

ESPLENECTOMÍA EN TROMBOCITOPÉNIA PRIMARIA INMUNE. SEGUIMIENTO DE UNA COHORTE.

Dr. Wilber Adrian Alfaro Alfaro, Dr. Edgar Gabriel López Quezada, Dra. Virginia Rodríguez Funes,
FACS

Resumen.

La Trombocitopenia Primaria Inmune (TPI) es un desorden autoinmune que se define como una reducción del conteo plaquetario $< 150 \times 10^9/L$, sin ninguna causa identificable

Las tasas de incidencia para mujeres es de 3.27 por 100,000 y en hombres es de 2.04 x 100,000. La prevalencia en el adulto se ha estimado de 6.1 x 100,00 hombres y 11.3 x 100,000 mujeres respectivamente

La no resolución con tratamiento médico es indicación de esplenectomía. La literatura reporta: Resolución del 64%, Complicaciones del 9.6% al 12.9% según la vía de abordaje (laparoscopia o laparotomía respectivamente) y Mortalidad del 0.2 al 1%. Recaída Media de 15% (0-51%) a 33 meses. Falla de respuesta mediata: Al alta: 13%, <4semanas 9%, 4-8sem 30%, 12-24 sem 4% y Falla a largo plazo: 1-2 años 39%, 2-3 años 39%, 3-4 años 9%, 4-5 años 13%.

Materiales y métodos.

Se realizo un estudio descriptivo de seguimiento de una cohorte de 5 años de esplenectomía por trombocitopenia primaria inmune en el HNR.

Resultados.

Resolución postoperatoria completa: inmediata del 91.2%, primeros 3 meses. 81.8%, a los 6 meses 84.2% , al año 78.3%, a los dos años el 62.5%.

Morbilidad de 5.88% y mortalidad de 0.

Conclusión.

Se cumplió con el objetivo del estudio y los autores podemos concluir que la esplenectomía en nuestra cohorte tuvo la misma eficacia y seguridad que la reportada en la literatura mundial.

Palabras claves: trombocitopenia inmune, esplenectomía.

SUMMARY.

Introduction

Primary Immune Thrombocytopenia (PIT) is an autoimmune disorder defined as a reduction in platelet count $< 150 \times 10^9/L$, without an identified cause.

Incidence rates for women is 3.27 per 100,000 and for men is 2.04 x 100,000. Adult prevalence has been estimated of 6.1 x 100,00 men and 11.3 x 100,000 women respectively.

Non resolution with medical treatment is an indication of splenectomy. Literature reports: resolution of 64%, 9.6% to 12.9% complication rates depending of the Access (laparoscopy versus laparotomy respectively) and mortality of 0.2 to 1%. Mean relapse was 15% (0-51%) at 33 months. Failure to mediate reesponse: at hospital discharge: 13%, <4 weeks 9%, 4-8 weeks 30%, 12-24 weeks 4% and long term failure: 1-2 years 39%, 2-3 years 39%, 3-4 years 9%, 4-5 years 13%. Aim of the study: determine efficacy and safety of splenectomy for PIT at Hospital Rosales.

Materials and methods.

We performed a follow up of a cohort of cases that were treated with splenectomy for TPI in a 5 year period at Hospital Rosales.

Results.

Complete postoperative resolution: immediate of 91.2%, first 3 months 81.8%, 6 months 84.2% , one year 78.3%, two years 62.5%.

Morbidity 5.88% and mortality 0.

Conclusion.

The aim of the study was achieved and the authors conclude that splenectomy in our cohort achieved the same efficacy and safety as reported in international literatura.

Key words: immune thrombocytopenia, splenectomy.

INTRODUCCIÓN.

La trombocitopenia primaria inmune (TPI) es un desorden autoinmune caracterizado por una destrucción acelerada de plaquetas debido a: anticuerpos que actúan sobre la superficie proteínica de las plaquetas cuyo mecanismo de cómo estas se vuelven antigénicas todavía no está claro; y a la producción insuficiente de plaquetas¹. Se define como una reducción del conteo plaquetario $< 150 \times 10^9/L$ y sin ninguna causa identificable².

