

Púrpura trombocitopénica inmune en Pediatría. Experiencia en 27 años

Guillermo Drelichman, Nora Basack, Marcelo Urbieta, Nicolás Fernández Escobar, Miriam Attie, Alejandra Maro, Daniel Freigeiro, Luis Aversa

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es uno de los desórdenes hemorrágicos adquiridos más frecuentes en la edad pediátrica. Su incidencia varía entre 4 y 8 casos por 100.000 niños por año. En general, es benigna, de curso agudo y autolimitado, con resolución espontánea en un alto porcentaje de los casos (80%) dentro de los 6 meses del diagnóstico.

El 50% de los niños tiene antecedentes de cuadros virales, por lo que algunos prefieren denominarla PTI posinfecciosa. Otro grupo de pacientes con PTI (10-20%) presenta una enfermedad indistinguible de la PTI del adulto: se la denomina crónica y se la define como la persistencia de la plaquetopenia (plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$) por más de 6 meses.

La fisiopatología de la trombocitopenia es el resultado de la destrucción de las plaquetas unidas a anticuerpos por las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial, particularmente del bazo. Tanto la PTI aguda (PTIA) como la PTI crónica (PTIC) comparten una etiopatogenia inmune, pero la formación del anticuerpo tiene un origen diferente. En la PTIA, la formación del anticuerpo antiplaquetario es secundaria al ingreso de un antígeno viral, ya sea porque los anticuerpos tienen reacción cruzada contra antígenos específicos plaquetarios o porque la unión de un antígeno viral con su anticuerpo específico forma un complejo inmune que se une al receptor Fc de la membrana plaquetaria. En la PTIC, el origen del autoanticuerpo es el de una verdadera enfermedad autoinmune: la formación de autoanticuerpos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX de la membrana plaquetaria.

De acuerdo con su evolución, existen tres tipos principales de PTI en la edad pediátrica:

1. **PTIA** (70-80%), de evolución benigna, autolimitada con resolución espontánea dentro de los 6 meses del diagnóstico, posinfecciosa (posviral).
2. **PTIC** (10-20%), se la define como la persistencia de la plaquetopenia (plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$) por más de 6 meses. Por

su etiopatogenia es una "verdadera enfermedad autoinmune", no relacionada con enfermedad viral.

3. **PTI recidivante (PTIR)** (3-6%), aguda, posinfecciosa, autolimitada, con resolución espontánea. Por estímulos virales o por vacunas con virus vivos atenuados recidivan con comportamiento autolimitado. Algunos pacientes pueden sufrir varias recidivas, pero no evolucionan a la cronicidad.

En nuestro país, no existen un registro ni publicaciones que contengan un número suficiente de pacientes para conocer las características epidemiológicas y clínicas, y la respuesta terapéutica de las diferentes formas clínicas de la PTI infantil.

Objetivo

Definir las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas en pacientes pediátricos con PTI tratados en una única institución.

Material y métodos

Desde mayo de 1980 hasta mayo 2007, se diagnosticaron 755 pacientes con PTI en la Unidad de Hematología. Su evolución se detalla en la Tabla I.

PTIA. Del total de pacientes, 590 evolucionaron como PTIA (media de seguimiento 18,6 años). El rango de edad al diagnóstico fue de 2 meses a 15,4 años (media 4,2 años) y en relación con el sexo, 302 varones y 288 mujeres. La me-

Tabla I. Formas clínicas

| Tipo de PTI | n | % |
|--------------|------------|------------|
| Aguda | 590 | 78,1 |
| Crónica | 124 | 16,4 |
| Recidivantes | 41 | 5,4 |
| Total | 755 | 100 |

Unidad de Hematología Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" Gallo 1330 (1425) Buenos Aires, Argentina

día de hemoglobina al diagnóstico fue 10,70 g/dl; la de leucocitos, 9200/mm³ y la de plaquetas, 18.200/mm³.

El 86,1% de los niños tenía antecedentes de infección dentro de las 4 semanas anteriores al diagnóstico; el antecedente más frecuente fue la virosis de la vía respiratoria superior (78,3%). Las vacunas con virus vivos atenuados representaron el 8,8%, especialmente en niños <1 año de edad. A partir de 1998, ocho pacientes presentaron PTI como primera manifestación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De las infecciones específicas, la más frecuente fue la varicela (3,3%) (Tabla II).

