

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7129

Síndrome de Evans

Evans syndrome.

Marisol Silva-Vera,¹ María de Jesús Jiménez-González,¹ Oscar Fernando Pacheco-Serrano,² Magally Jazmín Palomino-Pérez²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Evans es una afección hematológica crónica, infrecuente, con incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año. Se define por la coexistencia de dos o más citopenias: anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia autoinmunitarias. El diagnóstico es un reto, ya que se establece por exclusión clínica y de laboratorio de otras enfermedades infecciosas, malignas o autoinmunitarias. Las manifestaciones clínicas son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 22 años con diagnóstico de trombocitopenia, acudió a consulta por padecer síntomas inespecíficos, repetitivos y de alivio espontáneo desde hacía 3 años. Tuvo episodios de epistaxis, gingivorragia, cefalea con fotosensibilidad y hemorroides. Manifestó equimosis y petequias en las extremidades y la mucosa oral, así como esplenomegalia. La biometría hemática reportó hemoglobina de 11.6 g/dL, plaquetas de 3000/mm³ y prueba de Coombs directa positiva. El paciente fue diagnosticado con síndrome de Evans y se hospitalizó para aféresis plaquetaria y manejo con pulsos de metilprednisolona. En la actualidad se reporta estable.

CONCLUSIONES: Los pacientes con síndrome de Evans muestran episodios de remisiones y exacerbaciones; sin embargo, tienen pronóstico favorable con el tratamiento adecuado, por lo que debe ser un diagnóstico diferencial de importancia en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmunitaria.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Evans; anemia hemolítica; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: Evans syndrome is a rare chronic hematologic affection with a worldwide incidence of 1.8 per million population per year. It is characterized by the presence of two or more cytopenias, including autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Diagnosis is challenging as it is made by exclusion of other infectious, malignant or autoimmune diseases. Clinical presentation is induced directly by the anemia and thrombocytopenia.

CLINICAL CASE: A 22-year-old male patient diagnosed with thrombocytopenia, presenting with nonspecific, repetitive, and self-limited symptoms for 3 years. He presented episodes of epistaxis, gingivorragia, headache with photosensitivity, and hemorrhoids. With associated ecchymosis and petechiae in extremities and oral mucosa, as well as splenomegaly. Laboratory results reported hemoglobin of 11.6 g/dL, platelets of 3000/mm³ and positive direct Coombs test. The patient was ultimately diagnosed with Evans syndrome and hospitalized for plasmapheresis and steroids administration. Nowadays he is reported stable.

CONCLUSIONS: Evans syndrome may have remissions and exacerbations during the person's lifetime, but it has a favorable prognosis with appropriate treatment and early recognition, so it must be an important differential diagnosis in patients with hemolytic anemia, positive Coombs, and autoimmune thrombocytopenia.

KEYWORDS: Evans syndrome; Anemia, hemolytic; Thrombocytopenia.

¹ División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra.

² Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia

Marisol Silva Vera
msol78@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Silva-Vera M, Jiménez-González MJ, Pacheco-Serrano OF, Palomino-Pérez MJ. Síndrome de Evans. Hematol Méx 2021; 22 (4): 207-212.

ANTECEDENTES

El síndrome de Evans es un trastorno poco frecuente, establecido por primera vez por Robert Evans en 1951. Se define por la presencia de dos o más citopenias, entre las que destaca generalmente anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria y, con menor frecuencia (15-20%), neutropenia autoinmunitaria.¹ El síndrome de Evans afecta a alrededor del 0.8-3.7% de los pacientes con trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunitaria al momento del diagnóstico.² En México existen pocos datos estadísticos del síndrome de Evans. Entre 2002 y 2005 se registró una prevalencia de trombocitopenia de 9.5 casos por cada 100,000 habitantes³ y en 1998 se encontraron 1311 casos de anemia hemolítica autoinmunitaria al año.⁴ Según el Instituto Nacional de Salud (NIH), esta enfermedad se clasifica como una enfermedad poco frecuente, con menos de 200,000 casos en Estados Unidos, aunque estudios recientes indican que puede no ser tan rara como se presume.⁵ El síndrome se ha descrito en todos los grupos etarios y razas, incluidos neonatos, niños y mujeres embarazadas. Tiene incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año.¹ Tiene un predominio por el sexo masculino durante la infancia; en cambio, en el adulto es más prevalente en mujeres (60-70%),⁶ con una proporción de 3:2, similar a la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias.⁷ Del 27 al 50% de los casos se asocia con neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, deficiencia de IgA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, enfermedad de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Las neoplasias hematológicas representan el 21% de los casos totales de síndrome de Evans, por lo que en los pacientes con alguna de las enfermedades anteriores y citopenias autoinmunitarias, es sabio considerar un síndrome de Evans secundario.¹