El bazo juega un papel importante, al igual que el hígado, aunque este último en menor grado, produciendo anticuerpos antiplaquetarios y además causando secuestro de plaquetas³.

Epidemiología.

La tasa de incidencia en adultos varía dependiendo de la edad, sexo, fechas de colección de datos y conteo plaquetario utilizado. Es más frecuente en mujeres (incidencia 3.27 por 100,000) que en los hombres (incidencia 2.04 x 100,000) cuando se utiliza un conteo de menos de $50 \times 10^9/L$ y en pacientes mayores de 60 años también es 2.6 veces más

frecuente que en los menores de esa edad. La prevalencia de PTI en el adulto se ha estimado de 6.1 x 100,00 hombres y 11.3 x 100,000 mujeres respectivamente².

Tratamiento.

Hasta hace una década, la secuencia de tratamiento para adultos con PTI no era cuestionada, pero con el advenimiento de nuevos tratamientos se ha ido ampliando el debate⁴, Ver cuadro 1.

Todavía no hay un consenso entre iniciar tratamiento con un corte de conteo plaquetario $< 30,000$ o < 50.000 ².

Tratamiento de primera línea.

Se ha estimado que alrededor del 50% de los pacientes responden a los corticoides iniciales, pero solo el 10-20% tienen una respuesta sostenida¹. El tratamiento médico con corticoesteroides o inmunoglobulina (IVIg) lleva a la cura en el 60% a 90% de los casos; pero las recaídas son frecuentes.

Esplenectomía.

Los primeros reportes encontrados para la efectividad de la esplenectomía datan de Kaznelson en 1916. La esplenectomía es

considerada el tratamiento de elección para la TPI refractaria a tratamiento médico.

Indicaciones de tratamiento	Tratamiento
<p>Tratamiento de primera línea</p> <p>Conteo plaquetario < 30,000/μL, o sangrado sintomático</p>	<p>Corticoesteroides diario oral (Prednisona) o endovenoso (Dexametasona)</p>
<p>Segunda línea de tratamiento</p> <p>Después de falla del tratamiento inicial con corticoesteroides.</p> <p>Conteo plaquetario < 20,000 /μL, o sangrado sintomático</p>	<p>Esplenectomía Rituximab Agonistas receptores de TPO</p>
<p>Tercera línea de tratamiento</p> <p>Después de falla de la esplenectomía y del rituximab</p> <p>Conteo plaquetario < 20,000 /μL, o sangrado sintomático</p>	<p>Agonistas receptores TPO Agentes inmunosupresivos como adyuvantes del tratamiento si el tratamiento con TPO agonistas es insuficiente o como alternativa de tratamiento si no responden al tratamiento con receptores de agonistas de TPO</p>

Cuadro 1. Secuencia de tratamiento ⁴

Para evaluar la eficacia de la esplenectomía se utilizan los términos: respuesta o resolución que puede clasificarse en: total, parcial o ausencia de respuesta.

Respuesta total se define como recuento plaquetario >100,000 cel/mm³. Respuesta parcial es definida como un recuento plaquetario >50,000 cel/mm³ posterior a 30 días de la cirugía. Ausencia de respuesta se define como niveles plaquetarios < 50,000 cel/mm³ posterior a 30 días de cirugía⁵.

Los resultados reportados son: Resolución: 64%, complicaciones que van del 9.6% al 12.9% según la vía de abordaje (laparoscopia o laparotomía respectivamente) y mortalidad que va del 0.2 al 1% también según la vía de abordaje (laparoscopia o laparotomía respectivamente). Además reporta una recaída media de 15% (0-51%) a 33 meses⁶.

Otra revisión sistemática que evalúa la falla de respuesta a la esplenectomía en distintos estadios de temporalidad reporta los siguientes datos: para falla a corto plazo: Al alta: 13%, <4semanas 9%,

4-8sem 30%, 12-24 sem 4% y Falla a largo plazo: 1-2 años 39%, 2-3 años 39%, 3-4 años 9%, 4-5 años 13%².

Aunque también encontramos series de casos que reportan resoluciones al 100% de la TPI⁷.

