

AIEOP

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

**Comitato Strategico e di Studio (CSS) Difetti della coagulazione
Coordinatore: Prof. Domenico De Mattia**

**MANAGEMENT DELLA PORPORA
TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CRONICA
IN ETA' PEDIATRICA**

Coordinamento e metodologia

De Mattia Domenico¹, Del Vecchio Giovanni Carlo¹, De Santis Attilio²

¹Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

² Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale "Umberto I", ASL BA, Altamura

Documenti preliminari

	Estensori
Definizione e Diagnosi differenziale	Zecca M ³ , Russo G ⁴
Quando e come trattare	Russo G ⁴ , Del Vecchio GC ¹ , Giordano Paola ¹
Follow-up	Farruggia P ⁵
Supporto	Molinari AC ⁶
Attività fisica /sport e qualità di vita	Jankovic M ⁷ , Vimercati C ⁷
Vaccini e Farmaci	Notarangelo L ⁸ , Ciliberti A ⁹
Trattamenti sperimentali/off label	Ramenghi U ¹⁰ , Bisogno G ¹¹ , Nobili B ¹²

³ Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia

⁴ Centro di Riferimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università di Catania

⁵ Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo

⁶ Unità di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto "Giannina Gaslini", Genova

⁷ Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca

⁸ U.O. Oncoematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia

⁹ Sezione di Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo

¹⁰ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino

¹¹ Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova

¹² Dipartimento di Pediatria, Seconda Università degli Studi di Napoli

Consensus Conference – Bari, 22-23 Febbraio 2007

Acquaviva A (Siena), Amendola G (Nocera Inferiore), Binda S (Varese), Busetti C (Modena), Ciliberti A (San Giovanni Rotondo), Citterio M (Monza), De Mattia D (Bari), De Santis A (Bari), Del Principe D (Roma), Del Vecchio GC (Bari), Giordano P (Bari), Jankovic M (Monza), Ladogana S (S Giovanni Rotondo), Magro S (Catanzaro), Masera G (Monza), Menichelli A (Roma), Molinari C (Genova), Nardi M (Pisa), Nobili B (Napoli), Notarangelo L (Brescia), Parodi E (Torino), Pession A (Bologna), Ramenghi U (Torino), Russo G (Catania), Tucci F (Firenze), Vimercati C (Monza), Zecca M (Pavia),

INDICE

	Pagina
1. Come il documento è stato prodotto	4
2. Definizione	5
3. Diagnosi differenziale	6
4. Quando e come trattare	10
5. Supporto per interventi chirurgici	16
6. Supporto per quadri emorragici specifici	17
7. Attività fisica/sport, qualità di vita ed altri consigli	18
8. Vaccini e farmaci	19
9. Trattamenti sperimentali/off-label	21
10. Bibliografia	25
Appendice 1: Livelli di evidenza	

1. COME IL DOCUMENTO E' STATO PRODOTTO

1.1 Selezione dell'argomento

L'argomento "Management della Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) cronica in età pediatrica" è stato proposto al Comitato Strategico di Studio (CSS) Difetti della Coagulazione dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) con l'obiettivo di preparare un **documento fruibile sul sito AIEOP rivolto ai Medici, agli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione del bambino con PTI cronica e ai genitori/pazienti**, contenente informazioni utili e condivise.

Il CSS, dopo aver condiviso la rilevanza clinica del tema e la necessità di stilare un documento data la disparità di comportamento clinico tra i vari centri AIEOP, ha individuato una serie di punti da considerare.

1.2 Metodologia

Un gruppo di lavoro costituito da ematologi pediatri dei centri AIEOP individuati dal CSS ha preparato un documento preliminare basato sulle evidenze disponibili.

Tale documento è stato discusso e modificato durante una "Consensus Conference" svoltasi a Bari il 22 e 23 febbraio 2007.

Review della letteratura e valutazione del grado di evidenza

Fonti: Pubmed, Cochrane, EMBASE. Termini utilizzati nella ricerca: PTI, PTI cronica, diagnosi, terapia, bambini, adolescenti, età pediatrica.

Attribuzione grado di evidenza: il livello di evidenza è stato graduato da I a V con metodologia già utilizzata in precedenza per le Linee Guida sulla PTI acuta (1). Inoltre è stato annotato se lo studio riguardava soggetti in età pediatrica e/o adulti.

Consensus Conference

In via preliminare si è provveduto a selezionare singoli enunciati specificando per ognuno se vi era o meno disponibilità di evidenza. Su ogni enunciato si è raccolta l'opinione dei partecipanti alla consensus mediante specifica scheda di raccolta.

Su tale scheda l'opinione veniva quantificata mediante una scala da 1 a 9 analoga a quella utilizzata per la stesura delle Linee Guida della PTI acuta (1), dove 1 rappresentava forte disaccordo all'enunciato e 9 estremo accordo.

Si è poi calcolato uno "score" medio per ogni singolo enunciato. Il risultato tra 1 e 3 è stato considerato indicativo di non raccomandato, quello tra 3.01 e 6.99 come indicativo di non uniformemente raccomandato e quello tra 7 e 9 come raccomandato. Il livello di unanimità è stato valutato utilizzando il metodo già utilizzato in precedenza per le PTI acute (1) modificato nel seguente modo:

- livello A (accordo forte) in presenza di una varianza per singolo enunciato < varianza media;
- livello B (accordo moderato) in presenza di una varianza entro 2 DS della varianza media;
- livello C (disaccordo) in presenza di una varianza superiore a 2DS della varianza media.

Tutte le raccomandazioni sono state riportate in grassetto nel testo.

Il documento prodotto è da considerarsi uno strumento che potrà aiutare gli operatori sanitari nel prendere decisioni sulla gestione del bambino affetto da PTI cronica. Esso non va inteso come un insieme di regole inflessibili da seguire. La decisione finale riguardante la gestione sarà presa dal curante alla luce dei dati personali del paziente e degli strumenti diagnostici e terapeutici disponibili. La validità del documento è fissata a cinque anni, tuttavia qualora intervenissero nuove e rilevanti evidenze, entro tale periodo, il documento andrà modificato prima di tale scadenza.

2. DEFINIZIONE

La Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) è una malattia caratterizzata da una distruzione piastrinica immuno-mediata primitiva.

La malattia si presenta con una piastrinopenia isolata (Piastrine $< 150 \times 10^9/L$), in assenza di altre apparenti cause di piastrinopenia, quali infezione da HIV, patologie autoimmuni sistemiche, disordini mielo o linfoproliferativi, sindromi mielodisplastiche o altre neoplasie, assunzione di farmaci, forme allo-immuni, forme da consumo, o piastrinopenie congenite non allo-immuni (1).

La PTI in età pediatrica è, nella maggior parte dei casi, una malattia autolimitantesi.

La guarigione si verifica nell'80% circa dei soggetti entro i 6 mesi dalla diagnosi.

Il restante 20% di pazienti, in cui la piastrinopenia è ancora presente dopo 6 mesi dall'esordio, viene considerato affetto da PTI cronica (2-7).

Un'età alla diagnosi superiore ai 10 anni ed una conta piastrinica alla diagnosi superiore a $20 \times 10^9/L$ sono variabili che si associano ad un più elevato rischio di evoluzione in PTI cronica (2, 8).

