



GUÍAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

PARA EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM), 2015.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morín 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo 2015.

Conflicto de intereses

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología y de la Rama hematología-oncología pediátrica. Sociedad Chilena de Pediatría

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dra. Patricia Verdugo Le Feuvre Socia de Sochihem
Dra. María del Rosario Silva Cruz Socia de Sochihem
Dra. Paola Kabalan Baeza
Dra. Alejandra Figueroa Espinoza
Dr. Alejandro Lastra Parra
Dra. Ana María Quiroga Valenzuela
Dra. Daniela Alvarez Huitrayao

Rama hematología-oncología pediátrica. Sociedad Chilena de Pediatría



ALCANCE DE LA GUÍA:

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos en menores de 15 años con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes pediátricos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes pediátricos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS:

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Trombocitopenia Inmune basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con Trombocitopenia Inmune.



TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN
2. FISIOPATOLOGÍA
3. DEFINICIONES
4. ESTUDIO
5. TRATAMIENTO
PTI AGUDO
PTI CRÓNICO
6. BIBLIOGRAFÍA



1.- 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 x mm¹, transitoria o persistente, y la ausencia de otra causa subyacente²⁻³. 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, 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 x mm³, se correlacionan con sangrados más severos.

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 casos⁴, y sin diferencia de sexo.

2.- 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/IX⁵. Las plaquetas cubiertas con autoanticuepros IgG aceleran su clearance a través de receptores Fc γ 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 megacariopoyesis. El nivel de trombopoyetina no está aumentado². Desafortunadamente el estudio de los anticuerpos es difícil, no disponible de rutina y su negatividad no excluye el diagnóstico⁵.



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 críticos 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 inmunológica⁵

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 γ , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF α , 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 Th2¹

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 producción¹

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 trombotocina circulantes están normales o levemente aumentados⁵

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



3.- Definiciones⁴

El antiguo término de púrpura trombocitopénico idiopático ha sido reemplazado por **trombocitopenia inmune primaria (PTI)**. 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 ausentes².

Nuevas terminologías⁴

1. PTI de reciente diagnóstico. 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.
2. PTI persistente: 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.
3. PTI crónico: Pacientes con más de 12 meses de evolución de la trombocitopenia.
4. PTI severo: Solo aplicable 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.
5. Respuesta completa: Recuento plaquetario $> 100.000 \times \text{mm}^3$ y sin sangramiento
6. Respuesta parcial: Recuento plaquetario entre 30.000 y $100.000 \times \text{mm}^3$ y ausencia de sangrado
7. No respondedor: Recuento plaquetario $< 30.000 \text{ mm}^3$

Definiciones según etiología

1. PTI primario: Recuento plaquetario $< 100.000 \times \text{mm}^3$ aislada en ausencia de otras causas que se asocien con trombopenia. Diagnóstico de exclusión.
2. PTI secundario: Todas aquellas causas donde la trombocitopenia inmune tiene un origen diferente al PTI primario.



4.- Estudio

Estudio PTI de reciente diagnóstico

1. Anamnesis detallada, con énfasis en uso de fármacos (ácido acetilsalicílico, AINES)
2. Examen físico detallado
3. Hemograma con recuento plaquetario, con frotis y recuento de reticulocitos
4. Test coombs directo, grupo y Rh
5. Mielograma no se realiza de rutina, excepto en:
 - a. Historia de decaimiento, baja de peso, dolor óseo, fiebre, artralgia
 - b. Examen físico con palidez, adenopatías y/o visceromegalia
 - c. Asociación con otras citopenias

Estudio PTI persistente²

1. Mielograma (PTI persistente o que no responde a tratamiento)
2. Serología virus de inmunodeficiencia humana (VIH) -Virus hepatitis C (VHC)
3. Pesquisa Helicobacter pylori en deposiciones (test de Elisa)
4. Anticuerpos antinucleares (ANA)
5. Anticuerpos antifosfolípidos (APLA): anticardiolipinas (ACA) y anticoagulante lúpico (LAC)
6. Cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM)
7. Estudio de enfermedad de Von Willebrand
8. Revisión de la medicación usada



5.- Tratamiento

Tratamiento PTI de reciente diagnóstico

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 padres⁶.

