

## Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI)

PATRICIA VERDUGO L.<sup>1</sup>, PAOLA KABALAN B.<sup>2</sup>, ROSARIO SILVA C.<sup>3</sup>, ALEJANDRA FIGUEROA E.<sup>4</sup>, ANA MARÍA QUIROGA V.<sup>5</sup>, ALEJANDRO LASTRA P.<sup>6</sup>, DANIELA ALVAREZ H.<sup>7</sup>  
RAMA HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA

1. Hospital de Niños Roberto del Río.
2. Hospital San Juan de Dios.
3. Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna.
4. Hospital de Niños Exequiel González Cortés.
5. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
6. Hospital Dr. Sótero del Río.
7. Beca de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Niños Roberto del Río.

### Introducción

El púrpura trombocitopénico inmune es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en los niños. Se caracteriza por trombocitopenia aislada de menos de 100 000 plaquetas  $\times \text{mm}^3$ , transitoria o persistente, y la ausencia de otra causa subyacente<sup>2-3</sup>. En los niños, habitualmente es de corta duración con recuperación espontánea a los 6 meses en 2/3 de los casos. El 90% de los pacientes se recupera a los 12 meses del diagnóstico. Los signos y síntomas pueden variar desde asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas, a episodios de sangrados severos como hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa de piel y mucosas, y hemorragia intracraneana; pudiendo incluso comprometer la vida del paciente. Alrededor de un 3% de los pacientes con PTI tienen manifestaciones clínicas de importancia. Recuentos plaquetarios menores a 10 000  $\times \text{mm}^3$ , se correlacionan con sangrados más se-

veros. La media de edad de presentación es 5,7 años, en un rango que va entre 1 y 10 años en un 70% de los casos<sup>4</sup>, y sin diferencia de sexo.

### Fisiopatología

La fisiopatología del PTI se ha ido descubriendo en los últimos años e involucra a todo el sistema inmunológico. El elemento central es la pérdida de auto tolerancia que lleva a la producción de autoanticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios. Estos anticuerpos son principalmente del tipo IgG específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX<sup>5</sup>. Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su clearance a través de receptores Fc $\gamma$  expresados en macrófagos del bazo e hígado, principalmente. Un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes. En otros, su producción es detenida ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o por inhibición de la megaca-

Trabajo recibido el 29 de junio de 2011, aceptado para publicación el 11 de julio de 2011.

Correspondencia a:  
Dra. Patricia Verdugo L.  
E-Mail: pverdugo33@hotmail.com

riopoyesis. El nivel de trombopoyetina no está aumentado<sup>2</sup>. Desafortunadamente el estudio de los anticuerpos es difícil, no disponible de rutina y su negatividad no excluye el diagnóstico<sup>5</sup>.

Los mecanismos celulares inmunes juegan un rol principal en el PTI. Es posible que en algunos casos los linfocitos T citotóxicos participen en la destrucción plaquetaria. El gatillo, probablemente una infección viral o una toxina, lleva a la producción de complejos inmunes/anticuerpos que atacan a las plaquetas. Las plaquetas cubiertas de anticuerpos se unen a la célula presentadora de antígeno a través de receptores de baja afinidad, son internalizadas y degradadas. La célula presentadora de antígeno activada, expresa nuevos péptidos en la superficie celular y con ayuda coestimuladora facilita la proliferación de antígenos plaquetarios específicos (CD 4 positivos, clones de células T). Estos clones de células T dirigen la producción de anticuerpos por clones de células B antígeno-plaquetario específicas. Como parte del proceso de destrucción de plaquetas en el PTI, son expuestos epítopes crípticos de los antígenos plaquetarios, llevando a la producción de clones secundarios de células T, con la estimulación de nuevos clones de células B y la ampliación de la respuesta inmunológica<sup>5</sup>.