Con respecto a las manifestaciones de sangrado, 354 de los niños (60%) presentaron púrpura seca (hemorragias leves en piel) y 236 (40%), púrpura húmeda. Los sitios de sangrado más frecuentes fueron epistaxis (169 niños), sangrado gastrointestinal (49 niños), hematuria (15 niños), metrorragia (3 pacientes).

Cinco niños (0,8%) sufrieron sangrado en el sistema nervioso central (SNC) durante el pri-

mer mes del diagnóstico (Tabla III). Los antecedentes y la evolución de estos pacientes fueron:

- media del recuento plaquetario al sangrado: 12.860/mm³
- media de días al sangrado: 12
- en 4 de los 5 pacientes el sangrado en el SNC se produjo durante el tratamiento con corticoides, dosis 2 mg/kg/día.
- dos pacientes fallecieron como consecuencia directa del sangrado.

PTIC. El 16,4% (124 niños) evolucionó como PTIC (media de seguimiento 14,8 años). El rango de edad al diagnóstico fue de 3 a 16,2 años (media 8,1 años), en relación con el sexo, 33 varones y 91 mujeres. La media de hemoglobina al diagnóstico fue 12,56 g/dl, la de leucocitos 8900/mm³ y la de plaquetas 24.200/mm³. Sólo 21 pacientes (16,9%) tenían antecedentes infecciosos y, en el 80%, las manifestaciones de sangrado fueron secas. Un solo paciente presentó sangrado en el SNC a los 2,3 años de evolución (postraumatismo).

Con una media de seguimiento de 14,8 años, 8 pacientes (8,4%) desarrollaron una enfermedad autoinmune en su evolución posterior: lupus eritematoso sistémico (LES), media de aparición 5,1 años (Tabla IV).

PTIR. El 5,4% (41 pacientes) evolucionó como PTIR (media de seguimiento 18,6 años). El rango de edad al diagnóstico fue de 1,6 años a 10,2 años (media 4,3 años), en relación con el sexo, 23 varones y 18 mujeres. La media del número de recidivas fue 3 (rango 1-6). El 92,6% (38 pacientes) tenía antecedentes de infección. Con una media de seguimiento de 18,6 años, ningún paciente sufrió enfermedad autoinmune ni sangrado en el SNC (Tabla V).

Tabla II. PTIA: Antecedentes infecciosos

| Tipo de infección | n | % |
|--------------------------|-----|------|
| Con antecedentes | 508 | 86,1 |
| Virosis respiratorias | 398 | 78,3 |
| Vacunación | 45 | 8,8 |
| Varicela | 17 | 3,3 |
| Mononucleosis infecciosa | 12 | 2,3 |
| Citomegalovirus | 11 | 2,1 |
| Rubéola | 9 | 1,7 |
| VIH | 8 | 1,5 |
| Hepatitis A | 5 | 0,9 |
| Parotiditis | 3 | 0,5 |
| Sin antecedentes | 82 | 13,9 |

Tabla III. PTIA: Pacientes con sangrado en el SNC

| Pacientes | Recuento de plaquetas (mm ³) al momento del sangrado | Días del diagnóstico | Tratamiento del sangrado | Evolución |
|-----------|--|----------------------|--------------------------|-----------|
| 1 | 12.300 | 8 | Corticoides 2 mg/kg/día | Vivo |
| 2 | 15.000 | 14 | Corticoides 2 mg/kg/día | Vivo |
| 3 | 11.000 | 13 | Corticoides 2 mg/kg/día | Fallecido |
| 4 | 8000 | 9 | Corticoides 2 mg/kg/día | Fallecido |
| 5 | 18.000 | 16 | No | Vivo |

Tratamiento y resultados

PTIA. 590 pacientes, media de seguimiento 18,6 años

Sin tratamiento: 107 niños (18,1%) no recibieron ningún tratamiento, porque los recuentos plaquetarios eran $>20.000/\text{mm}^3$ (bajo riesgo de sangrado en el SNC), media de recuento plaquetario $25.400/\text{mm}^3$. El 93% de los pacientes de este grupo fue sometido a punción de médula ósea (MO) al diagnóstico; los resultados indicaron hiperplasia megacariocítica característica de la enfermedad. La media del recuento plaquetario al mes del diagnóstico en el grupo sin tratamiento fue de $48.300/\text{mm}^3$. Ningún paciente sufrió sangrado en el SNC y el 26% evolucionó a formas crónicas.