Se han identificado casos familiares de síndrome de Evans, aunque la causa y fisiopatología son poco claras. El síndrome de Evans manifiesta una serie de alteraciones en la regulación inmunológica, que están relacionadas, pero no son exclusivas. Existe disminución de inmunoglobulinas séricas, en específico de IgG, IgM e IgA. Hay evidencia de hiperplasia linfoide e hiperactividad en la desregulación del antígeno APO-1, que se expresa en los linfocitos T y B activados.² Asimismo, se ha observado aumento de las células T8, disminución de células T4, de IL-10, interferón gamma y de la relación CD4:CD8.⁴ Por otro lado, se ha asociado con infecciones o tras la aplicación de vacunas, como sarampión, rubéola e influenza.⁸ La anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia y la neutropenia pueden aparecer de manera secuencial o estar todas presentes al momento del diagnóstico. El curso típico se caracteriza por periodos de exacerbaciones y remisiones frecuentes y crónicas, con una clínica de inicio variable.²

Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir en episodios de recaídas y remisiones y son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia, pueden aparecer con o sin sangrado de mucosas, petequias, fatiga, palidez, disnea, taquicardia, fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, hematuria y hemoglobinuria.⁶ Pueden existir infecciones frecuentes, especialmente respiratorias (66.6%), secundarias a la neutropenia.⁴ El diagnóstico se basa en la identificación concomitante o secuencial de dos o más citopenias autoinmunitarias, ya sea anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, trombocitopenia inmunitaria o, en menor medida, neutropenia autoinmunitaria. Además, se establece por exclusión de otras enfermedades infecciosas, malignas o autoinmunitarias.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años, campesino y con vivienda rural, con antecedentes heredofa-

miliares de cirrosis hepática y trombocitopenia. Refirió tabaquismo y alcoholismo ocasional hasta llegar al estado de embriaguez. Negó padecimientos crónico-degenerativos o traumáticos de importancia. Tenía antecedentes de exposición a químicos automotrices, fertilizantes e insecticidas.

El paciente acudió a consulta con síntomas inespecíficos, repetitivos y de alivio espontáneo desde hacía 3 años. Había tenido frecuentemente episodios de epistaxis, gingivorragia, cefalea con fotosensibilidad, estreñimiento y hemorroides, así como la aparición de equimosis y petequias espontáneas a consecuencia de traumatismos leves en las extremidades y la mucosa oral. Negó fiebre, mialgias, artralgias, dolor torácico o abdominal, náusea o vómito. Tenía el antecedente de ser atendido por un diagnóstico probable de hígado graso, sin mejoría. Se le diagnosticó previamente trombocitopenia de origen infeccioso que se trató con ácido fólico, dexametasona y azatioprina, con mejoría transitoria.

A la exploración física se encontró un hombre de edad similar a la cronológica, con coloración normal de tegumentos, sin palidez ni ictericia, aparentemente sano. Signos vitales dentro de parámetros normales, normocéfalo sin lesiones evidentes, precordio rítmico y regular sin soplos. Campos pulmonares con tórax normolíneo, amplexación adecuada, transmisión de la voz y claro pulmonar normales. No mostraba alteraciones anatómicas, masas o lesiones aparentes a la exploración visual. En la exploración orofaríngea se observó hiperemia gingival inferior, sin inflamación, petequias y ulceraciones en la mucosa bucal. Abdomen depresible, sin dolor a la palpación con discreta esplenomegalia, sin hepatomegalia. Se observaron estrías de coloración rojiza en el hemiabdomen derecho. Miembros superiores e inferiores eutérmicos, eutróficos con pulsos palpables. En la extremidad superior derecha se observaron dos hematomas extensos,

de 2 y 10 cm de diámetro; en la extremidad superior izquierda había una lesión de coloración violácea, junto con un hematoma de 2 cm. En la extremidad inferior derecha se observó un hematoma en el talón y un segundo hematoma localizado en la región posterior de la pierna, aproximadamente de 5 cm. En la exploración neurológica no se encontró ninguna anomalía. Piel con perfusión e hidratación adecuada, turgencia elástica y llenado capilar normal.