La fisiopatología de la recurrencia de la enfermedad, aun después de una esplenectomía es complejo, y todavía no está totalmente comprendida. Uno de los factores identificados como causal de esta recurrencia es la presencia de tejido esplénico remanente que no se removió durante la cirugía. Puede ser por bazos accesorios lo cuales se encuentran en un 5 al 15% de pacientes y pueden encontrarse en cualquier parte de la cavidad abdominal y no fueran detectados durante la cirugía⁸.

Se ha reportado una tasa de mortalidad y de morbilidad de los pacientes post esplenectomía laparoscópica menor que al abordaje abierto^{2,6}.

Complicaciones postoperatorias: sepsis, trombosis de la vena porta entre otras y han sido reportadas 3 hasta el 33%^{2,3,6,7}.

Actualmente se está promoviendo pasar la esplenectomía como terapia de tercera línea y ser sustituido por el Rituximab, pero los costos todavía son muy altos para dicho tratamiento y la evidencia científica es todavía escasa⁵.

El presente estudio es realizado con el Objetivo primario de conocer los resultados de la esplenectomía en pacientes con Trombocitopenia Primaria Inmune (TPI) en 5 años en el Hospital Nacional Rosales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de diseño.

Se desarrollo un estudio descriptivo, de tipo longitudinal retrospectivo, de seguimiento de una cohorte; utilizando fuentes documentales (Expedientes clínicos) de todos los pacientes esplenectomizados en los últimos 5 años con diagnostico de TPI.

Selección de los sujetos de investigación

Pacientes esplenectomizados por TPI en Hospital Rosales desde el 1º de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2012.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados con Trombocitopenia Primaria Inmune del HNR que fueron sometidos a esplenectomía.
2. En el periodo del 1º de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2012.
3. Que haya recibido por lo menos un control postquirúrgico en este centro.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes a los que no se les encuentre expediente clínicos o estén incompletos respecto a las variables vitales para el estudio.

Metodología:

Se identificó en los libros de salas de operaciones todos aquellos pacientes que fueron sometidos a esplenectomía tanto convencional como laparoscópica, en el periodo planificado, extrayendo nombres y números de expedientes. Luego estos números de expedientes se cotejaron con los diagnósticos de egreso de TPI en listados solicitados a ESDOMED de egresos por diagnóstico en el periodo de estudio. Posteriormente los números de expedientes identificados como TPI y

esplenectomizados fueron solicitados en físico a ESDOMED para su respectiva revisión y extracción de datos de las variables previamente establecidas.

Las variables fueron extraídas por ambos investigadores de los expedientes, y registradas en los Formularios de Recolección de datos (FRD) previamente elaborados, y que luego fueron vaciadas en formato digital del procesador estadístico SPSS.

Entrada y gestión informática de los datos.

Los datos fueron procesados por los 2 investigadores en los FRD, luego se pasaron al formato digital en el Departamento de Investigación por el bioestadístico, a una base de datos en SPSS versión 17.

El protocolo de estudio fue sometido a evaluación ética previo su desarrollo. Se solicitó excepción del consentimiento informado debido a que se trabajó únicamente con fuentes documentales.

RESULTADOS

En el período preestablecido para el estudio, 34 pacientes habían sido sometidos a esplenectomía por

diagnostico de TPI. En el sistema electrónico del MINSAL/HNR se registraron para el mismo periodo 337 pacientes con TPI, por lo que se estima que el 10.08% de pacientes fueron referidos a esplenectomía.

Características socio demográficas de los pacientes.

La muestra estudiada estaba distribuida de la siguiente manera: 25 pacientes del sexo femenino y 9 del sexo masculino dando una relación femenino/masculino de 2.7:1, con una edad media de 31.71 años (ES \pm 2.41). 26 pacientes habitan en el área rural (70.58%) y 8 urbano, con la siguiente distribución por departamento de país. Ver tabla 1.

Características clínicas preoperatorias de los pacientes.

El grupo de pacientes había presentado como media del valor más bajo de plaquetas 22,655 (ES \pm 3696) y al momento de la cirugía tenían como media de plaquetas 137,606 (ES \pm 14037).