Además de la estimulación antigénica, los linfocitos T helper producen una variedad de citoquinas que modulan la respuesta inmune. Se han descrito 2 principales perfiles de citoquinas de linfocitos T helper: Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL2, IF $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF $\alpha$ , y están involucrados en la respuesta inmune mediada por células, reacciones de hipersensibilidad retardada y la producción de anticuerpos IgG que fijan complemento. Las células Th2 producen IL4, IL5, IL10, IL13 y están involucradas en las respuestas inmunes supresoras y las reacciones anafilácticas. Se ha descrito que en el PTI existe un aumento de la actividad Th1 y disminución de la actividad Th2<sup>1</sup>.

La estimulación de linfocitos T helper por los antígenos plaquetarios, puede resultar ya sea en una producción de anticuerpos antiplaquetarios o en la generación de linfocitos T

citotóxicos, manifestándose como destrucción plaquetaria o inhibición de su producción<sup>1</sup>.

Si bien el aumento de la destrucción plaquetaria juega un rol principal en la patogénesis del PTI, actualmente se reconoce que la disminución de la producción plaquetaria es también importante en muchos casos. Existe evidencia que los autoanticuerpos plaquetarios inhiben la producción de plaquetas. Además, los niveles de trombopoyetina circulantes están normales o levemente aumentados<sup>5</sup>.

Con lo anteriormente expuesto, podemos decir que existe fuerte evidencia que la trombocitopenia del PTI crónico es debido a una destrucción plaquetaria o a una supresión en su producción. La importancia relativa de estos 2 mecanismos varía de un paciente a otro.

## Definiciones

El antiguo término de púrpura trombocitopénica idiopática ha sido reemplazado por Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI)<sup>4</sup>. Se reemplaza idiopático por inmune debido a su mecanismo fisiopatológico, y se refiere a primario al descartar otras causas que expliquen la trombocitopenia. Además, el término púrpura es inapropiado ya que en una gran proporción de casos los signos y síntomas hemorrágicos están ausentes<sup>2</sup>.

La nueva terminología incluye: a) PTI de reciente diagnóstico, que se utiliza en todos los pacientes al momento del debut; no es apropiado el término agudo porque es una definición retrospectiva y vaga, y se refiere a evolución; b) PTI persistente, referida a pacientes que se mantienen con trombocitopenia entre los 3 y 12 meses del diagnóstico, ya sea que no alcancen una remisión espontánea o no mantengan la remisión lograda en este período; c) PTI crónico, pacientes con más de 12 meses de evolución de la trombocitopenia; d) PTI severo, aplicable sólo a pacientes con sangrado severo que requieran tratamiento o aumento de la dosis del tratamiento utilizado, independiente del recuento plaquetario y del tiempo de evolución; e) Respuesta completa, cuando el recuento plaquetario es mayor a 100 000 x mm<sup>3</sup> y sin sangramiento; f) Respuesta parcial, cuando

el recuento plaquetario alcanza entre 30 000 y 100 000 x mm<sup>3</sup> y ausencia de sangrado y g) No respondedor si el recuento plaquetario es menor de 30 000 mm<sup>3</sup>.

Según la etiología, se denominan: a) PTI primario si el recuento plaquetario es menor de 100 000 x mm<sup>3</sup> aislada en ausencia de otras causas que se asocian con trombopenia, siendo un diagnóstico de exclusión; b) PTI secundario incluye todas aquellas causas donde la trombocitopenia inmune tiene un origen diferente al PTI primario.

## Estudio PTI

### *Estudio del PTI de reciente diagnóstico*

El estudio de los pacientes con PTI de reciente diagnóstico comprende una anamnesis detallada, con énfasis en uso de fármacos (ácido acetilsalicílico, AINES), examen físico detallado; hemograma con recuento plaquetario, con frotis y recuento de reticulocitos; Test coombs directo, grupo y Rh. El mielograma no se realiza de rutina, excepto en si hay historia de decaimiento, baja de peso, dolor óseo, fiebre, artralgia; si al examen físico hay palidez, adenopatías y/o visceromegalia, y si hay asociación con otras citopenias.

### *Estudio PTI persistente<sup>2</sup>*

El estudio del PTI persistente<sup>2</sup> incluye el mielograma (PTI persistente o que no responde a tratamiento), serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) -Virus hepatitis C (VHC), pesquisa de *Helicobacter pylori* en deposiciones (test de Elisa), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antifosfolípidos (APLA): anticardiolipinas (ACA) y anticoagulante lúpico (LAC), cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), estudio de enfermedad de Von Willebrand y revisión de la medicación utilizada.