Va tuttavia sottolineato che più del 50% dei pazienti con PTI cronica ottiene una remissione spontanea di malattia entro i primi 4 anni dalla diagnosi (9-11). Infatti è stato osservato come in tale periodo il 10-15% di casi per anno raggiunga una normalizzazione spontanea della conta piastrinica (9).

Il sesso, l'età alla diagnosi e la conta piastrinica alla diagnosi sembrano non avere alcun impatto prognostico sulla probabilità di guarigione spontanea in bambini affetti da PTI cronica (9).

Dal punto di vista clinico, in corso di cronicità, il paziente potrà manifestare un andamento di tipo ciclico, mostrarsi refrattario o dipendente dal trattamento farmacologico. Inoltre in altri casi è possibile che si manifesti nel tempo il carattere secondario della PTI (esempio LES, Immunodeficienze, etc.), pertanto sarà opportuno riconsiderare periodicamente (in relazione alla clinica o comunque almeno ogni 6-12 mesi) ipotesi eziologiche differenti anche se già considerate in precedenza.

Infine si definisce ricaduta, in un paziente precedentemente con PTI acuta o cronica, la ricomparsa della piastrinopenia dopo almeno 3 mesi di remissione in assenza di alcun trattamento. In un recente studio che ha arruolato un gruppo di 340 pazienti pediatrici, la sua incidenza è risultata pari al 4,1%, con un intervallo medio tra remissione e ricaduta pari a 33 mesi (range, 4-120 mesi) (12).

3. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In corso di cronicità occorrerà riconsiderare nella diagnosi differenziale le altre forme di piastrinopenia come all'esordio acuto (8,7 – A). In particolare andranno riconsiderate le forme su base genetica e, periodicamente, quelle secondarie ad altre patologie non chiaramente evidenti in precedenza. Informazioni aggiuntive potranno derivare dalla storia clinica e dalla valutazione della risposta ai trattamenti precedenti.

Si ritiene opportuno indicare che la diagnosi differenziale preveda il riferimento ad un centro di ematologia pediatrica.

3.1 I dati anamnestici e le caratteristiche cliniche che devono far sospettare una diagnosi di piastrinopenia genetica in un paziente che presenta piastrinopenia cronica sono (8,8 – A) (13-20):

- anamnesi familiare positiva per piastrinopenia;
- anamnesi familiare positiva per leucemia mieloide acuta;
- mancata risposta al trattamento di prima linea con steroidi e/o con Ig e.v.;
- piastrinopenia diagnosticata in epoca neonatale o nei primissimi mesi di vita;
- assenza di documentazione di normalità della conta piastrinica prima della diagnosi della piastrinopenia;
- riscontro occasionale di piastrinopenia moderata ($> 20 \times 10^9/L$);
- persistenza di piastrinopenia moderata, stabile per anni;
- manifestazioni emorragiche sproporzionate rispetto alla conta piastrinica;
- riscontro di manifestazioni non ematologiche quali:
 - a. malformazioni a carico dell'avambraccio o della mano
 - b. bassa statura
 - c. lesioni cutanee (eczema, chiazze ipercromiche)
 - d. ipoacusia
 - e. cataratta
 - f. alterazioni della funzionalità renale.

3.2 La rivalutazione dell'esame microscopico dello striscio di sangue periferico è indicata per i seguenti motivi (8,5 – A) (13-20):

- per valutare la presenza e la percentuale di piastrine eccessivamente piccole (sindrome di Wiskott-Aldrich o sindromi correlate) o eccessivamente grandi (es. sindrome di Bernard-Soulier);

- per effettuare una valutazione morfologica delle piastrine:
 - la presenza di aggregati piastrinici oltre ad una pseudo piastrinopenia misconosciuta può suggerire una sindrome da piastrine Montreal o una malattia di von Willebrand tipo IIb;
 - piastrine di colore pallido e con assenza di granuli possono suggerire una sindrome delle piastrine grigie;
- per ricercare anomalie a carico degli eritrociti:
 - una anisopoichilocitosi è presente nelle piastrinopenie X-linked determinate da mutazioni di GATA-1;
- per escludere anomalie dei polimorfonucleati neutrofili:
 - inclusioni citoplasmatiche di colore azzurro (Döhle-like bodies) sono spesso presenti nella malattia MYH9-correlata.

3.3 E' indicata l'esecuzione o la ripetizione dell'agoaspirato midollare in pazienti con piastrinopenia cronica nei seguenti casi (8,7 – A) (21):

- mancata esecuzione secondo quanto previsto dalle linee guida per PTI acuta e in particolare se non eseguito prima della terapia steroidea;
- mancato incremento significativo della conta piastrinica al trattamento di prima linea con Ig e.v.;
- comparsa o presenza di leucopenia, leucocitosi, o di alterazioni nella formula leucocitaria suggestive di malattia mielolinfoproliferativa;
- presenza di leucociti anormali o di precursori mieloidi all'esame microscopico dello striscio di sangue periferico;
- comparsa di anemia iporigenerativa;
- evidenza di macrocitosi non altrimenti spiegata;
- presenza allo striscio di sangue periferico di anisopoichilocitosi e/o di precursori eritroidi, suggestivi anche per mielodisplasia;
- comparsa di splenomegalia, epatomegalia o linfadenomegalia;
- piastrinopenia comparsa in epoca neonatale o nei primissimi mesi di vita;
- qualsiasi altro motivo che indichi una ridotta megacariocitopoiesi.

3.4 In caso si preveda di eseguire la splenectomia, l'agoaspirato midollare andrebbe effettuato/ripetuto se non eseguito di recente (entro 12 mesi) (7,3 – B)

3.5 In caso di anemia e/o leucopenia non altrimenti spiegate, associate alla piastrinopenia, si raccomanda l'esecuzione, in associazione all'agoaspirato midollare, di (8,9 – A) (21):

- agobiopsia ossea;
- analisi citogenetica su sangue midollare;
- valutazione della fragilità cromosomica dopo incubazione con agenti clastogenetici (diepossibutano o mitomicina-C).

I primi due accertamenti sono necessari per poter diagnosticare correttamente una eventuale sindrome mielodisplastica, variante citopenia refrattaria ipocellulare, o una ipoplasia midollare acquisita, e il terzo esame è indispensabile per diagnosticare un'anemia di Fanconi.

3.6 Inoltre per differenziare la PTI cronica da forme di piastrinopenia secondarie ad altra patologia immunologica (immunodeficienza / malattia autoimmune) gli accertamenti iniziali da eseguire sono (8,9 – A) (22-28):

- ricerca Anticorpi Anti Nucleo (ANA);
- determinazione delle IgG, IgA ed IgM sieriche;
- determinazione C3 e C4;
- test di Coombs diretto e indiretto;
- ricerca Lupus Anticoagulant;
- sottopopolazioni linfocitarie (inclusa tripla marcatura per CD3+ CD4- CD8- in caso di splenomegalia e/o linfadenomegalia, nel sospetto di una sindrome linfoproliferativa autoimmune, ALPS).

3.7 Tra gli esami infettivologici utili per l'inquadramento del paziente con piastrinopenia cronica, in aggiunta a quelli già previsti dalle Linee Guida per le forme acute va considerato lo screening dell'*Helicobacter Pylori* (8,8 – A) (29-45).

