

Purpura trombocitopénica asociada a hepatitis A en niños.

Reporte de un caso y revisión de tema

Jurg Niederbacher,¹ Ximena Juliana Monturiol,² Eduard Mauricio Holguín³

La Hepatitis A es una enfermedad autolimitada hasta en un 85% de los casos. Su espectro clínico es variable, y junto con las demás hepatitis virales se han descrito una variedad de manifestaciones extrahepáticas raras, que cuando se presentan, desaparecen con la resolución de la misma. La púrpura trombocitopénica inmunológica es debida a la presencia de anticuerpos anticardiolipina, antiplaquetarios y depósitos de complejos inmunes inespecíficos en la superficie plaquetaria, sugiriendo una etiología compleja. Se han descrito raros casos de PTI asociada a Hepatitis virales. Nosotros reportamos una niña de 6 años de edad con hepatitis A quien desarrolló púrpura trombocitopénica inmunológica durante la misma. **SaludUIS 2006; 38: 204-208**

Palabras Clave: Hepatitis A, Púrpura trombocitopénica.

Hepatitis A is a self limited disease in up to an 85% of the cases. It's clinical spectrum is variable, and along with the rest of viral hepatitis, a great variety of rare extra hepatic manifestations VHAe been described, that, if present, disappear with the resolution of the Hepatitis. Immunologic Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a process related to the presence of anticardiolipin and antiplatelets antibodies and unspecific immune complexes on the platelets' surface, suggesting a complex etiology. There VHAe been described rare cases of ITP related to Viral Hepatitis. We are reporting the case of a 6 year old female child with Hepatitis A who developed Immunologic Thrombocytopenic Purpura during the course of her illness. **SaludUIS 2006; 38: 204-208**

Key Words: Hepatitis A, Thrombocytopenic purpura.

INTRODUCCIÓN

Las hepatitis virales conforman un grupo de enfermedades causadas por un amplio espectro de agentes etiológicos; dentro de estos, aparte de los ya conocidos hepatovirus A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE), también es importante mencionar otros como: *adenovirus*, *citomegalovirus*, *Epstein-Barr*, *Herpes simple*, *Herpes virus 6*, *virus de la inmunodeficiencia humana*, *Dengue* y *Varicela Zoster*. Incluso nuevos agentes causales de hepatitis, relacionados genéticamente con el VHC, han sido identificados, y secuenciados, denominados: GB virus A, B, y C.

No existe un hallazgo clínico que permita diferenciar un agente etiológico específico, sin embargo, ciertos datos epidemiológicos y pruebas serológicas permiten sospechar y definir una etiología particular.

Históricamente la Hepatitis A (HA), ha sido sinónimo de hepatitis infecciosa, descrita hace más de 2000 años por Hipócrates y conocida como Ictericia epidémica e Ictericia catarral aguda, entre otras. La forma fulminante de la enfermedad fue llamada atrofia amarilla aguda del hígado.¹⁻⁴

El VHA es un virus RNA de la familia de los picornavirus con un diámetro de 27nm estable a -20°C y un pH bajo. Estas características son similares a las de los enterovirus, pero el VHA es clasificado como un hepatovirus. La transmisión orofecal explica el patrón epidémico de la infección, aunque la transmisión parenteral también ha sido reportada. El VHA ha sido aislado en las heces de pacientes 2 semanas antes y una después de la presentación de los síntomas. En países en vía de desarrollo con pobres condiciones de higiene y saneamiento, la mayoría de los niños menores de 5 años son seropositivos antes de los cinco años de edad en comparación con sólo el 20% en menores de 20 años en países desarrollados. Es por esto, que la vacunación ha sido recomendada para grupos de alto riesgo,

¹ MD Neumólogo Pediatra. Docente asociado, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander - Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² MD Residente de Pediatría. Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander - Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ MDEgresado. Universidad Industrial de Santander - Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Doctor Jurg Niederbacher. Escuela de Medicina UIS. Coordinación Educación Médica.

Recibido: Noviembre 23 de 2005 / Aceptado: Agosto 30 de 2006

incluyendo viajeros a áreas consideradas endémicas para HA, personas con riesgo ocupacional, usuarios de drogas intravenosas, pacientes con enfermedad hepática crónica, hombres homosexuales y habitantes de comunidades con ciclos epidémicos.