## Tratamiento PTI de reciente diagnóstico

### *Generalidades*

El tratamiento debe ser iniciado frente a la presencia de síntomas de sangramiento y no en base al recuento plaquetario. La conducta expectante es el tratamiento de elección en

pacientes asintomáticos, ya que el recuento plaquetario no necesariamente se correlaciona con el riesgo de sangrar. Es muy importante la buena relación médico paciente para calmar la angustia de los padres<sup>6</sup>.

El objetivo de tratar es lograr un recuento plaquetario hemostáticamente seguro, más que una corrección del recuento plaquetario<sup>2</sup>. Se debe hospitalizar aquellos pacientes que al diagnóstico tenga menos de 20 000 plaquetas y/o presencia de sangramiento, hasta que sea evaluado por hematólogo o pediatra dedicado a la hematología, paciente con sangrado incoercible y paciente que esten cursando alguna emergencia, urgencia o evento traumático.

Se debe tratar a quienes presenten sangrado profuso, sangrado persistente en sitios no compresibles, pacientes con actividad y estilo de vida de riesgo, aquellos que serán sometidos a intervenciones que potencialmente provoquen sangrado y los con dificultades para acceder a servicios de salud.

Las recomendaciones generales contemplan en pacientes con recuento plaquetario sobre 20 000 x mm<sup>3</sup>, sin compromiso de las otras series hematológicas, sin factores de riesgo social y asintomático, derivarlos a policlínico de hematología; no administrar fármacos por vía intramuscular, no usar ácido acetilsalicílico, sus derivados, ni otros fármacos que afecten la agregación plaquetaria (AINES), restricción de actividad física hasta lograr nivel hemostático seguro, utilizar protección gástrica frente al uso de corticoides y terapia hormonal y un régimen hiposódico en caso de uso de corticosteroides.

### *Tratamiento de primera línea*

#### *a) Terapia corticoesteroidal*

Es el pilar del tratamiento. Un 70-80% de los pacientes responden con ascenso en su recuento plaquetario. Además, reduce el sangrado por acción directa sobre el vaso sanguíneo. La prednisona es la droga más utilizada. Dosis recomendada: 0,5 a 2 mg/kg/d por 2 a 4 semanas, o 4 mg/kg/d por 3 a 4 días (máximo 60 mg). Para evitar complicaciones relacionadas con el uso de corticoides, la prednisona debe ser disminuida y suspendida después de 4 se-

manas de tratamiento, descartando insuficiencia suprarrenal.

#### *b) Inmunoglobulina EV*

Con esta se logra respuesta en más de un 80% de los pacientes, siendo más rápido que el corticoide. 50% de los pacientes alcanza recuentos plaquetarios normales. Las dosis utilizadas son de 0,8 a 1 gr/kg/d EV, repitiendo la dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta.

#### *c) Inmunoglobulina AntiD*

Si bien es descrito como terapia en la literatura, en Chile no está disponible y sus efectos adversos son mayores que los otros fármacos.

### **Tratamiento de las emergencias<sup>2</sup>**

#### *a) SNC*

Ante la sospecha o evidencia de hemorragia intracraneana (HIC) se debe actuar en forma inmediata con transfusión de plaquetas 1U por cada 5 kg de peso, asociado a inmunoglobulina EV 1 gr/kg y/o metilprednisolona 30 mg/kg ev (máximo 1 gr). Se debe repetir inmunoglobulina o metilprednisolona a las 24 horas si el recuento plaquetario es menor a 50 000 y si se confirma el diagnóstico. El objetivo del tratamiento es elevar el recuento plaquetario a un nivel donde el riesgo de sangramiento severo sea el mínimo. Puede utilizarse también antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas EV).

