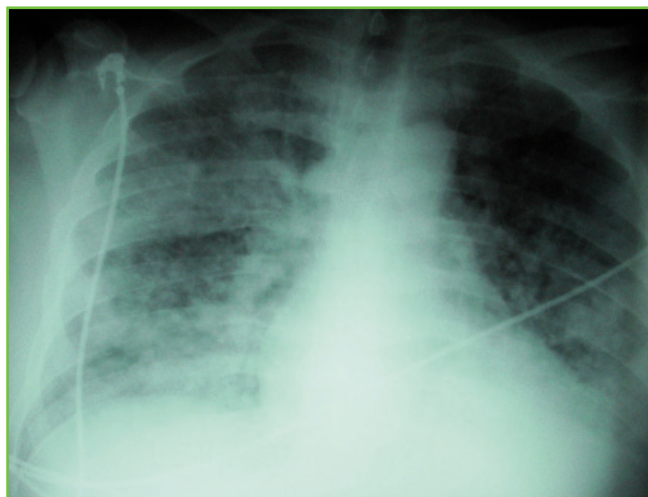


Figura 4

En los controles radiológicos posteriores las lesiones pulmonares eran bilaterales, sugiriendo la mala evolución de la lesión inflamatoria pulmonar y probablemente la presencia de distress respiratorio.

Clásicamente se ha aceptado que el IFN $\alpha$  actuaría en estos casos a través de fenómenos autoinmunes. A favor de ello irían varios factores, entre ellos el hecho de que algunos de estos pacientes desarrollan de modo coetáneo, además de trombopenia, otras complicaciones de tipo autoinmune. Otro dato a tener en cuenta es la mayor prevalencia de esta complicación en pacientes con infección por virus C, el cual no solo tiene un efecto de por sí inhibitorio sobre la médula ósea<sup>2</sup>, sino que se asocia frecuentemente a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. Este último hecho no se traduce necesariamente en un fenómeno de destrucción plaquetaria, pero puede tener importancia patogénica cuando se asocia a un tratamiento con IFN $\alpha$ <sup>41</sup>.

El tipo de tratamiento empleado en estos pacientes también apoya la hipótesis de un fondo patogénico inmune. En este sentido, de los pacientes con trombopenia autoinmune por IFN de los que se tiene información, en algunos casos aislados se ha utilizado danazol, o rituximab y en un 56% de los casos gammaglobulinas antiinmunoglobulinas, que en la mayoría de las ocasiones tiene un efecto transitorio, o como ocurrió en nuestro caso son ineficaces. Pero el 94% de los pacientes, han sido tratados con corticoides con buenos resultados, de forma similar a como clásicamente se hace en los pacientes con púrpura trombopénica inmune. Este aspecto, hay que tener presente que el IFN $\alpha$  tienen un amplio espectro de acciones sobre el sistema inmune: induce la activación de macrófagos, estimula la citotoxicidad de células T y NK, induce la expresión de los antígenos de histocompatibilidad clase I y II, favorece la producción de inmunoglobulinas, IL1 y TNF. Un dato básico es que el IFN $\alpha$  promueve la diferenciación de la respuesta inmune tipo TH1, que se ha relacionado con una mejor respuesta antiviral y que reproduce el sustrato inmunológico que se ha descrito también en la púrpura trombopénica idiopática (PTI)<sup>42</sup>. Un estudio reciente ha confirmado que la hepatitis crónica por virus C se asocia a un riesgo aumentado de PTI<sup>5</sup>. En este estudio el riesgo era mayor en los pacientes que habían recibido IFN $\alpha$ , pero estaba aumentado también en los pacientes sin tratar. Ello sugiere la posibilidad de que, en el futuro, podamos establecer estrategias terapéu-