El objetivo de tratar es lograr un recuento plaquetario hemostáticamente seguro, más que una corrección del recuento plaquetario²

A quienes hospitalizar

1. Paciente 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.
2. Paciente con sangrado incoercible.
3. Paciente cursando emergencia, urgencia o evento traumático.

A quienes tratar:

1. Paciente con sangrado profuso
2. Paciente con sangrado persistente en sitios no compresibles
3. Según actividad y estilo de vida del paciente
4. Intervenciones que potencialmente provoquen sangrado
5. Inaccesibilidad a servicios de salud



Recomendaciones generales

1. Recuento plaquetario sobre 20.000 x mm³ sin compromiso de las otras series hematológicas, sin factores de riesgo social y asintomático, se debe derivar a policlínico de hematología.
2. No administrar fármacos por vía intramuscular.
3. No usar ácido acetilsalicílico ni sus derivados, ni otros fármacos que afecten la agregación plaquetaria (AINES).
4. Restricción de actividad física hasta lograr nivel hemostático seguro.
5. Utilizar protección gástrica frente al uso de corticoides y terapia hormonal.
6. Régimen hiposódico en caso de uso de corticoesteroides

Tratamiento

- Primera línea

1. 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/k/d por 2 a 4 semanas, o 4 mg/k/d por 3 a 4 días (máximo 60mg). Para evitar complicaciones relacionadas con el uso de corticoides, la prednisona debe ser rápidamente disminuída y suspendida en aquellos que responden, y especialmente en aquellos no respondedores después de 4 semanas de tratamiento.
2. Inmunoglobulina EV: 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. Dosis de 0.8 a 1 gr/k/d EV. Repetir dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta.
3. 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 Emergencias²

I. Sistema Nervioso Central (SNC)

Ante la sospecha o evidencia de hemorragia intracraneana (HIC) actuar en forma inmediata con transfusión de plaquetas 1U por cada 5k de peso, asociado a inmunoglobulina EV 1 gr/k y/o metilprednisolona 30 mg/k ev (máximo 1 gr).

Repetir inmunoglobulina o metilprednisolona a las 24 horas si 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.

Uso de antifibrinolíticos: ácido tranexámico 10mg/K/dosis cada 6 -8 horas EV

II. Gastrointestinal/ginecológico

Con riesgo vital, realizar igual manejo que hemorragia SNC

Sin riesgo vital: Gamaglobulina 1 gr/K EV o metilprednisolona 30 mg/K EV (máximo 1gr).
Repetir a las 24 horas si persiste recuento plaquetario menor a 50.000 x mm³.

Uso de antifibrinolíticos: ácido tranexámico 10mg/K/dosis cada 6 -8 horas EV

En metrorragia, adicionar terapia hormonal: anovulatorio microdosis (etinilestradiol 30ug 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. Adicionar protector gástrico.

Recuento plaquetario diario hasta su estabilización.



III. Epistaxis masiva incoercible

Con riesgo vital realizar igual manejo que hemorragia SNC, asociado a medidas de control local.

Sin riesgo vital: Taponamiento nasal, uso de antifibrinolíticos: ácido tranexámico 10mg/K/dosis cada 6 -8 horas EV, metilprednisolona ev.30 mg/K (tope 1gr)

Continuar con corticoides orales.

Evaluación por otorrinolaringólogo

Recuento plaquetario diario hasta su estabilización.