Per la sua diagnosi la ricerca dell'antigene fecale risulta essere la metodica da preferire, in quanto non invasiva, poco costosa, facile da effettuare e dotata di alta sensibilità e specificità, paragonabile all'Urea Breath Test (46-48). In caso di positività va considerato che il trattamento eradicante possa risolvere la piastrinopenia.

3.8 Altre indagini utili in caso di indicazione clinica sono (8,9 – A) (49-58):

- indagini per Sindrome di Bernard-Soulier;
- indagini per malattia di von Willebrand *tipo IIb*;
- ricerca della mutazione del gene WASP in caso di volume piastrinico medio ≤ 6 fL, nel sospetto di una piastrinopenia X-recessiva (XLT);
- ricerca di mutazione del gene c-MPL in caso di piastrinopenia comparsa in epoca neonatale o nei primissimi mesi di vita, con associata riduzione o assenza di megacariociti all'agoaspirato midollare o, preferibilmente, sulla biopsia ossea, nel sospetto di una trombocitopenia amegacariocitica congenita (CAMT).

3.9 Gli esami che al momento rivestono carattere di ricerca sono (8,6 – A) (59-68):

- valutazione del volume piastrinico medio mediante contaglobuli automatizzato e altri indici piastrinici;
- ricerca degli autoanticorpi diretti contro antigeni piastrinici;
- ricerca di anticorpi piastrine-associati;
- piastrine reticolate, trombopoietina (TPO), glicoproteine di membrana piastrinica (citofluorimetria).

4. QUANDO E COME TRATTARE

4.1 EVIDENZE DISPONIBILI

Trattamenti

Tutti i trattamenti di seguito riportati sono capaci di incrementare più rapidamente rispetto all'osservazione la conta piastrinica, e sono utili per trattare o prevenire le manifestazioni emorragiche. Tuttavia, tutti hanno effetti collaterali significativi e nessuno cura eziologicamente la PTI o ne aumenta la probabilità di guarigione (1-31).

Immunoglobuline a frammento Fc integro e.v. (Ig e.v.)

Sono pochissimi gli studi specifici sull'uso delle Ig e.v. in bambini con PTI cronica, ma la loro efficacia è stata dimostrata ampiamente nelle forme acute (32-34). Alcuni studi eseguiti nella PTI cronica confermano l'efficacia delle Ig e.v. nell'indurre una pronta risalita della conta piastrinica (35, 36), e l'utilizzo ogni 2-3 settimane appare in grado di ritardare o evitare la splenectomia (37). Ai fini del loro utilizzo occorrerà considerare anche i tempi necessari per l'infusione, gli effetti collaterali ed i costi.

Dose

Nei bambini con PTI acuta viene considerata adeguata una dose di 0,8 g/kg (23, 34, 38). Tale dose può essere utilizzata anche nella PTI cronica come avviene nell'adulto (39-41).

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono riportati con frequenza varia (5-70%); i più frequenti sono cefalea, lombalgie, brividi, febbre (42). Più raramente si verifica anafilassi, insufficienza renale acuta, meningite asettica, emolisi (43-45). Nei pazienti che presentino effetti collaterali si può proporre una profilassi con prednisone a 2 mg/kg/die per 4 giorni a partire dal giorno dell'infusione, che è in grado di far diminuire del 78% il rischio di complicazioni neurologiche (46). Un'analisi dei costi è riportata in bibliografia (47).

Immunoglobuline anti-D (Ig anti-D)

Sono diversi gli studi sull'uso delle Ig anti-D in bambini con PTI cronica; in generale circa il 70% dei pazienti Rh positivi e non splenectomizzati risponde alla somministrazione di Ig anti-D con risalita delle piastrine al di sopra di $20 \times 10^9/L$ entro 3 giorni (48-55). Il risultato ottenuto viene considerato capace di evitare la splenectomia nel 33-40% dei casi (49-50, 56-57).

Ai fini del loro utilizzo occorrerà considerare come per le Ig, i tempi necessari per l'infusione, gli effetti collaterali ed i costi (47).

Dose

La dose maggiormente utilizzata è 25-50 µg/kg, generalmente in unica somministrazione con dosi di mantenimento ogni 4-6 settimane o secondo le necessità (48-50, 53, 55, 58). Dosi più elevate sono state messe in relazione a maggiore efficacia (54), ma non a maggiore rischio di emolisi (49, 54, 55).

Uno studio effettuato su adulti ha dimostrato la superiorità della dose di 75 µg/kg rispetto a quella di 50 µg/kg in termini di rapidità, entità e durata dell'incremento del numero di piastrine (59). Lo stesso studio riporta ottimi risultati con la dose di 75 µg/kg anche in 9 bambini alla diagnosi. Uno studio su bambini con PTI acuta ha dimostrato che la dose di 75 µg/kg è più efficace di quella di 50 µg/kg, ed ugualmente efficace rispetto alle Ig e.v. a 0.8/kg, con effetti collaterali accettabili (60).

Vie di somministrazione

La via più utilizzata è quella endovenosa. Le alternative proposte sono l'uso di eritrociti pre-trattati con Ig anti-D in vitro, con il vantaggio di ridurre ulteriormente la dose e quindi i costi (61, 62) oppure la somministrazione per via intramuscolare e sottocutanea, senza problemi (58, 63-66).

Effetti collaterali

Per gli effetti collaterali si rinvia ad una esaustiva review (67). L'effetto indesiderato più frequente è l'emolisi con diminuzione dell'emoglobina circolante tra 0,5 e 2 gr nella maggior parte dei pazienti (49, 50, 52, 55, 58). Nausea, cefalea, febbre, brividi e vomito sono stati riportati nel 3-15% dei pazienti (48, 54, 55, 58, 62). Qualche caso di insufficienza renale, emoglobinemia ed emoglobinuria nel 0.1-1.5%, coagulazione intravascolare disseminata, encefalopatia in 1 caso (68-71).

Steroidi

La terapia steroidea, sebbene sia uno dei capisaldi nella PTI acuta, è gravata di effetti collaterali a breve e a lungo termine troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti per poter essere indicata come terapia di mantenimento continuativa nella PTI cronica (23).

Vengono utilizzati gli schemi di trattamento solitamente indicati nelle forme acute, con dosaggi moderati o elevati per pochi giorni, come 1-4 mg/kg/die di prednisone per 4-7 giorni o 15-30 mg/kg di metilprednisolone e.v. x 3 giorni (10,17), la cui eventuale ripetizione comporta comunque i medesimi effetti collaterali. Nella terapia d'urgenza il metilprednisolone si dimostra efficace quanto le Ig e.v. (31).