La HA es una enfermedad autolimitada y más del 85% de los casos alcanzan una resolución completa. Su espectro clínico es variable y va desde una infección silente detectada sólo por pruebas serológicas, pasando por la infección subclínica que puede ser diagnosticada por alteraciones de las pruebas hepáticas, hepatitis clínicamente aparente y, en algunas ocasiones, tiene un curso fulminante que se asocia con coma por encefalopatía y puede llegar a ser mortal.⁵⁻¹⁰

La HA, como otras hepatitis virales, es considerada un síndrome clínico, y su evolución se subdivide en cuatro estadios: período de incubación, fase preictérica, fase ictericia y convalecencia. Dentro de sus manifestaciones clínicas se incluyen: ictericia, pérdida de peso, malestar, fiebre, náusea y vómito, dolor abdominal y artralgias. Estas últimas ocurren durante la fase preictérica. El hallazgo al examen físico, más prevalente, es la hepatomegalia seguida de la ictericia. El grado de morbilidad y la duración de la ictericia se correlacionan directamente con la edad del paciente. En niños menores de 3 años, la hepatitis suele ser anictérica.¹ En cambio, en adolescentes la transición a la fase ictericia está frecuentemente marcada por la desaparición de los síntomas. Esta fase tiene una duración promedio de 8 a 11 días en niños y 3 a 4 semanas en adultos. Existen casos de una presentación bifásica de la enfermedad en hasta un 10% de estos, con una duración máxima de 40 semanas, en donde persisten niveles elevados de anticuerpos IgM contra VHA.

Los hallazgos de laboratorio más relevantes incluyen el incremento de los niveles de las aminotransferasas (predominantemente alaninoaminotransferasa ALAT), bilirrubina sérica (total y directa) y Fosfatasa Alcalina. Otros hallazgos de laboratorio tales como elevación de reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas son inespecíficos. Las concentraciones de complemento sérico pueden estar disminuidas en la fase aguda de la infección, posiblemente reflejando la presencia de complejos inmunes circulantes y el Factor Reumatoideo (IgM anti-IgG) puede estar presente. El diagnóstico definitivo se realiza con la determinación sérica de niveles elevados de anticuerpos IgM VHA.¹¹⁻¹⁴

Las hepatitis virales se han asociado con una amplia variedad de manifestaciones extrahepáticas, de tipo inmunológico como la Poliarteritis Nodosa (PAN),

Glomerulonefritis (GN), Crioglobulinemia mixta, polimialgia reumática, acrodermatitis papular, y síndrome hemofagocítico (anemia y trombocitopenia con hemofagocitosis vista en la biopsia de médula ósea) entre otras. Esas manifestaciones son raras y cuando se presentan generalmente desaparecen con la resolución de la hepatitis. Adicionalmente, son más frecuentes con infecciones por VHB y VHC; aunque también se han reportado casos por VHA.¹⁵⁻¹⁹

En un estudio prospectivo con 448 pacientes con hepatitis viral, 6.4% presentaron manifestaciones extrahepáticas tales como GN, PAN, crioglobulinemia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y pancreatitis. Aquellos pacientes a los que se les confirmó VHA como agente etiológico con manifestaciones extrahepáticas durante el curso de la enfermedad, mostraron una recuperación completa de ambos problemas.²⁰

Síndromes neurológicos, incluidos el Guillain-Barré, mieloradículopatías y meningoencefalitis, también se han reportado ocasionalmente, tanto en el curso de la infección como con el uso de la vacuna para prevenirla. La meningoencefalitis concomitante, reportada en algunos casos graves, posiblemente refleja la cercana relación del VHA con los enterovirus, causa común de meningitis viral y meningoencefalitis en humanos.¹⁵

Muchas de estas manifestaciones extrahepáticas han sido consideradas más como complicaciones de la enfermedad que como parte del curso clínico de la misma. Teniendo en cuenta esto, en una epidemia dada en Shanghai en 1988, la colestasis, fue reportada como la complicación más frecuente (prevalencia de hasta un 5.3%), seguida de Hemorragia gastrointestinal alta y la púrpura trombocitopénica en un tercer lugar con <0.1%. Otras complicaciones menos frecuentes, y también reportadas incluyen: el Síndrome de Guillain-Barré, la Aplasia pura de la serie eritroide, la Anemia hemolítica autoinmune, la mielitis transversa y la neuritis óptica.¹¹

En otro estudio que incluyó 256 pacientes hospitalizados durante una epidemia urbana que se presentó en Tennessee (USA), se reportaron complicaciones extrahepáticas en el 8 % de los pacientes y una mortalidad del 2%. En este reporte, Willner y cols. describieron como complicaciones: hemólisis, colecistitis acalculosa, colestasis prolongada, falla renal aguda, cetoacidosis diabética, derrame pleural y pericárdico, encefalopatía, pancreatitis aguda y artritis reactiva. La trombocitopenia no se reportó en el artículo original; pero posteriormente Yende y cols. reportaron un caso de un adolescente con púrpura trombocitopénica inmunológica durante dicha epidemia.¹²⁻¹³

REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 6 años de edad, procedente de Coromoro (Santander, Colombia), quien consultó al Hospital Local de San Gil con una historia de 8 días de evolución caracterizada por fiebre no cuantificada durante 2 días, y posteriormente palidez, emesis posprandial y epigastralgia. Sin antecedentes relevantes, esquema de vacunación completo, sin vacuna de VHA y negó contacto epidemiológico para la misma. Allí encontraron signos de deshidratación, tinte icterico mucocutáneo, y dolor a la palpación en hipocondrio derecho. Se hospitalizó para hidratación y monitoreo clínico. Dos días después presentó gingivorragia, epistaxis y aparecieron lesiones petequiales y purpúricas en extremidades y tórax; por lo que tomaron paraclínicos que mostraron; Hemoglobina (Hb): 10g/dL, Leucocitos 4.700/mm³ (Neutrófilos (N) 52%, Linfocitos (L) 46%) Plaquetas (Plaq) 21.000/mm³, tiempo de tromboplastina (TPT) 42,18seg, tiempo de protrombina (TP) 13,62seg, aspartato aminotransferasa (ASAT) 705U/L, alaninoaminotransferasa (ALAT) 160U/L, fosfatasa alcalina (FA) 725U/L, bilirrubina total (BT) 3,75mg/dl, directa (BD) 1,7mg/dl e indirecta (BI) 2,05mg/dl. Por la leucopenia, trombocitopenia y hallazgos clínicos fue remitida al Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga con Impresión Diagnóstica (IDx) de Dengue Hemorrágico.

Al ingreso a esta institución se encontró en regulares condiciones; frecuencia cardiaca 96/min, tensión arterial 80/40mmHg, Peso: 18Kg, frecuencia respiratoria 28/min y saturación parcial de oxígeno 96% con oxígeno ambiente. Afebril, con palidez y tinte icterico mucocutáneo generalizado, dolor a la palpación de epigastrio, hígado palpable a 3cm. por debajo del reborde costal derecho, no había esplenomegalia, la perfusión distal estaba alterada, con un llenado capilar de 4 seg, presentaba equimosis palpebral derecha y múltiples petequias en cara, tronco y extremidades. Los exámenes neurológico y cardiopulmonar fueron normales. Se hizo una IDx de 1. Púrpura trombocitopénica infecciosa secundaria a Hepatitis viral Vs Dengue Hemorrágico.

Se inicio manejo con líquidos endovenosos, con mejoría en la perfusión distal y hemodinámica. Se tomaron nuevos paraclínicos que reportaron: lactato deshidrogenasa (LDH) 794, TPT 26,7seg, Hb 9,7g/dL, hematocrito (Hcto) 29,5% leucocitos 13.000/mm³ (N) 43%, (L) 48%, Plaq 22.000/mm³, Uroanálisis normal, y coprológico con test de Guayaco positivo.

Se solicitó concepto de hematología pediátrica, quien considero la posibilidad de una trombocitopenia secundaria

a infección viral, pero cuya evolución no era compatible con dengue; sin embargo solicitaron estudios serológicos para dengue, y hepatitis viral y nuevos laboratorios a las 24 horas del ingreso, que reportaron: TPT 28seg., Hb 8,6g/dL, Hcto 25,6% leucocitos: 4.600/mm³ (N) 47% (L) 51%, plaq 5.000/mm³, albúmina sérica: 2,85g/dL, globulina sérica 2,29g/dL, ASAT 338,9U/L, FA 2.192U/L, BD 1,45mg/dl, BI 0,85mg/dl, BT 2,3mg/dl, Reticulocitos 3,95, Coombs directo e indirecto negativo. Creatinina, nitrógeno ureico, sodio, potasio y glucosa en sangre fueron normales. El extendido de sangre periférica mostró hipocromía y macroplaquetas, sin otros hallazgos que sugirieran hemólisis. No se transfundieron plaquetas por no presentar signos de sangrado activo.