Tres pacientes tenían comorbilidades asociadas (8.82%): 1 paciente con diabetes mellitus + insuficiencia renal crónica, 1 paciente con lupus

eritematoso sistémico y 1 paciente con Síndrome Down.

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en una media de meses de 14.53 (ES \pm 3.14 meses), en el cual eran manejados con Prednisona oral y Danazole o Prednisona y Azatriopina. Ver tabla 2.

Características SD/Genero	Femenino	Masculino
Edad media (error estándar medio)	31.36 (ES 2.86)	32.67 (ES 4.79)
Zona geográfica de procedencia		
Urbano	6 (24%)	2 (22.2%)
Rural	19 (76%)	7 (77.8%)
Departamentos		
San Salvador	6	1
Santa Ana	2	2
Sonsonate	3	1
La Libertad	4	1
Cuscatlán	3	0
San Vicente	1	3
La Paz	2	1
San Miguel	1	0
Morazán	1	0
Cabañas	2	0
Chalatenango	0	0

La Unión	0	0
Usulután	0	0
Ahuachapán	0	0

Tabla 1. Distribución de las características socio demográficas de la muestra por género.

Características clínicas/Género	Femenino	Masculino
Media de los valores más bajos de plaquetas con error estándar	21,332 ES 3,990	26,333 ES 8,825
Media de los valores de plaquetas al momento de la cirugía con error estándar	139,875 ES 17,404	131,555 ES 23,690
Tiempo promedio desde su valor más bajo de plaquetas hasta el momento operatorio	16,64 meses ES 4,17	8.67 meses ES 1.84

Tabla 2. Características clínicas distribuidas por género.

Procedimiento quirúrgico.

El 79.4% de las esplenectomías fueron realizadas asistidas por video laparoscopia (27 pacientes): 20 pacientes femeninos y 7 masculinos y el resto por abordaje convencional.

En esta muestra intervenida quirúrgicamente se presentó una tasa de complicaciones de 5.88% (2 complicaciones): 1 complicación temprana, infección del sitio quirúrgico en una cirugía de abordaje convencional o abierto en paciente sin comorbilidad y del sexo masculino y una complicación tardía, Hernia incisional, en un procedimiento laparoscópico en una paciente con Sínd. De Down, femenino.

No hubo ninguna mortalidad perioperatoria.

El diagnóstico de la biopsia del bazo fue de hiperemia pasiva crónica en 19 casos. Ver tabla 3.

Diagnósticos de biopsia esplénica	Número de pacientes (%)
Hiperemia pasiva crónica	19 (55.9%)
Congestión pasiva crónica	10 (29,4%)
Fibrosis sinusoidal	1 (2.9%)
Congestión mas hemorragia esplénica	1 (2.9%)
Hiperemia pasiva	1 (2.9%)

crónica hiperesplenismo secundario	mas	
Purpura trombocitopénica idiopática		1 (2.9%)
No hay malignidad		1 (2.9%)

Tabla 3. Diagnostico de la biopsia del bazo

Resolución de la Trombocitopenia Primaria Inmune.

Resolución inmediata.

La resolución postoperatoria inmediata (primeros 2 meses) fue completa en 31 pacientes (91.2%) y parcial en 3 (8,8%), ver grafico 1 y 2. No hubo datos de un paciente.

La media de plaquetas postoperatorias dentro de los primeros dos meses de cirugía se obtuvo una media de 365,264 DS \pm 209,720. Al hacer una comparación de medias entre plaquetas preoperatorias y plaquetas postoperatorias se obtuvo una diferencia con un nivel de significancia de $p= 0.041$.

Resolución a los 3 meses postoperatorios.

22 pacientes tenían datos para los primeros 3 meses. 18 de ellos

presentaban resolución completa (81.8%), 9.10% resolución parcial y 9.10% no resolución. Ver grafico 1 y 2.

La media de plaquetas a los 3 meses fue de 263047 (ES 34991), ver grafico 3. Al hacer comparación de medias entre el valor preoperatorio y a los tres meses, persiste una diferencia con $p=0.013$.