Sono state inoltre proposte le seguenti formulazioni, dosaggi e modalità alternative alla classica terapia con prednisone per os con lo scopo di limitare gli effetti collaterali, ma soprattutto nel tentativo di ottenere una remissione a lungo termine della piastrinopenia:

- il desametasone ad alte dosi per os (HD DXM), fino a 6 cicli di 0.6 mg/kg x 4 giorni ogni 28 giorni, si è rivelato efficace nell'indurre una remissione totale o parziale a lungo termine (19-23), anche se sono riportati risultati transitori (24, 25) o francamente deludenti (26, 27). Gli effetti collaterali a breve e a lungo termine sono troppo frequenti e qualitativamente e quantitativamente rilevanti per poter giustificare una indicazione come terapia di mantenimento (23);
- il metilprednisolone ad alte dosi per os, alla dose di 30 mg/kg x 3 giorni e 20 mg/kg x 4 giorni, ripetuta ogni mese, per un massimo di 6 cicli ha dimostrato efficacia in alcuni studi (28, 29, 31), di cui uno solo su pazienti pediatriche, e con effetti collaterali moderati (28, 30). Tuttavia non ci sono sufficienti evidenze per essere raccomandato.

Splenectomia

La splenectomia è una procedura efficace e frequentemente eseguita anche nelle prime fasi della malattia in pazienti adulti con PTI refrattaria al trattamento convenzionale (72).

Sono pochi i dati presenti in letteratura riguardo questa opzione terapeutica in pazienti pediatriche affette da PTI cronica. Indicazioni e "timing" risultano poco standardizzati.

Secondo le linee guida Britanniche la splenectomia andrebbe eseguita in pazienti pediatriche con piastrinopenia cronica e sintomatica non prima di 12-24 mesi dall'esordio e con importante compromissione della qualità di vita (8).

Secondo le linee guida Americane andrebbe eseguita in presenza di una piastrinopenia cronica da oltre 12 mesi, sintomatica, con conta piastrinica $<10 \times 10^9/L$, in cui il trattamento standard è risultato non efficace e in assenza di controindicazioni all'intervento chirurgico (9).

L'efficacia è riportata con una percentuale variabile tra il 70% e l'89,2% in un limitato numero di lavori retrospettivi con differenti definizioni di risposta e variabile follow up (73-82).

Fattori predittivi di risposta

La pregressa risposta al trattamento con Ig e.v. è stata da alcuni autori identificata quale fattore predittivo di risposta alla splenectomia (77, 83, 84, 85), ma il dato non è stato confermato da altri lavori (86, 87, 88, 89, 90). L'ultimo studio collaborativo AIEOP ha dimostrato che la buona risposta (piastrine $>150 \times 10^9/L$) a trattamenti precedenti (Ig e.v. e

prednisone) è altamente predittiva di risposta positiva alla splenectomia e che la mancata risposta ai trattamenti precedenti non è predittiva di mancata risposta alla splenectomia (73). Il picco del numero di piastrine 7 giorni post-splenectomia è predittivo di una risposta favorevole alla splenectomia nell'adulto (91).

I casi di non risposta o recidiva post-splenectomia possono mostrare risposta in una elevata percentuale (50%) con ulteriori terapie mediche, cioè la splenectomia spesso converte pazienti refrattari in responders.

Rischio di sepsi post-splenectomia

L'incidenza di batteriemia/sepsi è di 0,2-0,4% episodi per 100 soggetti per anno di esposizione (92, 93). Il 30% degli episodi si verifica nel primo anno post-splenectomia, il 50% nei primi 2 anni. Il rischio di infezione è comunque presente per tutta la vita. La mortalità, di circa 0,08 episodi per 100 soggetti per anno di esposizione, è comunque maggiore nei bambini rispetto agli adulti (80, 94).

4.2 RACCOMANDAZIONI

La gran parte dei bambini con PTI cronica non richiede trattamenti, soprattutto se con sintomatologia minima o assente. Nelle decisioni terapeutiche occorre privilegiare la condizione clinica del soggetto piuttosto che la conta piastrinica.

La decisione se e quando trattare un paziente con PTI cronica deve tener conto di vari fattori oltre la conta piastrinica, e cioè: espressività clinica, entità delle manifestazioni emorragiche, eventuali co-morbidità, età e stile di vita (la necessità quindi di essere protetto da traumi), livello socio-culturale della famiglia (8,9 – A).

In generale il trattamento dovrebbe basarsi su tre criteri:

- l'efficacia clinica;
- effetti collaterali che non superino i rischi della patologia;
- consentire una buona qualità di vita.

Scenari terapeutici (8,7 – A) (Tabella 1)

- Terapia d'urgenza o sintomatica, da attuare occasionalmente, come nella PTI acuta, dando tuttavia una valenza diversa alla conta piastrinica in relazione alla storia clinica del paziente.
- Terapia di mantenimento, che prevede l'osservazione o il ricorso a farmaci quando un paziente non riesce ad ottenere un controllo soddisfacente della sintomatologia. In tale ambito rientrano i trattamenti finalizzati ad evitare o differire la splenectomia.
- Terapia con intento di remissione definitiva.

Nella scelta della strategia terapeutica "personalizzata" bisogna considerare assieme al paziente/genitori i vantaggi e gli svantaggi di ciascuna opzione in relazione alla storia clinica e a precedenti risposte terapeutiche.

Terapia d'urgenza o sintomatica (8, 6 – A)

- Immunoglobuline e.v. (Ig e.v.) (32-46). La dose raccomandata è di 0,8 g /kg e.v. (34).
- In alternativa, senza priorità, Metilprednisolone alla dose di 15-30 mg/kg/die e.v. (max 1 gr.) per 3 giorni (31).

La scelta tra le due opzioni dipenderà soprattutto dalla storia clinica del paziente, da precedenti risposte, effetti collaterali manifestati e dalla qualità di vita.

Come per le gravi forme acute, in casi selezionati è possibile combinare i trattamenti ed aggiungervi la trasfusione piastrinica.

- Terapia di seconda scelta è invece l'uso delle immunoglobuline anti-D e.v., alla dose di 50 µg/kg per i pazienti di gruppo sanguigno Rh positivo e non splenectomizzati.

Terapia di mantenimento (8,1 – A)

- Osservazione/Consigli (vedi paragrafi 5-8).
- Ig Anti-D e.v. (47-71). La dose raccomandata è di 50 µg/kg (60).
- Come seconda scelta Ig e.v.

La terapia steroidea andrebbe considerata solamente per brevi cicli (6,3 – C).

Il desametasone ad alte dosi per os per 6 mesi con lo scopo di ottenere una remissione stabile non è uniformemente consigliato (4,8 – B).

Terapia con intento di remissione definitiva (8,0 – B)

Splenectomia (72-92)

I soggetti candidati alla splenectomia devono essere vaccinati contro i germi capsulati e ricevere opportune indicazioni per la gestione delle infezioni post-splenectomia e loro eventuale prevenzione (94-99).

Indicazioni alla splenectomia nella PTI cronica (73-76): età > 5-6 anni, preferibilmente in soggetti cronici da almeno 4 anni, sintomatici o con qualità di vita scadente, in cui la terapia medica fallisce, crea dipendenza o causa eccessiva tossicità (8,9 – A).

La risposta alla terapia con Ig e.v. ha un valore predittivo in caso di risposta positiva, mentre non ha nessun valore predittivo in caso di mancata risposta (8,7 – A).

Nella sezione 9 (trattamenti sperimentali/off label) sono riportati altri farmaci segnalati come in grado di indurre remissione definitiva.