Con tratamiento: 483 pacientes recibieron tratamiento inicial con corticoides o inmunoglobulina (Ig) G EV, porque sus recuentos plaquetarios al diagnóstico eran $<20.000/\text{mm}^3$ (alto riesgo de sangrado en SNC), media de plaquetas al diagnóstico $14.300/\text{mm}^3$.

Corticoides: 197 pacientes (40%) con PTIA: 118 niños en dosis de 2 mg/kg/día por 4 semanas; 79 niños en dosis de 4 mg/kg/día por 4 días.

En ambos grupos, se practicó una punción de MO a todos los pacientes, y se halló hiperplasia megacariocítica. Los pacientes que recibieron corticoides 2 mg/kg/día por 4 semanas tuvieron un recuento plaquetario al día 7 y 30 de 24.500 y $44.000/\text{mm}^3$, respectivamente. El 22% de los niños de este grupo evolucionó a PTIC.

Los niños tratados con corticoides 4 mg/kg/día por 4 días tenían un recuento plaquetario al día 7 y 30 de 104.000 y $98.000/\text{mm}^3$, respectivamente ($p 0,04$ significativa). El 20% de los niños de este grupo evolucionó a PTIC.

IgG EV: 286 pacientes (60%): 151 niños a 800 mg/kg/día por un día; 135 niños a 1 g/kg/día por 2 días.

En ambos grupos, sólo se realizó una punción de MO al 9,5% de los pacientes, y se detectó hiperplasia megacariocítica en todos los casos. Los pacientes que recibieron IgG EV 800 mg/kg/día presentaron un recuento plaquetario al día 7 y 30 de 128.600 y $101.000/\text{mm}^3$, respectivamente. El 18,5% de los niños de este grupo evolucionó a PTIC.

Los pacientes tratados con IgG EV 1 g/kg/día por 2 días tuvieron un recuento plaquetario al día 7 y 30 de 142.000 y $100.400/\text{mm}^3$, respec-

Tabla IV. PTIC: Características principales

| | Pacientes | % |
|--------------------------|-----------|-----------|
| Antecedentes infecciosos | 21 | 16,9 |
| Púrpura seca/húmeda | 101/23 | 81,4/18,6 |
| Hemorragia en el SNC | 1 | 0,8 |
| Colagenopatías | 8 | 8,4 |

Tabla V. PTIR: Características principales

| | Pacientes | % |
|-----------------------------------|----------------------|-----------|
| Antecedentes infecciosos | 38 | 92,6 |
| Púrpura seca/húmeda | 35/6 | 85,3/14,7 |
| Hemorragia en el SNC | 0 | 0 |
| Colagenopatías | 0 | 0 |
| Cantidad de recidivas | 3 | |
| Media de plaquetas al diagnóstico | 14.500 mm^3 | |

tivamente. El 19,2% de los niños de este grupo evolucionó a PTIC.

PTIR. El 5,4% (41 pacientes) evolucionó como PTIR (media de seguimiento 18,6 años).

Tratamiento: La respuesta terapéutica se definió como:

- buena = recuento plaquetario $>150.000/\text{mm}^3$
- parcial = $>50.000/\text{mm}^3$ - $<150.000/\text{mm}^3$
- nula = $<50.000/\text{mm}^3$

Veintiún pacientes recibieron corticoides 2 mg/kg/día, respuesta buena: 21 (100%), con una media de normalización del recuento plaquetario de 19 días. Veinte pacientes tratados con IgG EV, respuesta buena: 20 (100%), con una media de normalización del recuento plaquetario de 20 días. Ningún paciente de los dos grupos de tratamiento evolucionó a formas crónicas.

PTIC. El 16,4% (124 niños) evolucionó como PTIC (media de seguimiento 14,8 años).

Sin tratamiento: 27 niños (21,7%) no recibieron tratamiento, porque los recuentos plaquetarios eran $>50.000/\text{mm}^3$ (límite de seguridad), media del recuento plaquetario $78.600/\text{mm}^3$. Ningún paciente sin tratamiento sufrió sangrado en el SNC.

Con tratamiento:

Corticoides: 42 pacientes recibieron corticoides a 2 mg/kg/día por 4 semanas. Ninguno logró una respuesta buena o parcial y todos tuvieron una respuesta nula. Un paciente de este grupo sufrió sangrado en el SNC y falleció (a los 2,3 años del diagnóstico, recuento plaquetario 25.300/mm³).