El tercer día de hospitalización, se reinterrogó a la madre quien refirió contacto dos semanas antes, con un primo al cual le hicieron diagnóstico de HA y se reportó epidemia de HA en el pueblo de origen. Ese mismo día llegó el reporte de IgM para VHA en 3,05 (normal hasta 0.5), y se consideró HA como etiología del cuadro febril icterico. Se tomaron laboratorios de control: Hb 8,5g/dL, Hcto 258%, leucocitos 4.300/mm³ (N) 40%, (L) 50%, células de Turk 2%, Eosinófilos 5% y plaquetas: 0/mm³. Fue valorada nuevamente por hematología y se interpretó como una Púrpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI) secundaria a HA y ante la severidad de la trombocitopenia se indicó manejo con megadosis de esteroides. Se colocaron tres bolos de dexametasona (2,8mg/Kg/día), por no disponer de metilprednisolona en la institución. A las 24 horas del ultimo bolo se realizó control de laboratorios que mostraron: Plaq 119.000/mm³, Hb 8,3g/dL, Hcto 26,4%, leucocitos 6.100/mm³ (N) 35%, (L) 58%, y Mixtas 7%. Permaneció estable hemodinámicamente, afebril, con disminución de la hepatomegalia y sin sangrados por lo cual se dio de alta con control por consulta externa y suplencia de hierro oral.

Los resultados del AgSVHB, anti VHC, y Ac IgM para dengue fueron negativos.

DISCUSIÓN

En el caso descrito anteriormente, la infección por el VHA fue diagnosticada de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio, descartando otras causas frecuentes de presentación clínica similar.

Siendo nuestra región endémica para Virus Dengue, este fue incluido dentro de los posibles diagnósticos diferenciales, ya que con frecuencia se presenta como una hepatitis viral asociada a trombocitopenia.

Las complicaciones hematológicas, tales como trombocitopenia, anemia, leucopenia, anemia aplásica y anormalidades de la coagulación sanguínea, pueden ocurrir durante el curso de las hepatitis virales, principalmente VHB y VHC, y menos frecuentemente VHA.

La trombocitopenia puede ser debida a: 1. Freno medular de la producción plaquetaria secundaria a hipocelularidad de la línea megacariocítica. 2. Incremento del consumo plaquetario asociado con una coagulación intravascular diseminada. 3. Interacción directa del virus con las plaquetas. 4. Secuestro plaquetario por esplenomegalia o hiperesplenismo. 5. Síndrome hemofagocítico y 6. Destrucción plaquetaria mediada por mecanismos inmunes. Al parecer es esta última la causa más probable en los casos descritos en la literatura de púrpura Trombocitopénica y VHA.²²⁻²³ La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) en niños es usualmente un cuadro autolimitado que se manifiesta comúnmente con una historia corta de púrpura y petequias, asociado a trombocitopenia, con escasas manifestaciones hemorrágicas a pesar de recuentos plaquetarios muy bajos y ausencia de otros signos que sugieran destrucción plaquetaria en bazo, compromiso de médula ósea, o hallazgos de infección severa que indiquen otra etiología. Se presenta en niños de ambos sexos con edades entre los 2 y 10 años.²¹ Su presentación durante el curso de la HA puede ser debida a la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antiplaquetas y depósitos de complejos inmunes inespecíficos en la superficie plaquetaria.²⁴

En nuestro caso, el comportamiento clínico (manifestaciones hemorrágicas escasas, no proporcionales al número de plaquetas), la falta de compromiso de otras líneas celulares que sugieran compromiso de médula ósea, ausencia de esplenomegalia, y la respuesta al manejo con megadosis de esteroides, asociado a la infección viral coexistente sugirieron fuertemente una causa mediada por mecanismos inmunes, ya que en nuestro medio no contamos con estudios inmunológicos para medición de anticuerpos específicos.

Algunos investigadores han demostrado títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) en una niña de 5 años con un cuadro similar. Incluso sugieren que el incremento de estos durante el curso de la enfermedad pueda estar asociado con las complicaciones de sus pacientes.²⁵⁻²⁸

Títulos elevados de estos anticuerpos se han correlacionado cercanamente con trombosis tanto venosa como arterial, trombocitopenia y muerte fetal.

Su desarrollo se ha relacionado con el uso de estrógenos exógenos, infecciones y algunos medicamentos.^{29, 30}

La explicación de la trombocitopenia debida a los complejos inmunes (aislados en la superficie plaquetaria) y encontrados circulantes como causa de otras complicaciones, hacen pensar una posible alteración generalizada de la inmunidad de dichos pacientes.³¹⁻³³ Sin embargo, la PTI no parece ser un indicador de un curso fulminante para HA y la morbilidad puede ser directamente relacionada con el riesgo de sangrado debido al bajo conteo plaquetario.³⁴