5. SUPPORTO PER INTERVENTI CHIRURGICI

La maggior parte dei bambini con PTI cronica ha meno manifestazioni emorragiche rispetto a quelli con forma acuta anche in presenza di conta piastrinica molto bassa ($<20 \times 10^9/L$) (1-3). Pertanto le strategie terapeutiche in caso di preparazione a manovre invasive dovrebbero mirare a raggiungere una conta piastrinica emostaticamente efficace piuttosto che numericamente normale (4), e dovrebbero tener conto del fatto che la PTI cronica non è assimilabile ad altre condizioni di piastrinopenia. In queste ultime si ritiene che un numero di piastrine pari a $50 \times 10^9/L$ sia sufficiente per affrontare un intervento chirurgico ad eccezione di quelli di neurochirurgia e di chirurgia ad alto rischio (5).

Nella PTI cronica in presenza di soggetti asintomatici candidati a interventi a basso rischio emorragico non è richiesto in genere alcun trattamento se la conta piastrinica è almeno $20-30 \times 10^9/L$ (8,4 – A).

Soggetti candidati a interventi ad alto rischio emorragico non richiedono in genere trattamento se la conta piastrinica è almeno $50 \times 10^9/L$ (8,7 – A).

Soggetti candidati a interventi a basso rischio emorragico con conta piastrinica inferiore a $20-30 \times 10^9/L$ o candidati a interventi ad alto rischio emorragico con conta inferiore a $50 \times 10^9/L$ o con emorragia grave in atto devono essere trattati con Ig e.v, e/o Ig Anti-D e.v., e/o metilprednisolone e.v., eventualmente combinati tra loro allo scopo di incrementare anche transitoriamente la conta piastrinica (1-5) (8,9 – A).

La scelta del farmaco di cui al punto precedente deve basarsi sulla risposta a precedenti trattamenti, e in assenza di tale dato privilegiare le Ig e.v. per la maggior probabilità di una risposta rapida (8,9 – A).

In caso di sanguinamento grave non controllato o in caso di mancata risposta nelle condizioni di cui al punto 2 e 3 utilizzare le trasfusioni di concentrati piastrinici (8,3 – A); eventualmente associate a fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) (vedi sezione farmaci sperimentali) alla dose di $35-90 \mu g/kg$ ripetibile dopo 2 ore (massimo due dosi) (6-8) (7,6 – B).

La splenectomia d'urgenza non è unanimamente consigliata quale strumento valido per il trattamento dell'emergenza emorragica (1, 9-11) **(6,9 – B)**.

6. SUPPORTO PER QUADRI EMORRAGICI SPECIFICI

Metrorragia

In caso di metrorragia è indicato l'uso di antifibrinolitici (12) **(7,2 – B)**.

In caso di conseguente anemizzazione grave (> 2 grammi di emoglobina) è indicata la terapia estroprogestinica (13) **(8,5 – A)**.

Epistassi

Le epistassi sono comuni in età pediatrica (14,15), e la piastrinopenia può favorirle anche in assenza di grave danno anatomico. **In caso di epistassi le manovre di base raccomandate sono la compressione, e in caso di fallimento della compressione dopo 10-15 minuti il tamponamento; non è indicata la cauterizzazione (15) (8,7 – A)**.

La compressione manuale va eseguita con indice e pollice sull'ala del naso e il setto anteriore x 10-15 minuti (in pratica oltre i limiti del tempo di emorragia) (15).

7. ATTIVITÀ FISICA/SPORT, QUALITÀ DI VITA ED ALTRI CONSIGLI

Le raccomandazioni circa le attività quotidiane e sportive consentite nei pazienti pediatrici affetti da PTI cronica trovano una base soprattutto nel “buon senso” e nell’esperienza del singolo clinico. Una PTI cronica, come tutte le malattie ad andamento persistente nel tempo, è in grado di compromettere seriamente la qualità di vita del bambino/ragazzo e dalla famiglia, se non viene compresa ed accettata adeguatamente. Occorre pertanto promuovere una aperta comunicazione di diagnosi e del progetto di cura, alla famiglia e al bambino/ragazzo, pur nel rispetto della sua età e delle sue capacità di comprensione (in genere sopra i 5-6 anni). Per raggiungere questo obiettivo va enfatizzata la necessità di **limitare il più possibile i controlli del conteggio piastrinico (8,3 – A)**, in quanto il numero altamente oscillante per la breve emivita delle piastrine, crea inevitabile stress con conseguente difficoltà di comprenderne il significato. L’obiettività clinica deve essere la vera “spia” a cui fare riferimento. La PTI cronica infatti prevede la dismissione in circolo di piastrine con un volume aumentato, e conseguente migliore funzionalità che consente al soggetto piastrinopenico l’esecuzione di un’attività quotidiana pressoché nella norma sia come frequenza a scuola che come attività di gioco e/o sportiva. Solo così può essere consentito alla famiglia di vivere la patologia con minor angoscia e al bambino/ragazzo di avere minime limitazioni attitudinali (16, 17).

Lo sport rappresenta una componente importante del divertimento e della qualità di vita del bambino. E’ pertanto fondamentale che il bambino affetto da PTI cronica possa proseguire o iniziare a praticare attività sportiva. La PTI cronica dovrebbe condizionare il meno possibile la “quotidianità” (o la “normalità”) del bambino e della sua famiglia.

Gli sport devono essere autorizzati in rapporto al loro rischio traumatico (8 – B):

- mai autorizzati, alto rischio traumatico: lotta, boxe, arti marziali, rugby, tuffi, etc;
- consentiti, basso rischio di trauma: nuoto, golf, jogging, tennis, bicicletta (con caschetto) etc;
- talora consentiti, in base ad una valutazione attenta del singolo caso che tenga conto del controllo della diatesi emorragica e delle condizioni psicofisiche del soggetto (calcio, sci, ginnastica, equitazione, basket, etc).

Per i bambini in età prescolare non è controindicata la frequentazione della scuola materna e/o asili nido. Si raccomanda di prestare attenzione a possibili rischi di traumatismo cranico in ambito domestico (scale interne, letti a castello...) (8,3 – A).

Inoltre, in relazione alle risorse localmente disponibili, è auspicabile che vengano fornite indicazioni pratiche, preferibilmente scritte, con indicazione di chi contattare (Medico di

Famiglia e/o Medico del Centro di cura, Medico del Pronto Soccorso) in caso di necessità (es. manifestazioni emorragiche, traumi con particolare riguardo a quelli cranici e ai sintomi neurologici ad essi riconducibili, ecc). Infine, ogni soggetto splenectomizzato dovrebbe ricevere informazioni, preferibilmente scritte, su come gestire il rischio infettivo.