IV. Trauma grave

Se maneja con igual esquema al de hemorragia intracraneana

V. Urgencias quirúrgicas

Usar metilprednisolona 30 mg/k/d (máx 1gr) o inmunoglobulina EV (1gr/k)

Ácido tranexámico 10mg/k/dosis cada 6-8 horas

Continuar según clínica

Transfusión de plaquetas sólo en caso de riesgo vital

VI. 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

Procedimientos

1. Dental: Realizar prueba terapéutica con prednisona, si no ha recibido previamente. Se puede autorizar el procedimiento en caso de recuento plaquetario $> 50.000 \text{ x mm}^3$ y dependiente del procedimiento a realizar, y asociar ácido tranexámico 10 mg/k/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 x mm³ 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 y 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

1. Prednisona: dosis de 0.5 a 2 mg/k/d por 2 a 4 semanas o 4 mg/k/d por 3 a 4 días (max 60 mg)
2. Inmunoglobulina ev: Dosis de 0.8 a 1 gr/k/d. Repetir dosis a las 24 horas en ausencia de respuesta.



Tratamientos opcionales en niños con PTI crónico o persistente

Dexametasona⁷: 28-40 mg/m²/d, por 4 días. 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.

Metilprednisolona en altas dosis: 30 mg/K/d oral por 3 días y luego 20 mg/k/d por 4 días, ha sido usado como alternativa a IVIG.

Azatioprina: Estudios en adultos esplenectomizados, han reportado respuesta completas en 45% de los pacientes. Dosis de 1-2 mg/k/día, a utilizar en forma permanente.

Danazol: es un andrógeno atenuado, que se usa en dosis de 10 mg/kg/día (tope 800 mg/día en adultos). Se puede administrar y obtener respuesta con dosis bajas, como 50mg/m². Puede ser especialmente útil en adolescentes mayores, PTI refractarios y menorragia incontrolable⁸. Existe un estudio asociándolo a azatioprina en aquellos casos refractarios de los cuales 11 de 17 pacientes lograron recuento plaquetario > 75.000 x mm³ a los 2 meses⁹. Estudios en niños son escasos en la literatura.

Ciclosporina: 2.5 a 3 mg/k/día es útil utilizándolo como agente único o asociado a prednisona. Mejoría clínica se observa en el 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).



Rituximab Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos B. El rituximab 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 limitado¹⁰⁻¹²

La dosis estándar en $375\text{mg}/\text{m}^2$ EV semanal, por 4 semanas. 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 y 8 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 multifocal 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. Aún no están claras las indicaciones de uso de rituximab, y su utilidad en cuadros agudos.



Terapias simples o combinadas en PTI crónico. La experiencia en niños es limitada y no se puede hacer recomendación

Recomendación	Respuesta	Tiempo de respuesta	Toxicidad	Respuesta sostenida
Dexametasona 28 mg/kg/m ² 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 ² / 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, azatioprina, 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%



Esplenectomía:

Es la última opción terapéutica y se deberá diferir el mayor tiempo posible⁴

Se podría plantear en:

- 1) Situaciones de extrema urgencia con riesgo vital inmediato que no responden a terapia de primer línea (Inmunoglobulina ev. y Metilprednisolona ev.) y que persista con sangramiento activo.
- 2) En el paciente con PTI crónico no respondedor sintomático que ha recibido terapias de primera y segunda línea sin remisión clínica y que requiere en forma continua hospitalizaciones por sangramientos. No se debería realizar antes de los 5 años por el mayor riesgo de sepsis.

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. Además, debe realizarse 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.

Agonistas estimulantes de trombopoyesis

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 solo 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 pediátrica¹⁴⁻¹⁵



6.-Bibliografía

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):168-186.
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;113:2386-2393.
5. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 249–273.
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 S.M. Wong, M.B. 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 Osby. 7th Edition. Saunders Elseiver Inc.2009.33:1564.
9. Boruchov D, Gururagan S, Driscoll C, Busel J. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:3526-3531.
10. Benett C, Rogers Z, Kinnamon D. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107:2639-2642.
11. Giulino L, Bussel J, Neufeld E. Treatment with Rituximab in Bening and Malignant Hematologic Disorders in Children. *J Pediatr*. 2007;150(4):338-344.
12. Psaila B, Bussel J. Refractory immune thrombocytopenic 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;52:259–262.
14. Bussel J, Kuter D, Pullarkat V. Safety and efficacy of long term treatment with romiplostin in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161-2171.
15. Bussel J, Provan D, Shamshi T. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:6