IgG EV: 55 pacientes recibieron IgG EV, un régimen de inducción 1 g/kg/día por 2 días y pulsos de mantenimiento de 1 g/kg por 1 día. Los pulsos se realizaron para lograr un efecto inmunomodulador. Respuesta buena 25 pacientes (45,4%), respuesta nula 30 pacientes (54,6%). Con una media de seguimiento de 13,4 años, los pacientes con respuesta buena (25 niños) continúan en remisión (media del recuento plaquetario 187.300/mm³).

Esplenectomía: 44 pacientes fueron sometidos a este procedimiento, media del recuento plaquetario a la cirugía: 38.600/mm³, todos fueron vacunados previamente y recibieron profilaxis antibiótica ulterior. Cuarenta niños (91%) tuvieron una respuesta buena y 4 (9%), respuesta nula. Con una media de seguimiento de 11,9 años, ningún paciente sufrió complicaciones pre o posquirúrgicas, o infecciones y continúan con buena respuesta.

Agentes citostáticos: 7 pacientes que no respondieron a la esplenectomía, la IgG EV y los corticoides recibieron alcaloides de la vinca; todos con respuesta buena; 8 pacientes refractarios fueron tratados con ciclosfosfamida; todos con respuesta nula; 3 pacientes refractarios recibieron azatioprina; uno (33,3%) con respuesta buena y dos (66,6%) con respuesta nula; 3 niños fueron tratados con anti-CD20; uno (33,3%) con respuesta buena y dos (66,6%) con respuesta nula.

Discusión

Nuestro estudio mostró una frecuencia y una evolución similares a las de la mayoría de los estudios publicados. Sin embargo, en la Argentina, hay pocas comunicaciones sobre los datos clínicos y epidemiológicos, y los resultados terapéuticos en niños con PTI.

El 78% de los pacientes tuvo un curso benigno y autolimitado. Los pacientes con PTIA tienen una alta frecuencia de antecedentes infecciosos (86%), especialmente virosis respiratorias (PTI posinfecciosa). Las vacunas con virus vivos atenuados son un antecedente importante especialmente en los pacientes <1 año (8,8%).

En 8 pacientes, la PTI fue la primera manifestación del VIH, por lo que sugerimos realizar serologías al diagnóstico en todo niño con PTI (sobre todo en pacientes <2 años de edad).

El 82% de los pacientes tenía recuentos de plaquetas <20.000/mm³ al diagnóstico (alto riesgo de sangrado en el SNC), media de plaquetas al diagnóstico 14.300/mm³. En la actualidad, numerosos autores prefieren indicar tratamiento inicial a los pacientes con recuentos plaquetarios <20.000/mm³, administrando corticoides orales (4 mg/kg/día por 4 días) o IgG EV 800-1000 mg/kg/día por un día, con el objetivo de aumentar rápidamente el recuento plaquetario y así disminuir el riesgo de sangrado en el SNC (frecuencia 0,8-1% en todas las series). En nuestra experiencia, cinco pacientes sufrieron sangrado en el SNC (0,8%), 4 durante el tratamiento (corticoides 2 mg/kg), con una media de aparición del sangrado de 12 días. Ningún paciente tuvo hemorragia en el SNC cuando los tratamientos iniciales consistieron en corticoides 4 mg/kg o IgG EV. Se sugiere tratar a los pacientes con PTIA cuando el recuento plaquetario al diagnóstico sea <20.000/mm³, prescribir corticoides orales (4 mg/kg/día por 4 días) o IgG EV 800-1000 mg/kg/día por un día, con el objetivo de aumentar rápidamente el recuento plaquetario y disminuir el riesgo de sangrado precoz en el SNC.

Ningún paciente con PTIA o con PTIR presentó enfermedad autoinmune durante el seguimiento, por lo que sugerimos no realizar estudios para diagnosticar enfermedad autoinmune en pacientes con PTIA o PTIR.

Se debe realizar un colagenograma anual a todos los pacientes con PTIC. Los tratamientos de elección para pacientes con PTIC son: 1) régimen de inducción y mantenimiento inmunomodulador: se evitó la esplenectomía en el 45,4% de los pacientes y estos tuvieron una respuesta buena duradera. La esplenectomía fue el mejor tratamiento para la PTIC (respuesta buena 91%). En nuestra experiencia, no hubo complicaciones pre ni posesplenectomía.