ticas similares a la PTI, basadas en el empleo de agonistas del receptor de la trombopoyetina, no solo en los pacientes con trombopenia asociada a enfermedad hepática<sup>43</sup>, sino en concreto en los de trombopenia autoinmune en pacientes tratados con IFN $\alpha$ . Ciertamente que puede extrañar el empleo de un estimulante de la trombopoyesis en un problema que se piensa que está provocado por una destrucción plaquetaria mediada inmunológicamente, pero esta misma paradoja aparente podría argumentarse en el caso de la PTI. Además, en los pacientes con trombopenia durante el tratamiento con IFN $\alpha$ , no podemos olvidar el hecho demostrado de que esta citoquina inhibe la producción de trombopoyetina<sup>44</sup>. Este efecto puede ser aún más significativo en pacientes con cirrosis, en los que la disminución de la masa tisular funcionante disminuye aún más la producción hepática de trombopoyetina<sup>45</sup>, mientras que el empleo de inmunosupresores puede aumentar el riesgo de infecciones graves en estos pacientes, como ocurrió en nuestro caso. Es lógico por tanto plantearse el empleo de agonistas de los receptores de la trombopoyetina en estos pacientes, reservando el empleo de corticoides para un periodo corto inicial, mientras se produce la respuesta a estos nuevos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:13-19.
2. Bordin G, Ballaré M, Zigrossi P, Bertocelli MC, Paccagnino L, Baroli A, et al. A laboratory and thrombokinetik study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:Suppl 13:S39-S43.
3. Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepato Res* 2002; 24:23-33.
4. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, Trejo O, Forn X, López-Guillermo A, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:87-96.
5. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009; 169:357-363.
6. García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, Borque MJ, García-Sánchez A, Iglesias R, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108:1770-1777.
7. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:129-141.
8. McLaughlin P, Talpaz M, Quesada JR, Saleem A, Barlogie B, Gutterman JU. Immune thrombocytopenia following alpha-interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 1985; 254:1353-1354.
9. Abdi EA, Brien W, Venner PM. Auto-immune thrombocytopenia related to interferon therapy. *Scand J Haematol* 1986; 36:515-519.
10. Zuffa E, Vianelli N, Martinelli G, Tazzari P, Cavo M, Tura S. Autoimmune mediated thrombocytopenia associated with the use of interferon-alpha in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 1996; 81:533-535.
11. Herishanu Y, Trestman S, Kirgner I, Rachmani R, Naparshtek E. Autoimmune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha: differential diagnosis and possible pathogenesis. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:2103-2108.
12. Arimura K, Arima N, Ohtsubo H, Matsushita K, Kukita T, Ayukawa T, et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2004; 112:217-218.
13. Akamatsu S, Asazuma A, Kanamaru S, Takenawa J, Soeda A. Immune thrombocytopenia during interferon-alfa therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2006; 52:789-792.
14. Gesundheit B, Zelig O, Shapira MY, Ackerstein A, Avgil M, Or R. Complete remission of multiple myeloma after autoimmune hemolytic anemia: possible association with interferon-alpha. *Am J Hematol* 2007; 82:489-492.
15. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991; 266:849.
16. López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Casanova Valero F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. Immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992;87:809-810.
17. Murakami CS, Zeller K, Bodenheimer HC Jr, Lee WM. Idiopathic thrombocytopenic purpura during interferon-alpha 2B treatment for chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2244-2245.
18. Hirayama Y, Kohda K, Matsumoto S, Nakazawa O, Takayanagi N, Ezoe A, et al. Interferon induced severe idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1995; 92:251-254.
19. Maiga MY, Oberti F, Foussard C, Calès P. Autoimmune thrombocytopenic purpura after treatment of chronic viral hepatitis C with interferon. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:739-740.
20. Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, Everson GT. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1146-1147.
21. Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1996; 25:972-975.
22. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-291.
23. Khan HA, Khawaja FI, Mahrous AR. Re: life-threatening severe immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:821-822.
24. Tanaka Y, Hayashida K, Ikematsu W, Umeno M, Ishibas-

- hi H, Niho Y. Anti-platelet antibody and severe thrombocytopenia during interferon-alpha therapy for chronic active hepatitis C. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996;19:150-156.
25. Joseph-Reinette C, Causse X, Schoenwald M, Lagasse JP, Doumerc S, Labarière D, et al. Severe mixed thrombopenia during interferon treatment for chronic viral hepatitis C. *Presse Med* 1999;28:1572-1574.
  26. Jiménez-Sáenz M, Rojas M, Piñar A, Salas E, Rebollo J, Carmona I, et al. Sustained response to combination therapy in a patient with chronic hepatitis C and thrombocytopenia secondary to alpha-interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:567-569.
  27. Sagir A, Wettstein M, Heintges T, Häussinger D. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:562-563.
  28. Sevastianos VA, Deutsch M, Dourakis SP, Manesis EK. Pegylated interferon-2b-associated autoimmune thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:706-707.
  29. Fujii H, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Seki S, Hino M. Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepato-gastroenterology* 2003;50:841-842.
  30. Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT, Forman LM. Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:84-86.
  31. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat* 2004; 11:477-478.
  32. Lambotte O, Gelu-Simeon M, Maigne G, Kotb R, Buffet C, Delfraissy JF, et al. Pegylated interferon alpha-2a-associated life-threatening Evans' syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Infect* 2005;51:e113-115.
  33. Weitz IC. Treatment of immune thrombocytopenia associated with interferon therapy of hepatitis C with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab. *Am J Hematol* 2005; 78:138-1341.
  34. Carnero-Fernández M, Pineda JR, Lite-Alvarez JM. Severe thrombocytopenia with probable autoimmune mechanism associated with interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:297-298.
  35. Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Fotos NV, Moulakakis A, Mavrogiannis C. Late onset autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:622-623.
  36. Demirturk N, Cevik F, Demirdal T, Aykin N, Aslan V. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C. *Platelets* 2006;17:340-343.
  37. Alves Couto C, Costa Faria L, Dias Ribeiro D, de Paula Farah K, de Melo Couto OF, de Abreu Ferrari TC. Life-threatening thrombocytopenia and nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis associated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26:1294-1297.
  38. Rodríguez-García G, Jiménez-Macías F, Fernández-Jurado A, Domínguez-Macías A. Pegylated interferon treatment and severe thrombocytopenia *Med Clin (Barc)* 2006;127:316-317.
  39. Enomoto M, Yamane T, Hino M, Ohnishi M, Tamori A, Kawada N. Platelet-associated IgG for the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura during peginterferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28:1314-1315.
  40. Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, et al. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2009, doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01095.x
  41. Panzer S, Seel E, Brunner M, Körmöczí GF, Schmid M, Ferenci P, et al. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2006; 77:513-517.
  42. Chang-Lin WU, Jian-Cheng XU, Fang LI, Hong XI, Xue-Min ZH, Qun CH, et al. Polarization and apoptosis of T cell subsets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:177-184.
  43. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.
  44. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1424-1429.
  45. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113:590-595.