#### *b) Gastrointestinal/ginecológico*

Cuando por el sangrado gastrointestinal o ginecológico hay riesgo vital, se debe realizar igual manejo que hemorragia SNC. Si no hay riesgo vital, utilizar Gamaglobulina 1 gr/kg EV o metilprednisolona 30 mg/kg EV (máximo 1 gr). Repetir a las 24 horas si persiste recuento plaquetario menor a 50 000 x mm<sup>3</sup>. Usar también antifibrinolíticos (ácido tranexámico, 10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas EV).

En metrorragia, adicionar terapia hormonal: anovulatorio en microdosis (etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel) 1 comprimido cada 8 horas por 3 días, 1 comprimido cada 12 horas por 2 días y continuar con 1 comprimido diario hasta evaluación ginecológica.

Se debe adicionar protector gástrico y realizar recuento plaquetario diario hasta su estabilización.

#### *c) Epistaxis masiva incoercible*

Si hay riesgo vital, realizar igual manejo que hemorragia SNC, asociado a medidas de control local. Si no lo hay se debe realizar taponamiento nasal, usar antifibrinolíticos (ácido tranexámico, 10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas EV) y metilprednisolona EV 30 mg/kg (máximo 1gr), continuando con corticoides orales.

El paciente debe ser evaluado por otorrinolaringólogo y debe realizarse recuento plaquetario diario hasta su estabilización.

#### *d) Trauma grave*

Se maneja con igual esquema al de hemorragia intracraneana.

#### *e) Urgencias quirúrgicas*

Se recomienda usar metilprednisolona 30 mg/kg/d (máx 1 gr) o inmunoglobulina EV (1 gr/kg), ácido tranexámico 10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas y continuar tratamiento según clínica. La transfusión de plaquetas sólo está indicada en caso de riesgo vital.

#### *f) Transfusión de plaquetas*

Es de excepción. Se utiliza en casos de sangramientos con riesgo vital, y concomitante con el uso de terapia corticoesteroidal o inmunoglobulina EV.

### **Manejo frente a procedimientos**

#### *a) Dental*

Si el paciente no ha recibido tratamiento corticoidal previamente, se debe realizar una prueba terapéutica con prednisona. Se puede autorizar el procedimiento dental si el recuento plaquetario es mayor a 50 000 x mm<sup>3</sup> y dependiente del procedimiento a realizar, asociar ácido tranexámico (10 mg/kg/dosis cada 8 horas por 7 días).

### **Tratamiento de PTI crónico o persistente**

El manejo de niños con púrpura persistente o crónico sintomático es esencialmente lo mismo que para los de reciente diagnóstico. El

objetivo del tratamiento es lograr un nivel de plaquetas hemostáticamente seguro con terapia de primera línea y evitar el uso prolongado de corticoides. Muchos pacientes se estabilizan con cifras alrededor de 20 000 a 30 000 plaquetas  $\times \text{mm}^3$  y no presentan sangrados a menos que sufran alguna injuria. Un manejo expectante dependerá del riesgo de sangrado y de la limitación de la actividad del paciente. La menarquia es un período de riesgo que debe ser manejado, si la clínica lo amerita, con antifibrinolíticos y/o terapia hormonal. Así, el tratamiento a demanda es la herramienta más utilizada, anticipándose a situaciones de alto riesgo de sangrado.

Los niños con sangrado severo o con riesgo de presentarlo frente a un procedimiento, siempre deben ser tratados. En estos pacientes es aconsejable determinar si son respondedores a corticoides o Inmunoglobulina EV, y registrarlo en su ficha clínica, para utilizarlos como herramientas terapéuticas en caso necesario.

### ***Terapia de primera línea***

a) Prednisona: se utiliza en dosis de 0,5 a 2 mg/kg/d por 2 a 4 semanas o 4 mg/kg/d por 3 a 4 días (máximo 60 mg).

b) Inmunoglobulina EV: se administra en dosis de 0,8 a 1 gr/kg/d y se repite la dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta.