La tasa de respuesta a los agentes citostáticos en la PTIR es baja. Los niños con PTIR tienen un excelente pronóstico, ya sea con corticoides o con IgG EV. Las infecciones virales o las vacunas con virus atenuados son, en general, las causas de la recidiva.

Conclusión

Los corticoides a una dosis de 4 mg/kg/día por 4 días, así como la IgG EV 800 mg/kg/día

fueron más eficaces para lograr un aumento del recuento plaquetario que los corticoides a 2 mg/kg/día o ningún tratamiento y así cumplieron con la estrategia terapéutica actual en niños con PTIA: mantener los niveles plaquetarios $>20.000 \text{ mm}^3$ durante el primer mes del diagnóstico (riesgo aumentado de sangrado en el SNC). Una ventaja importante del empleo de la IgG EV como tratamiento inicial en Pediatría es la posibilidad de evitar la punción de MO al diagnóstico. No hubo diferencias significativas en la evolución a PTIC con relación al tipo de tratamiento.

Las características epidemiológicas de los pacientes con PTIC en relación con las otras formas clínicas de PTI son: mayor edad al diagnóstico, menor incidencia de antecedentes infecciosos, predominio femenino, mayor frecuencia de collagenopatías (LES) y recuentos plaquetarios más altos al diagnóstico.

Bibliografía

- Lusher JM, Iyer RK. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Thrombos Haemostas* 1977;3: 175-180.
- Lusher JM, Emami A, Ravindranath Y, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1984;6:149.
- McWilliams NB, Maurer HM. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Hematol* 1979; 7:87.
- Oski FA, Naiman JL. Effect of measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med* 1966;275:352.
- Lusher JM, Zuetzer WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1966;68:971.
- Baldini MG. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the ITP syndrome. *Med Clin North Am* 1972;56:47.
- Berchtold P, McMillan R, Tani P, et al. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:1600-1602.
- McMillan R, Tani P, Millard P, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987;70:1040-1045.
- Kuhne T. Intercontinental Childhood ITP study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:308.
- Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37(3):299-314.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
- Zuelzer WW, Lusher JM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: To treat or not to treat? *Am J Dis Child* 1997;131:360-362.
- Medeiros D. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:757-772.
- Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-253.
- Eden OB, Lilleyman J. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Childhood* 1992;67:1056-1058.
- Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985;2:4644-468.
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123(6):989-995.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-707.
- Carcao M, Zipursky A, Butchart S, et al. Short course oral prednisone therapy in children presenting with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 87(Suppl. 424):71-74.
- Bussel JB, Graciano JN, Kimberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenia purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991;77:1884-1893.
- Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al. A dose of 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 2000;112:1076-1078.
- Drelichman G, Freigeiro D, Basack NF, et al. Uso de inmunoglobulina G (IgG) endovenosa en la púrpura trombocitopénica autoinmune crónica infantil. *Rev Hosp Niños BAires* 1988;XXX(131):288-292.
- Bussel JB, Goldman A, Imbach P, et al. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gamma globulin. *J Pediatr* 1985; 106:886-890.
- Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35:36-51.
- Drelichman G, Freigeiro D, et al. Design of a protocol of induction and maintenance with intravenous IgG in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura in children: can splenectomy be avoided? *Blood* 1998; 92:83b.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993;42(RR-04).
- Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society: prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. *Pediatr Child Health* 1999;4:417-421.
- Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997;349:1531-1536.
- McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-314.
- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura. A report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-228.
- Kelton JG, McDonald JWD, Barr RM, et al. The reversible binding of vinblastine to platelets: implication for therapy. *Blood* 1981;57:431-436.
- Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al. Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1984;100:192-196.

33. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351-358.
34. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328(17):1226-1229.
35. Schultz KR, Strahlendorf C, Warrier I, et al. Cyclosporin A therapy of immune-mediated thrombocytopenia in children. *Blood* 1995;85:1406-1408.
36. Moskowitz IPG, Gaynon PS, Shahidi NT, et al. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:77-79.
37. Drellichman G. Hematología-Oncología. *Rev Hosp Niños BAires* 2003;45:205-214 [número especial].
38. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, MacArthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147(4):521-527.
39. Shadat, et al. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: Current concepts. *Pediatr Drugs* 2005;7:325-736.
40. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1109-40.
41. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;3:299-314.
42. Panepinto JA, Brousseau. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:691.