Los dos pacientes que presentaron no resolución, habían presentado resoluciones completas en postoperatorio inmediato: uno que pasó de 216,000 a 18000, y de 636,000 a 27000.

Resolución a los 6 meses.

Para la evaluación a los 6 meses, 19 pacientes contaban con sus valores de plaquetas. De estos, 16 (84.2%) habían tenido una respuesta completa, 10,50% parcial y 5,30% no resolución. Ver grafica 1 y 2.

La media de plaquetas a los 6 meses fue de 171,757, con una error estándar de 36,645 (ver grafico 3), presentando siempre una diferencia con la media preoperatoria ($p= 0.016$), no así con la media inmediata, para la cual no hubo diferencia ($p= 0.084$).

Resolución al año.

Para la evaluación del año se contaban con resultados de plaquetas de 23 pacientes. De estos, 18 tenían remisión completa (78.3%), parcial 4,3% y no resolución 17.4%. Ver grafica 1 y 2.

La media de plaquetas al año fue de 223,176 con un ES de 38,108, ver grafico 3.

Haciendo una comparación de medias, hay diferencia entre la media de los valores preoperatorio y la media de los valores al año ($p=0.041$). Y también se encontró una diferencia de medias entre los valores inmediatos post operatorios y al año ($p=0.009$).

Resolución a los dos y tres años.

A los dos años hubo datos de plaquetas de 16 pacientes (47.05%). De estos, 10 pacientes (62.5%), presentaron remisión completa, parcial en 4% y no resolución en 12.5%. Ver grafico 1 y 2.

La media de plaquetas fue de 122,117 (ES 32,776), ver grafico 3. Haciendo comparación de medias entre el nivel preoperatorio y la media de los valores a los dos años no se mostro una diferencia ($p= 0.758$). Al

comparar con el resultado inmediato si se mostro una diferencia ($p\leq 0.005$).

Solo cuatro pacientes cuentan con datos de plaquetas después de los 3 años postoperatorios, de los cuales el 75% (3 de ellos) tienen resolución completa, y 1 (25%) tiene no resolución con 20,000 plaquetas.

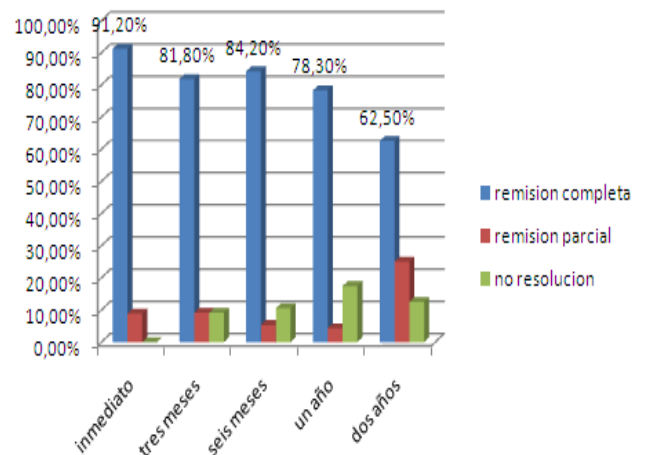


Grafico 1. Tasas de resolución de la trombocitopenia a lo largo del seguimiento postoperatorio.

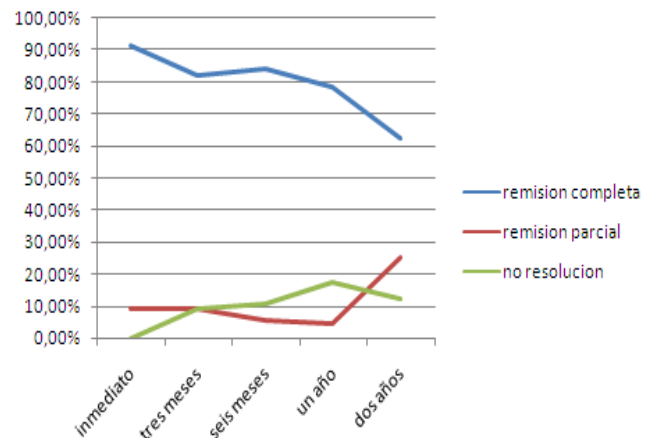


Grafico 2. Tendencia de las remisiones a lo largo del seguimiento postoperatorio.