La biometría hemática reportó: hemoglobina de 11.6 g/dL, leucocitos 10,860/mm³, plaquetas 3000/mm³, reticulocitos 2%; prueba de Coombs directa positiva; deshidrogenasa láctica 3900 U/L, bilirrubina directa 0.62 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.75 mg/dL, bilirrubina total 2.37 mg/dL, proteínas totales 6.72 g/dL, albúmina 4.23 mg/dL, globulinas 2.4 mg/dL, TGO 24.3 U/L, TGP 27.6 U/L, GGT 29 U/L, fosfatasa alcalina 61 U/L, inmunoglobulina IgA 113 mg/dL, inmunoglobulina IgG 888 mg/dL, inmunoglobulina IgM 71 mg/dL, inmunoglobulina IgE 23.3 mg/dL. Panel viral VIH (-), VHC (-), VHB (-), VEB (-), CMV (-). El ultrasonido abdominal reportó esplenomegalia grado I.

El paciente se hospitalizó para aféresis plaquetaria, así como manejo con pulsos de metilprednisolona durante 3 días, posteriormente se continuó con prednisona a una dosis inicial de 1 mg/kg al día durante 4 semanas. Actualmente el paciente se reporta estable con hemoglobina de 13.6 g/dL, leucocitos 8900/mm³, plaquetas 63,000/mm³, deshidrogenasa láctica 294 U/L. Se mantiene en vigilancia por el alto riesgo de recaídas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es una afección hematológica crónica y un diagnóstico de exclusión, descrita inicialmente como la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica

autoinmunitaria, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmunitaria. La anemia hemolítica autoinmunitaria se sospecha cuando se identifica anemia, de características normocítica y normocrómica con resultados de laboratorio sugerentes de hemólisis, como lactato deshidrogenasa elevada, bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina baja (< 25 mg/dL) y reticulocitosis. Una prueba de antiglobulina directa (DAT) positiva para IgG, C3d o ambas en una persona con anemia hemolítica que no ha recibido una transfusión reciente y no tiene aglutinina fría o anticuerpo de Donath-Landsteiner, esferocitos en un frotis de sangre periférica y sin otra causa identificable, confirma el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes.^{1,9,10}

Por su parte, la trombocitopenia se sospecha con la existencia de trombocitopenia de inicio rápido (recuento de plaquetas menor de 100,000/mL), con historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio sin asociaciones con alguna enfermedad hepática, deficiencia de médula ósea o alguna neoplasia. Solamente un 15% de los pacientes muestran neutropenia autoinmunitaria (< 1500 cél/mL). En algunas ocasiones se encuentra anticuerpos antineutrófilos.^{1,11,12,13}

Si bien aún no se ha dilucidado, algunos investigadores demostraron la disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, así como datos que sugieren que las citopenias relacionadas con el síndrome de Evans pueden estar relacionadas con anomalías en las células T debido a disminución de las células T cooperatoras y al aumento de las células T supresoras. Esto fue apoyado, en parte, por la hiperactividad linfoide que observó Savasan en su estudio. El estudio conducido por Teachey y colaboradores demostró que un número de pacientes con el síndrome de Evans pudieran tener un síndrome linfoproliferativo, lo que implicaría que ambas afecciones pudieran estar sobrepuestas y explicar

el comportamiento de esta enfermedad. Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas importantes, debido a la naturaleza de un trastorno linfoproliferativo.