8. VACCINI e FARMACI

VACCINI

La comparsa di reazioni avverse sistemiche in seguito a vaccinazioni è un evento raro, meno di 0,2/1.000.000 di dosi (1). La comparsa di PTI secondaria a vaccinazione è riportata fin dagli anni 80' (2); essa è stata segnalata occasionalmente in seguito all'uso di vaccini contro l'epatite A e B, l'influenza, la varicella e DTP ma l'associazione più stringente rimane quella con il vaccino Morbillo-Rosolia-Parotite (MMR) (1,3,4,5); in tal caso l'evento si verifica generalmente entro 6 settimane dalla vaccinazione (4,5) ed ha una frequenza stimata di 1 su 22.000-25.000 dosi vaccinali, a fronte di un evento PTI successivo ad infezione naturale che è frequente in seguito a morbillo (1/6.000), in seguito a rosolia (1/3.000), mentre è raro in seguito a parotite (4,5). L'incidenza della PTI sul totale delle pratiche vaccinali è pari a 0,18/milione di dosi (1). Pertanto, il rapporto rischio/beneficio risulta a favore della vaccinazione, tenuto conto delle possibili sequele delle malattie naturali, del decorso benigno della PTI in età pediatrica e del fatto che la piastrinopenia non è inclusa nelle controindicazioni o nelle precauzioni generali, ma è citata solo tra le precauzioni in caso di vaccinazione MMR di soggetti con storia di piastrinopenia (6).

Una storia personale di pregressa PTI non controindica l'esecuzione di vaccinazioni e in particolare della vaccinazione MMR (8,8 – A).

Esistono delle segnalazioni circa la possibile ricorrenza di PTI post vaccinazione MMR dopo riesposizione al vaccino stesso (7) tuttavia altre segnalazioni indicano che la riesposizione al vaccino non ha comportato alcuna ripresa della PTI (5, 8). L' American Committee of Immunization Practices suggerisce la valutazione del titolo anticorpale prima di effettuare il richiamo in quei pazienti che hanno presentato una trombocitopenia entro le 6 settimane dalla somministrazione della prima dose; in caso di titolo negativo è raccomandata l'esecuzione di una seconda dose (9).

Riguardo eventuali modifiche del calendario vaccinale nei soggetti con PTI cronica non si è raggiunto consenso (5,7 – C).

Qualora i bambini affetti da PTI siano in trattamento con farmaci che influenzano il loro stato immunologico, occorrerà considerare la possibilità che ciò rientri tra le precauzioni/controindicazioni temporanee alle vaccinazioni.

VACCINI E SPLENECTOMIA

Sulla necessità di effettuare, in previsione della splenectomia, una immunizzazione attiva contro germi capsulati esistono già specifiche raccomandazioni (10, 11, 12).

I pazienti candidati alla splenectomia dovranno essere sottoposti, almeno 2 settimane prima dell'intervento, ad appropriate vaccinazioni contro i germi capsulati Meningococco, Pneumococco, Haemophilus. La somministrazione di questi vaccini può essere effettuata nella stessa seduta vaccinale (8,6 – A).

I bambini già vaccinati con il vaccino antipneumococcico coniugato andrebbero rivaccinati con il vaccino polisaccaridico al solo scopo di ampliare lo spettro anticorpale. I pazienti già vaccinati con il vaccino polisaccaridico andrebbero rivaccinati con il vaccino coniugato, che è grado di produrre una risposta immune T dipendente quindi più duratura (13) (8,3 – A).

Nei pazienti adolescenti mai vaccinati si consiglia di effettuare vaccini polisaccaridici prima della splenectomia e successivamente quelli coniugati a distanza di 6 mesi (8,5 – A).

I pazienti candidati alla splenectomia devono essere vaccinati contro il Meningococco utilizzando il vaccino coniugato (8,5 – A).

FARMACI

L'uso del paracetamolo è consentito a pazienti con bassa conta piastrinica. I salicilati devono essere evitati, i FANS e gli antistaminici non sono raccomandabili (14) (8,3 – A).

9. TRATTAMENTI SPERIMENTALI/OFF-LABEL

RITUXIMAB

Il Rituximab (Mabthera) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano e murino che legando l'antigene CD20 sui linfociti B, attiva le funzioni effettrici del sistema immunitario, al fine di provocarne la lisi cellulare con possibili meccanismi di citotossicità complemento dipendente e anticorpo dipendente. E' stato inoltre ipotizzato un effetto di induzione dell'apoptosi in linfociti B esposti all'azione del farmaco (1).

Recentemente è stato utilizzato anche in soggetti adulti e pediatrici affetti da PTI refrattaria al trattamento convenzionale. La risposta complessiva è risultata variabile, dal 31% al 78% dei pazienti (1-9).

Il Rituximab è da considerarsi un trattamento finalizzato a indurre remissione nelle forme sintomatiche (grave diatesi emorragica tale da compromettere la qualità di vita) e refrattarie al trattamento convenzionale oppure dipendenti o non tolleranti il trattamento di mantenimento (8,2 – A).

Il trattamento con Rituximab deve essere preso in considerazione prima della splenectomia al fine di evitarla. In caso di insuccesso, la splenectomia andrebbe differita dopo la ricostituzione immunologica (8,5 – A).

Una pregressa splenectomia non controindica l'effettuazione della terapia con Rituximab (8,0 – B).

FARMACI STIMOLANTI LA TROMBOCITOPOIESI

Negli anni 1994-1995 è stata caratterizzata la **trombopoietina** (TPO, ligando del recettore cMPL), la cui somministrazione stimola in vivo la produzione di piastrine.

Tuttavia la trombopoietina ricombinante, soprattutto nella forma peghilata, ha causato la produzione di anticorpi anti-trombopoietina e determinato una trombocitopenia secondaria in alcuni pazienti trattati. Sono stati pertanto ricercati peptidi di dimensioni molto minori, in grado di interagire col recettore per la trombopoietina e attivare la trasmissione del segnale senza determinare la produzione di anticorpi. Due molecole hanno attualmente superato i trials di Fase 1 e Fase 2:

1. L'AMG 531, prodotto dalla Amgen
2. L' Eltrombopag (Promacta) prodotto dalla GSK.

Per entrambi sono in corso studi di Fase 3 nella PTI (10-12).

Un terzo peptide, l'AKR 501 (prodotto dalla AkaRx) ha appena completato gli studi di Fase 1. Attualmente è troppo presto per pensare ad un loro impiego clinico in pediatria.

MICOFENOLATO

E' un inibitore della inosina monofosfato deidrogenasi, con conseguente inibizione della proliferazione dei linfociti T e B. Solo tre pazienti con PTI cronica in età pediatrica (0-18 anni) risultano trattati in letteratura. Due dei tre pazienti hanno risposto al trattamento, ma uno dei due è ricaduto e per l'altro non vi sono dati sulla qualità e la durata della risposta. Il livello di evidenza è di tipo V (13-20).

DAPSONE

Farmaco raccomandato nella terapia della lebbra nei bambini ed usato nella profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* nei bambini HIV infetti. Il meccanismo d'azione non è chiaro, potrebbe bloccare il sistema reticoloendoteliale attraverso una eccessiva distruzione dei globuli rossi. La letteratura (dal 1991 al 2000) riporta una risposta al dapsona nel 55% in pazienti adulti con PTI cronica. Sembrerebbe più efficace in PTI di lunga durata (21-35).

Il micofenolato e il dapsona potrebbero essere classificati come "candidati a sperimentazione per i casi refrattari". Non vi sono attuali indicazioni all'impiego in pediatria.

DANAZOLO

Utilizzato negli adulti (nelle femmine dopo i 50 anni), ha determinato incremento anche se transitorio, delle piastrine nella maggior parte dei soggetti trattati; segnalazioni di incremento stabile delle piastrine in pazienti trattati per oltre 2 anni (36). E' stato impiegato anche in pediatria (37).