### ***Tratamientos opcionales en niños con PTI crónico o persistente***

a) La dexametasona<sup>7</sup> en dosis de 28 a 40 mg/m<sup>2</sup>/d, por 4 días, es útil en pacientes con PTI no respondedores. La tasa de respuesta es de un 86%. Los efectos adversos como insomnio, alteraciones conductuales y pérdida de la concentración son muy altos.

b) Metilprednisolona en altas dosis (30 mg/kg/d oral por 3 días y luego 20 mg/kg/d por 4 días) ha sido usado como alternativa a IVIG.

c) El uso de azatioprina en estudios en adultos esplenectomizados, ha demostrado respuestas completas en 45% de los pacientes. Se utiliza en dosis de 1-2 mg/kg/día, a permanencia.

d) El danazol es un andrógeno atenuado, que se usa en dosis de 10 mg/kg/día (máximo

800 mg/día en adultos). Se puede administrar y obtener respuesta con dosis bajas, como 50 mg/m<sup>2</sup>. Puede ser especialmente útil en adolescentes mayores, PTI refractarios y menorragia incontrolable<sup>8</sup>. Existe un estudio asociándolo a azatioprina en aquellos casos refractarios de los cuales 11 de 17 pacientes lograron recuento plaquetario  $> 75\,000 \times \text{mm}^3$  a los 2 meses<sup>9</sup>. Los estudios en niños son escasos en la literatura.

e) La ciclosporina en dosis de 2,5 a 3 mg/kg/día es útil utilizándolo como agente único o asociado a prednisona. Se observa mejoría clínica en 80% de pacientes adultos que son resistentes a terapia de primera línea, alcanzando respuesta completa hasta en un 42%. Se recomienda titular niveles plasmáticos (entre 100 y 200 ng/ml).

f) Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos B, que rápidamente elimina los linfocitos B circulantes, cuya recuperación demora entre 6 y 12 meses luego de la terapia. Se postula que esta destrucción ocurre a través de varios mecanismos incluyendo citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, lisis mediada por complemento, apoptosis e inhibición del crecimiento celular. A pesar que el rituximab ha sido ampliamente usado en adultos, su uso en la población pediátrica aun es limitado<sup>10-12</sup>. La dosis estándar es 375 mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 4 semanas y se ha reportado beneficio con dosis menores. En general es bien tolerada, y la mayoría de los efectos adversos son leves o moderados. La respuesta generalmente ocurre entre la 2<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup> semanas (hasta 6 meses) post infusión. Existen algunas publicaciones en que se describe mayor beneficio del rituximab utilizado en asociación con altas dosis de dexametasona. La primera infusión puede causar calofríos, fiebre, cefalea, y ocasionalmente disnea, prurito, angioedema o hipotensión. Estos síntomas se resuelven disminuyendo la velocidad de infusión o suspendiendo temporalmente su administración. Se puede premedicar con antihistamínicos, antipiréticos o corticoesteroides. Las reacciones anafilácticas ocurren raramente durante la primera infusión. En niños con PTI tratados con rituximab, se describe un 5 a 10% de enfermedad del suero. Una rara, pero grave complicación es la leucoencefalopatía mul-



Tabla 1. Terapias alternativas en PTI crónico

Recomendación	Respuesta	Tiempo de respuesta	Toxicidad	Respuesta sostenida
Dexametasona 28 mg/kg/m <sup>2</sup> por 4 días	80%	3 días	Hipertensión, gastritis, cataratas, ansiedad, fatiga, insomnio, alteraciones conductuales	Corta duración
Metilprednisolona oral 30 mg/Kg/d x 3 d y 20 mg/kg/d x 4 d	60 a 100%	2 a 7 días	Efectos similares a uso de prednisona	
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /semanal x 4 semanas	31 a 79%	Semanas	Enfermedad del suero, rash maculopapular, artralgia, fiebre baja, urticaria, espasmo laríngeo	63 % remisión completa a los 4 a 30 meses
Tratamientos simples o combinados: ciclosporina, azatriopina, prednisona, IVIG, alcaloide de la vinca, danazol	70%	Días a meses	Riesgo de carcinogénesis	Respuesta variable individual
Esplenectomía	60 a 70%	24 hrs	Riesgo de sepsis	80%

tifocal progresiva. La respuesta con recuento > 50 000 plaquetas ocurre entre el 30 y 70% de los niños, muchos de los cuales logran una respuesta completa. No se han identificado predictores de respuesta al rituximab. Si bien existen escasas publicaciones que describan el uso de rituximab en niños, estas han demostrado que su uso es seguro, y constituye una alternativa válida de tratamiento que evitaría la esplenectomía. Aun no están claras las indicaciones de uso de rituximab y su utilidad en cuadros agudos.