Tras el diagnóstico de la enfermedad, es de vital importancia la identificación de la causa primaria o secundaria. El síndrome de Evans secundario tiene una enfermedad basal hasta en el 50% de los casos. La importancia recae en que un origen secundario tiene mejor respuesta terapéutica, aunque mayores tasas de mortalidad. Debe indagarse la existencia de alguna neoplasia hematológica como linfomas o trastorno linfoproliferativo como gammapatía monoclonal, o hipo-hipergammaglobulinemia, ya que éstas se manifiestan en el 21% de los casos. Otras enfermedades comúnmente encontradas en los pacientes con síndrome de Evans secundario son las enfermedades autoinmunitarias (18.2%), el lupus eritematoso sistémico (LES) es el trastorno más frecuente. En los niños, las inmunodeficiencias primarias (mutación FAS en ALPS, deficiencia de CTLA4 y LRBA) representan hasta el 60% de los casos de síndrome de Evans secundario.^{1,14}

Aunque no existe suficiente evidencia acerca de síndrome de Evans asociado con infecciones, es recomendable obtener pruebas virales (VIH, VHC, VHB, VEB, CMV, parvovirus B19). Existen reportes de síndrome de Evans en pacientes enfermos con COVID-19, por lo que el virus SARS-CoV-2 podría ser una probable causa de este síndrome.¹⁵

El síndrome de Evans tiene un pronóstico favorable con el tratamiento adecuado; sin embargo, se asocia con otras afecciones autoinmunitarias de carácter linfoproliferativo implicadas en los cuadros graves. Está demostrado que los pacientes mayores de 60 años tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con anemia hemolítica inmunitaria e infeccio-

nes después de la esplenectomía. No existe un consenso sobre el tratamiento del síndrome de Evans. El manejo actual es una extrapolación del tratamiento de las formas aisladas de trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria, del que, al igual que en estas enfermedades, el objetivo es lograr una respuesta completa a largo plazo, disminuyendo las recaídas que ocurren frecuentemente en el síndrome. Se requiere un tratamiento sintomático, con transfusiones en pacientes con casos de anemia severa (< 6 g/dL) o en pacientes hemodinámicamente inestables. En caso de transfusiones frecuentes, debe evaluarse la administración de un agente estimulante de la eritropoyesis. Se considera, además, la administración de ácido fólico. En caso de sangrado activo, debe considerarse una urgencia con manejo con hemoderivados, glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa.¹

Un paciente se considera apto a tratamiento si tiene anemia (≤ 10 g/dL de Hb) y trombocitopenia ($< 25,000$ - $30,000/m^3$) clínicamente significativas, ya que existe un riesgo siete veces mayor de tener un sangrado activo a un año que amerite hospitalización.¹¹

El seguimiento es mensual, con valoración de las concentraciones de hemoglobina y plaquetas.¹⁰ El tratamiento de primera línea recae fundamentalmente en la administración de corticosteroides junto con la administración de inmunoglobulina intravenosa. Se recomienda prednisona a dosis de 1-2 mg/kg al día y en pacientes con manifestaciones clínicas graves se administra una dosis inicial de 4-6 mg/kg al día durante las primeras 72 horas, pudiéndose requerir pulsos de metilprednisolona (hasta 15 mg/kg al día).

La duración del tratamiento está determinada por los niveles y duración de las citopenias. El tratamiento se administra durante tres a cuatro semanas, hasta la interrupción o disminución rápida durante una semana para tratar la trom-

bocitopenia aislada; en el caso de la anemia hemolítica autoinmunitaria, es recomendable una disminución progresiva de los corticosteroides durante seis meses.

Se han evaluado regímenes alternativos, como una dosis alta de prednisona de 30 mg/kg al día durante 3 días, seguida de 20 mg/kg al día durante 4 días y finalizando con una reducción progresiva de 10, 5, 2, 1 mg/kg al día por semana. La respuesta inicial es satisfactoria hasta en el 80% de los pacientes; sin embargo, al año se encuentran tasas de remisión bajas, del 20 al 30% y del 33% en caso de trombocitopenia y de anemia hemolítica autoinmunitaria, respectivamente. Los corticosteroides tienen efectos similares en la neutropenia autoinmunitaria.¹⁶