Il rischio degli effetti collaterali (fenomeni di virilizzazione, incremento di peso...) suggerisce di evitarne l'impiego in età pediatrica (38).

AZATIOPRINA

E' un farmaco che ha dato remissioni prolungate in una elevata percentuale di soggetti trattati. Riportati un 40% di risposte, 20% persistenti dopo la sospensione (39).

Alcuni autori ne suggeriscono l'impiego per i pazienti pediatrici refrattari (40). Può essere un tentativo nei pazienti refrattari alle terapie convenzionali, o nei soggetti che necessitano di terapia steroidea con rilevanti effetti collaterali. Si ricorda che non esistono dati in pediatria.

ALCALOIDI DELLA VINCA e CICLOFOSFAMIDE

Anche in età pediatrica sono state impiegate la vincristina, la vinblastina e la ciclofosfamide (41-43). La percentuale di risposta è più che soddisfacente (oltre 50% dei casi), ma si tratta di remissioni per lo più transitorie.

Il potenziale rischio oncogeno non ne suggerisce l'impiego in pediatria.

FATTORE VIIa RICOMBINANTE

Vi sono segnalazioni sporadiche relative all'impiego del fattore VII attivato per arrestare o prevenire le emorragie in soggetti con PTI refrattaria. Mancano dati sulla reale efficacia ed inoltre il costo è elevato (44-45).

CICLOSPORINA

Immunosoppressore di cui esistono poche segnalazioni in letteratura relativamente al suo impiego nella PTI cronica in età pediatrica (46-49).

In attesa di nuovi dati è da considerarsi come un candidato per sperimentazioni in casi refrattari.

Tabella 1: Strategie terapeutiche e presidi disponibili nella PTI cronica*

Strategia terapeutica	Presidi	Note
A Urgenza° (8,6 – A)	Ig e.v. 0,8 g/Kg	Risalita conta piastrinica in più dell'80 % dei casi
	Metilprednisolone e.v. 15-30 mg/Kg	Sostanzialmente paragonabile ad Ig
	anti D e.v. 50 µg/kg	Risalita conta piastrinica nell'70 % dei casi
B Mantenimento (8,1 – A)	Osservazione/consigli	
	Anti-D ogni 3-5 settimane	
	Ig ogni 3-4 settimane	
C Induzione di remissione (8,0 – B)	Splenectomia	Remissione 70-90%

* Per una corretta interpretazione della tabella riferirsi al testo

° In casi particolarmente selezionati considerare trasfusione piastrinica e altri trattamenti

BIBLIOGRAFIA

SEZIONE 1, 2 e 3. Metodologia, definizione e diagnosi differenziale.

- 1) De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, Menichelli A, Mori P, Zecca M, Pession A. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2000 Apr;85(4):420-4.
- 2) Imbach P. Immune thrombocytopenia. In Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. *Pediatric Hematology*, 2nd ed, Churchill Livingstone. 1999:437.
- 3) 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 Nov;137(5):629-32.
- 4) Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001 Dec 22-29;358(9299):2122-5.
- 5) Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, Wesenberg F, Henter JI; NOPHO ITP Working Group. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr*. 2003 Sep;143(3):302-7.
- 6) Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P, Intercontinental Childhood ITP Study Group ; Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):605-8.
- 7) Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Children Hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004 Oct;43(8):691-702.
- 8) Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):253-8.
- 9) Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 Nov;26(11):724-6.
- 10) Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch Dis Child* 1995 Feb;72(2):125-8.
- 11) Aronis S, Platokouki H, Mitsika A et al. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better? *Pediatr Hematol Oncol*. 1994 Sep-Oct;11(5):487-98.
- 12) Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Sandoval C. Recurrent immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Dec;23(8):677-82.
- 13) Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, Debray D, Gabolde M, Yvart J, Dreyfus M. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Jul;25(7):548-52
- 14) Noris P, Pecci A, Di Bari F, Di Stazio MT, Di Pumpo M, Ceresa IF, Arezzi N, Ambaglio C, Savoia A, Balduini CL. Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1219-25.
- 15) Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, Gresele P, Iolascon A, Pulcinelli FM, Savoia A; Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*. 2003 May;88(5):582-92.
- 16) Ho CY, Otterud B, Legare RD, Varvil T, Saxena R, DeHart DB, Kohler SE, Aster JC, Dowton SB, Li FP, Leppert M, Gilliland DG. Linkage of a familial platelet disorder with a propensity to develop myeloid malignancies to human chromosome 21q22.1-22.2. *Blood* 1996 Jun 15;87(12):5218-24.
- 17) Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, Hutchings S, Tan X, Kufirin D, Ratajczak J, Resende IC, Haworth C, Hock R, Loh M, Felix C, Roy DC, Busque L, Kurnit D, Willman C, Gewirtz AM, Speck NA, Bushweller JH, Li FP, Gardiner K, Poncz M, Maris JM, Gilliland DG. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leucemia. *Nat Genet* 1999 Oct;23(2):166-75.
- 18) Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004 Jan 15;103(2):390-8.
- 19) Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and Acquired Thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004; 390-406.
- 20) Thompson AA, Woodruff K, Feig SA, Nguyen LT, Schanen NC. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: a new familial syndrome. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(4):866-70.
- 21) AIEOP EWOG-MDS 2006. Prospective non-randomized multi-center study for epidemiology and characterization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) in childhood. www.aieop.org/stdoc/prot/mds_ewog_protocollo.dpf.pdf
- 22) Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Mizutani H, Tomiyama Y, Kanayama Y, Matsuzawa Y. High-titer antinuclear antibodies, anti SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1994 Feb;71(2):184-7.

- 23) Zimmerman Sa, Ware Re. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 Jul-Aug;19(4):297-303.
- 24) Hazzan R, Mukamel M, Yacovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Oct 15;47(5 Suppl):657-9.
- 25) Eliakim R, Heyman S, Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis: occurrence with thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1982 May;142(5):1037.
- 26) Mulder CJ, Pena AS, Jansen J, Oosterhuis JA. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med.* 1983 Apr;143(4):842.
- 27) Stenhammar L, Ljunggren CG. Thrombocytopenic purpura and coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1988 Sep;77(5):764-6.
- 28) Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004; 111(4):211-4.
- 29) Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003 Oct;92(10):1153-7.
- 30) Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, Yoshikawa N. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2005 Jun;47(3):292-5.
- 31) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura – a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1265-70.
- 32) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S, Shimomura T, Fujimoto TT, Oyashiki K, Ikeda Y. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005 Feb;81(2):162-8.
- 33) Jaing TH, Tsay PK, Hung IJ, Chiu CH, Yang CP, Huang IA. The role of *Helicobacter pylori* infection in children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Aug;47(2):215-7.
- 34) Asahi A, Kuwana M, H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. 2006 Oct;91(10):1436-7.
- 35) Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko V, Cvejic T, Bulat V, Bakrac M, Colovic M, Obradovic V, Atkinson HD. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2006 Jun;17(4):227-30.
- 36) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.. *Am J Med.* 2005 Apr;118(4):414-9.
- 37) Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N, Kato N, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol.* 2003 Feb;77(2):188-91.
- 38) Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, Higuchi K, Arakawa T. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2003 Jan;82(1):30-2.
- 39) Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, Zanetti F, Pizzolo G. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2002 Nov;87(11):1177-9.
- 40) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2002 Aug;118(2):584-8.
- 41) Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 Feb 1;97(3):812-4.
- 42) Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):142-50.
- 43) Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006 Mar;17(2):71-7.
- 44) Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1660.
- 45) Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Oct-Nov;21(7):593-6.
- 46) Dondi E, Rapa A, Boldorini R, Fonio P, Zanetta S, Oderda G. High accuracy of noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection in very young children. *J Pediatr.* 2006 Dec;149(6):817-21.