g) Terapias simples o combinadas en PTI crónico. La experiencia en niños es limitada y no se puede hacer una recomendación documentada. La tabla 1 resume la dosis que han sido utilizadas, el porcentaje de respuesta, toxicidad y duración de la respuesta en el tratamiento del PTI crónico con las distintas terapias.

h) La esplenectomía es la última opción terapéutica y se deberá diferir el mayor tiempo posible<sup>4</sup>, se podría plantear frente a situaciones de extrema urgencia con riesgo vital inmediato que no responden a terapia de primera línea (Inmunoglobulina EV y Metilprednisolona EV) y en que persista sangramiento activo, así como en pacientes con PTI crónico no respondedor sintomático que ha recibido terapias de primera y segunda línea sin remisión clínica y que requiere en forma continua hospitalizacio-

nes por sangramientos. La esplenectomía no se debería realizar antes de los 5 años por el mayor riesgo de sepsis y antes de decidir realizar una esplenectomía, se recomienda presentarlo en comité multidisciplinario. Los pacientes que serán sometidos a esplenectomía deberán recibir vacunación contra neumococo y *Haemophilus influenzae*, deben realizarse además un cintigrama esplénico para pesquisa de bazos accesorios. El procedimiento debe realizarse de preferencia por vía laparoscópica y en un centro con experiencia. Se describe una tasa de respuesta hasta de un 80%, pero la gran limitante es el riesgo de sepsis, llegando a 3% en niños que se mantiene para toda la vida.

i) Recientemente se ha introducido el uso de agonistas estimulantes de la trombopoyesis en el tratamiento de PTI crónico. Romiplostim y eltrombopag actúan estimulando la producción de plaquetas a nivel del receptor de trombopoyetina, logrando obtener recuentos plaquetarios hemostáticamente seguros y disminución significativa de las manifestaciones clínicas. Estos fármacos han sido aprobados sólo para su uso en pacientes adultos con PTI crónico. Actualmente no existe evidencia que avale su uso en pediatría, por lo que no es parte de esta recomendación. Estudios futuros nos orientarán sobre el uso de éstos fármacos en la población pediátrica<sup>14-15</sup>.

## Referencias

- 1.- *McMillan R*: The Pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Semin Hematol* 44 (supl 5) 2007; S3-S11.
- 2.- *Provan D, Stasi R, Newland A*: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168-86.
- 3.- *Cines D, Blanchette V*: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346 (13): 995-1008.
- 4.- *Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al*: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
- 5.- *Blanchette V, Bolton-Maggs P*: Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 249-73.
- 6.- *Dickerhoff R, Von Ruecker A*: The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 2000; 137: 629-32.
- 7.- *Yunfeng Cheng, Raymond SM, Wong MB*: Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831-6.
- 8.- *Wilson D*: Acquired Platelet Defects In Hematology of Infancy and Childhood. Nathan and Oskey. 7th Edition. Saunders Elsevier Inc 2009; 33: 1564.
- 9.- *Boruchov D, Gururagan S, Driscoll C, Busel J*: Multia-gent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110: 3526-31.
- 10.- *Benett C, Rogers Z, Kinnamon D*: Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639-42.
- 11.- *Giulino L, Bussel J, Neufeld E*: Treatment with Rituxi-mab in Bening and Malignant Hematologic Disorders in Children. *J Pediatr* 2007; 150 (4): 338-44.
- 12.- *Psaila B, Bussel J*: Refractory immune thrombocyto-penic purpura: Current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008; 143: 16-26.
- 13.- *Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA*: One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 259-62.
- 14.- *Bussel J, Kuter D, Pullarkat V*: Safety and efficacy of long term treatment with romiplostin in thrombocytope-nic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71.
- 15.- *Bussel J, Provan D, Shamshi T*: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a rando-mized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-8.