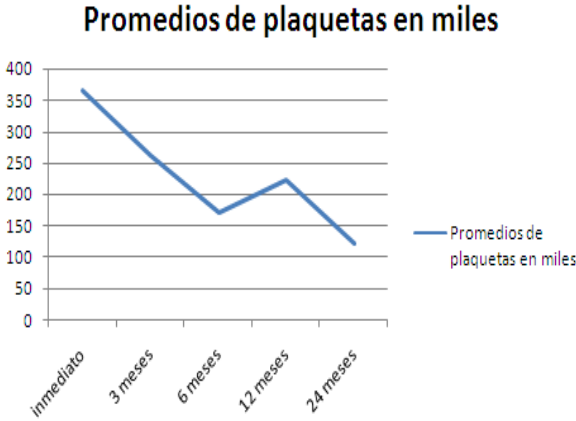


Grafico 3. Promedio de plaquetas en miles a lo largo del seguimiento postoperatorio.

Factores asociados a la resolución completa.

Del grupo de 10 pacientes que tuvieron resolución completa a los dos años, 8 eran mujeres y 2 hombres, lo que equivale al 32% de las mujeres y 22% de los hombres. 8 pacientes eran menores de 50 años y 2 mayores de 50 años.

Las mujeres tenían edad media de 30.38 años con error estándar de 5.61 y los hombres una edad media de 37.50 con un error estándar de 13.5.

Y una media de plaquetas preoperatorias de 124,500.

Se intento realizar asociación de las siguientes variables con regresión binaria logística, como factores que modifican la respuesta a los dos años en el grupo que tenían valores de plaquetas que consistía en 16 pacientes, no encontrando ninguna asociación. Ver tabla 4.

Variable	Nivel de significancia
Edad	0.615
Edad en categoría menor de 50 años y mayor de 50 años	0.57
Sexo	0.2
Valor más bajo de plaquetas	0.57
Tiempo de espera quirúrgica en meses	0.82
Valores de plaquetas al momento de la cirugía	0.94

Tabla 4. Variables a asociar y los valores de p

DISCUSIÓN

El Objetivo primario de este estudio era el de conocer los resultados de eficacia y seguridad de la esplenectomía en pacientes con TPI en el Hospital Nacional Rosales, para lo cual se planifico revisar el seguimiento de una cohorte de todos

los pacientes intervenidos en dicha institución desde el 1º de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2012 y ver los resultados obtenidos de dicho procedimiento para esa patología.

El número total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fue de 34 pacientes. Considerando el total de pacientes registrados en el sistema estadístico del Hospital con diagnóstico de TPI, podríamos decir que solo el 10% de los pacientes con PTI fueron referidos por el servicio de Hematología para ser esplenectomizados. Debido a que esta cirugía es de indicación médica, el número de pacientes sometidos a la misma depende de la tasa de referencia de los hematólogos a cirugía, así como también del criterio utilizado por cada uno de ellos para referirlo. La literatura reporta que dicha indicación es la falla terapéutica con los medicamentos de primera y segunda línea. Queda pendiente de un próximo estudio evaluar los criterios utilizados por los hematólogos locales para referir los pacientes a esplenectomía, y comprobar su adherencia a las guías

internacionales, y con nuestros datos podemos inferir que el 90% de los pacientes con PTI en el HNR son controlados adecuadamente con medicamentos.

El comportamiento sociodemográfico de la patología en la población de estudio con respecto a la literatura, es similar, encontrando tal como se esperaba más mujeres y en población de edad adulta. Y una mayoría de pacientes con TPI como enfermedad única.