REFERENCIAS

1. Borkowsky W, Krugman S. Viral Hepatitis: A, B, C, D, E, and Newer Hepatitis Agents. En: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed. Gershon A, Hotez P, Katz S. Philadelphia, Pennsylvania. Mosby. 2003: 817-53
2. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 38-58
3. Snyder JD. Acute Hepatitis. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd Ed. Long SS, Pickering LK, Prober CG. USA. Churchill Livingstone. 2002: 395-99
4. Snyder JD, Pickering L.K. Viral hepatitis. En: *Nelson Textbook of pediatrics*, 16th Ed. Eds. Behrman RE, Kleigmen RM, Jenson HB. USA. WB Saunders Co. 2003: 1324-6
5. Lawrence WD. Hepatitis. En: *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*, 1st Ed. Wilson WR, Lawrence WD, Henry NK, Sande MA, Relman DA, Steckelberg JM, Gerberding JL. USA. McGraw-Hill/Appleton & Lange. 2001, cap 39
6. Sokol RJ, Narkewicz MR. Liver & Pancreas. En: *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*, 16th Ed. Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM. Europe. McGraw-Hill Education. 2002, cap 21
7. Jones AM, Warken K, Tying SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002; 20: 233-47
8. Bell BP, Shapiro CN. Hepatitis A Virus. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd Ed. Long SS, Pickering LK, Prober CG. USA. Churchill Livingstone. 2002: 1189-92
9. Tong MJ, EI, Farra NS, Grow MI. Clinical manifestation of hepatitis A: Recent experience in community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995; 171(suppl): S15-8
10. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996; 45(RR-15): 1-30

11. Kawai H, Feinstone SM. Acute Viral Hepatitis & Hepatitis A Virus. En: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. USA. Churchill Livingstone. 2000: 1279-1296, 1920-32
12. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 111-4
13. Yende S, Lancaster D. Hepatitis A: A potentially serious disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 506-7
14. Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10(Suppl 1): S18-20
15. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and Prevention. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 1494-9
16. Wu Cs, Chang KR, Dunn PO, LoT. Acute hepatitis A with coexistent hepatitis C virus infection presenting as a virus associated hemophagocytic syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1002-5
17. Mourani S, Dobbs SM, Genta RM, Tandon AK, Yoffe B. Hepatitis A virus-associated cholecystitis. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 398-400
18. Faust RL, Pimstone N. Acute renal failure associated with nonfulminant hepatitis A viral infection. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 369-72
19. Inman RD, Hodge M, Johnston ME, Wright J, Heathcote J. Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 700-3
20. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol*. 2002; 1(4): 192-5
21. Avci Z, Turul T, Catal F, *et al*. Thrombocytopenia and emperipolesis in a patient with hepatitis A infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 67-70
22. Ibarra-H, Zapata C, Irostoza J, Mezzano S, Riedemanns. Immune thrombocytopenic purpura associated with hepatitis A. *Blut*. 1986; 52: 371-5
23. Cohen O, Meavorach D, Ackerman Z, Oren R. Thrombocytopenic purpura as a manifestation of acute hepatitis A. *J Clin Gastroenterol*. 1993; 17: 166-7
24. Macedo G, Cardoso T, Bernardo L, Fontes C. Purpura: an unusual presentation of VHA infection. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 18: 258-9
25. Shenoy R, Nair S, Kamath N. Thrombocytopenia in Hepatitis A - An Atypical Presentation. *Journal of Tropical Pediatrics* 2004; 50: 241-2
26. Ertem D, Acar Y, Arat C, Pehlivanoglu. Thrombotic and thrombocytopenic complications secondary to hepatitis A infection in children. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3653- 5
27. Ertem D, Acar Y, Pehlivanoglu E: Autoimmune complication associated with hepatitis A virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 809-11
28. Colaco CB, Mackie IJ, Irving W, *et al*. Anti-cardiolipin antibodies in viral infection. *Lancet* 1989; i: 622
29. Hosseinpour Sakha S, Ghargharechi R, Sarisoukhab R. Immune Thrombocytopenia Associated with Hepatitis A Infection in Children. *Iran J Med Sci*. 2004; 29: 148-9
30. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 1992; 268: 1451-3
31. Venkataravanamma P, Rau ATK. Severe Thrombocytopenia in Association with Hepatitis A. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1178-9
32. Castells A, Vilella A, Gines P, Rodes J. Thrombocytopenic purpura and acute nephropathy associated with circulating immune complexes in hepatitis A virus infection. *Med Clin* 1993; 100(20): 797
33. Scott JX, Gnananayagam EJ, Gupta S, Simon A, Mukhopadhyaya A. Thrombocytopenic purpura as initial presentation of acute hepatitis A. *Indian J Gastroenterol*. 2003; 22(5):192-3
34. Kleinmann Y, Friedmann G. Transient autoimmune thrombocytopenia associated with acute infectious hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 1982; 29: 144-5