La inmunoglobulina intravenosa es una terapia controvertida. Se recomienda su administración en pacientes con predominio de síntomas de trombocitopenia, recuentos plaquetarios menores a $30,000/m^3$. Se prescribe a dosis de 0.4-1 g/kg al día durante 3 a 4 días. Su administración es una terapia de rescate y no modifica la historia natural de la enfermedad.⁶ Rituximab es un fármaco de segunda línea, a dosis de 375 mg/m² a la semana durante 4 semanas. En combinación con corticosteroides tiene tasas de remisión de hasta el 76%. Es común su administración en pacientes resistentes y son necesarios ciclos repetidos para obtener efectos a largo plazo.¹⁴ La esplenectomía sigue siendo un tratamiento eficaz, con tasas de respuesta del 88% (66% de respuesta completa) y 70% (40% de respuesta completa), en el caso de trombocitopenia aislada y anemia hemolítica autoinmunitaria aislada, respectivamente.¹ La administración de inmunosupresores es útil en pacientes corticorresistentes o que no responden al rituximab. Las opciones incluyen ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, azatioprina o ciclosporina, generalmente en asociación con corticosteroides, mostrando tasas de respuesta del 50 al 100%.¹⁴

Por último, se consideran los agonistas del receptor de trombopoyetina, trasplante de células madre hematopoyéticas, tanto autólogo como alogénico. Estas terapias son el último recurso, se han indicado solo en casos específicos que no mostraron respuesta al tratamiento médico. Se han reportado buenos resultados, con tasas de respuesta sostenida de hasta el 50%. Su uso y eficacia de manera rutinaria requieren mayor investigación, aunque pareciera ser una opción viable para la remisión completa de la enfermedad.¹⁷ Al mismo tiempo, se evalúa la administración de medicamentos, como bortezomib (inhibidor reversible del proteasoma 26S), romiplostim y eltrombopag, fármacos para el tratamiento de la trombocitopenia tras un fracaso del tratamiento estándar, por lo que podrían evaluarse en el futuro para el tratamiento del síndrome de Evans.^{18,19}

REFERENCIAS

1. Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' syndrome: From diagnosis to treatment. *J Clin Med* 2020; 9: 1-22. doi: 10.3390/jcm9123851.
2. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37 (4): 230-235. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.03.002.
3. Córdova-Pluma VH, Vega-Lopez CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Interna Mex* 2020; 36 (5): 660-669. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3151>
4. De la Mora-Estrada MO, Garibaldi-Covarrubias R, García Lee MT. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. Cenetec México: Secretaría de Salud 2010.
5. Angelopoulos A, Kirkilis G, Kakavia K, Papanikolaou P. Diagnosis of Evans syndrome. *Pan Afr Med J* 2021; 38 (314): 1-4. doi: 10.11604/pamj.2021.38.314.22410.
6. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D, Evans syndrome: Clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J. Blood Med* 2018; 9: 171-184. doi: 10.2147/JBM.S176144.
7. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: New insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114 (15): 3167-3172. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368.
8. Al Hazmi A, Winters ME. Evans syndrome. *CPC-EM* 2019; 3 (2): 137-139. doi: 10.5811/cpcem.2019.1.41028.
9. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jila B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeeleeder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
10. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun. Ageing* 2020; 17 (1): 1-16. doi: 10.1186/s12979-020-00208-7.
11. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *NEJM* 2019; 381: 945-55. DOI: 10.1056/NEJMcp1810479.
12. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: Modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (3): 275-288. doi: 10.1055/s-0039-1700512.
13. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune thrombocytopenia (Itp): Current limitations in patient management. *Medicina* 2020; 56 (12): 1-10. doi: 10.3390/medicina56120667.
14. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of Evans syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (6): 413-419. doi: 10.1097/MPH.0000000000000897.
15. Li M, Nguyen CB, Yeung Z, Sanchez K, Rosen D, Bushan S. Evans syndrome in a patient with COVID-19. *Br J Haematol* 2020; 190 (2): 59-61. doi: 10.1111/bjh.16846.
16. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132 (2): 125-137. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x.
17. Vaughn JE, Anwer F, Deeg HJ. Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: Is it indicated, and for whom? *Vox Sang* 2016; 110 (1): 5-11. doi: 10.1111/vox.12314.
18. Beydoun BS, Persaud Y, Lafferty J, Callaghan MU, Savaşan S. Bortezomib treatment of steroid-refractory Evans syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (12): 8-11. doi: 10.1002/pbc.28725.
19. Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memin AN, Gowda AS, Rallabhandi B, Cancarevic I. Romiplostim and eltrombopag in immune thrombocytopenia as a second-line treatment. *Cureus* 2020; 3 (8): 1-10. doi: 10.7759/cureus.9920.