En la muestra de estudio se encontró que los pacientes habían llegado a tener un valor medio plaquetario más bajo reportado de 22,655. Es interesante observar que el promedio de tiempo de espera entre su nivel mínimo plaquetario y el acto quirúrgico fue de 14.53 meses, mientras eran manejados con Prednisona oral y Danazole o Prednisona y Azatriopina. Nuestro estudio no estaba planificado para evaluar este tipo de hallazgos de forma más profunda, por lo que también queda pendiente la resolución de este dato, si fue el tiempo que tomó hacer la referencia o el tiempo de preparación

preoperatoria, aun así los autores estiman que es un periodo largo para resolver un problema médico.

Ya que es una cirugía electiva, la mayoría de los pacientes pudieron ser intervenidos con abordaje asistido por videolaparoscopia, tal como se promueve actualmente en la literatura, con complicaciones bajas tanto inmediatas como a largo plazo y ninguna mortalidad. Por lo que los autores consideran que en nuestra serie fue una cirugía bastante segura. Debido a que la TPI es una enfermedad autoinmune de las plaquetas, no se esperaba encontrar ningún hallazgo patológico en la biopsia del bazo, reportándose hiperemia pasiva crónica en la mayoría de los casos y congestión esplénica.

Los resultados de efectividad en cuanto a resolución de la trombocitopenia, pudimos observar que se obtuvieron resultados similares a los reportados en la literatura para los 5 momentos distintos de seguimiento: desde la resolución inmediata (primeros 2 meses), tres meses, seis meses, un año y hasta 2 años, así en la

literatura: Al alta: 13%, <4semanas 9%, 4-8sem 30%, 12-24 sem 4% y Falla a largo plazo: 1-2 años 39%, 2-3 años 39%, y comparando a nuestros datos: < 4 semanas y de 4 a 8 semanas de 8,8% y 18.2% respectivamente, 15.8% para las 12-24 sem y 21.7% al año y 37.5% a los dos años. También se tuvo la limitante que a partir que pasaba el tiempo habían menos pacientes que hubieran cumplido ese tiempo postoperatorio y varios que habían perdido sus citas y no se tenían datos, por lo que la muestra que ya era pequeña, se fue haciendo más pequeña, lo que no permitió visualizar estadísticamente una diferencia.

Si bien la literatura mundial ha reportado como factores de riesgo de falla de respuesta de la esplenectomía el tener una edad mayor de 50 años y valores de plaquetas debajo de 50,000 al momento de la intervención quirúrgica^{6,7} nosotros pudimos observar que en el grupo de respuesta completa, el 80% eran menores de 50 años y la media de plaquetas preoperatorias entre ellos eran de 124,500.

Fue notoria la respuesta en el postoperatorio inmediato con un 91.2% de resolución completa, y se observó cómo lo descrito en la literatura que a medida que los controles postoperatorios fueron transcurriendo en el tiempo, se encontró un decremento significativo en la remisión completa hasta el 62.5% en el control a los 2 años. Acompañado de un crecimiento inversamente proporcional de los pacientes con remisión parcial quienes tuvieron un incremento desde 10% hasta 25% así como la no resolución. Aun así, nuestra serie se mantiene en niveles de eficiencia similares a los reportados en la literatura internacional.

Por lo que si bien nuestro estudio tiene limitantes tales como tamaños muestrales pequeños que aun así siguió disminuyendo con el seguimiento en el tiempo, podemos concluir que los resultados obtenidos han sido adecuados con respecto a lo reportado en grandes series internacionales y que la esplenectomía podría tener un puesto importante en el algoritmo de manejo de la trombocitopenia primaria

inmune con bajo riesgo quirúrgico en nuestro medio.

Referencias.

¹ Han JJ, Baek SK, Lee JJ, Kim S-Y, Cho KS, Yoon H-J. Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Korean J Hematol* 2010;45:197-204.

² Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 743-48.

³ Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen MH, Benny WB, Panton ONM. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg*. 2007 May;193(5):580-3; discussion 583-4.

⁴ George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87: S12-Sj15.

⁵ 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 Aug; 158(3):386-98. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x. Epub 2012 May 22.

⁶ Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN.. 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 Nov 1;104(9):2623-34.

⁷ Kiudelis M, Endzinas Z, Mickevicius A, Reckauskas M. Introduction of laparoscopic splenectomy for the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Zentralbl Chir*. 2004 Apr;129(2):108-13.