- 47) Hino B, Eliakim R, Levine A, Sprecher H, Berkowitz D, Hartman C, Eshach-Adiv O, Shamir R. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Nov;39(5):519-23.
- 48) Paimela HM, Oksala NK, Kaariainen IP, Carlson PJ, Kostiala AA, Sipponen PI. Faecal antigen tests in the confirmation of the effect of *Helicobacter* eradication therapy. *Ann Med.* 2006;38(5):352-6.
- 49) Canales ML, Mauer AM. Sex-linked hereditary thrombocytopenia as a variant of Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med.* 1967 Oct 26;277(17):899-901.
- 50) Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnoli D, Strina D, Patrosso MC, Ramenghi U, Sacco MG, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995 Apr;9(4):414-7.
- 51) Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, D'Aria C, Gandellini F, Ravelli C, Locatelli MG, Nelson DL, Ochs HD, Notarangelo LD. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2002 Mar 15;99(6):2268-9.
- 52) Inoue H, Kurosawa H, Nonoyama S, Imai K, Kumazaki H, Matsunaga T, Sato Y, Sugita K, Eguchi M. X-linked thrombocytopenia in a girl. *Br J Haematol* 2002 Sep;118(4):1163-5.
- 53) Sindrome di Wiskott-Aldrich e Piastrinopenia X-recessiva. Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia. CSS-AIEOP Immunodeficienze Primitive. www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_was_2004.doc
- 54) van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, Peters M, Faulkner LB, de Haas M, von dem Borne AE. Mutation in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000 Aug;110(2):441-8.
- 55) Ihara K, Ishii E, Eguchi M, Takada H, Suminoe A, Good RA, Hara T. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 16;96(6):3132-6.
- 56) Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, Krukemeier S, Eilers M, Strauss G, Welte K. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001 Jan 1;97(1):139-46.
- 57) Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. MPL mutations in 23 patients suffering from congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: the type of mutation predicts the course of the disease. *Hum Mutat.* 2006 Mar;27(3):296.
- 58) Pemberton LC, Levett D, Skinner R, Hall AG, Hanley JP. Novel mutations in a child with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006 Dec;135(5):742-3.
- 59) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation with, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005 Mar;128(5):698-702.
- 60) Gohda F, Uchiumi H, Handa H, Matsushima T, Tsukamoto N, Morita K, Amagai H, Murakami M, Murakami H, Nojima Y, Karasawa M. Identification of inherited macrothrombocytopenias based on mean platelet volume among patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2007;119(6):741-6.
- 61) Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, Ikeda Y. Preliminary laboratory-based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):1936-43.
- 62) Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, Ikeda Y. Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):1026-33.
- 63) Raife TJ, Olson JD, Lentz SR. Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997 Feb 1;89(3):1112-4.
- 64) Berchtold P, Müller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomäki R, Lipp E, Morell-Kopp MC, Kiefel V, McMillan R, von dem Borne AE, Imbach P. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997 Mar;96(3):477-83.
- 65) Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996 Jul 1;88(1):194-201.
- 66) Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, Santos AV, Kelton JG. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999 Mar;104(3):442-7.
- 67) McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: Assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S57-61.
- 68) McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):485-91.

SEZIONE 4. Quando e come trattare

- 1) Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1 Suppl 1):35-41.
- 2) George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006 Aug;4(8):1664-72.
- 3) Chandra J, Ravi R, Singh V, Narayan S, Sharma S, Dutta AK. Bleeding manifestations in severely thrombocytopenic children with immune thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2006 Apr;11(2):131-3.
- 4) Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S47-51.
- 5) George JN, Kojouri K, Perdue JJ, Vesely SK. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000 Jul;37(3):290-8.
- 6) Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999 Jun;105(4):871-5.
- 7) Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr.* 1998 Sep;133(3):334-9.
- 8) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):574-96.
- 9) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- 10) Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Dec;29(6):595-603.
- 11) Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S42-S46.
- 12) Buchanan GR and Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr. Blood Cancer* 2006 Oct 15;47(5 Suppl):681-4.
- 13) Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3601-6.
- 14) Peng J, Friese P, Heilmann E, George JN, Burstein SA, Dale GL. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood.* 1994 Jan 1;83(1):161-6.
- 15) De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, Menichelli A, Mori P, Zecca M, Pession A. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica.* 2000 Apr;85(4):420-4.
- 16) Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S28-33
- 17) Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev.* 2002 Mar;16(1):23-6.
- 18) Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994 Jun 2;330(22):1560-4.
- 19) Adams DM, Kinney TR, O'Branski-Rupp E, Ware RE. High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1996 Feb;128(2):281-3.
- 20) Kuhne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1997 Jan;130(1):17-24.
- 21) Chen JS, Wu JM, Chen YJ, Yeh TF. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 Nov-Dec;19(6):526-9.
- 22) Wali YA, Al Lamki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Jul-Aug;19(5):329-35. 4
- 23) Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. J. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Feb;25(2):139-44.
- 24) Van Riet FA, Wessels G, Hesseling PB. Experience with high dose dexamethasone in the treatment of chronic symptomatic immune thrombocytopenia. *East Afr Med J.* 1999 Oct;76(10):571-4.

- 25) Eskenazi AE, Louie J. Transient response to multiple courses of pulse high-dose dexamethasone therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologia* 1998;29(2):81-7.
- 26) Demiroglu H, Dundar S. High-dose pulsed dexamethasone for immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):425-7.
- 27) Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Dec;26(6):582-6.
- 28) Ozer EA, Yaprak I, Atabay B, Turker M, Aksit S, Sarioglu B. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune Eur J Haematol. 2000 Jun;64(6):411-5. thrombocytopenic purpura in childhood.
- 29) Altintop L, Albayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1997 Nov;56(3):191-2.
- 30) Dilber C, Dagdemir A, Albayrak D, Albayrak S, Kalayci AG, Aliyazicioglu Y, Basoglu T. Reduced bone mineral density in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high-dose methylprednisolone. *Bone*. 2004 Jul;35(1):306-11.
- 31) El Alfy MS, Khalifa AS. Prospective evaluation of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents <16 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):731-3.
- 32) Blanchette V, Carcao M. Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. 1998 Sep;19(3):279-88.
- 33) Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. 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 Dec;123(6):989-95.
- 34) Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994 Sep 10;344(8924):703-7.
- 35) Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, Schulman I, Cunningham-Rundles C, Cheung N, Smithwick EM, O'Malley J, Barandun S, Hilgartner MW. Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1983 Aug;62(2):480-6.
- 36) Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr*. 1985 Jun;106(6):886-90.
- 37) Bussel JB, Schulman I, Hilgartner MW, Barandun S. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):651-4.
- 38) Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang*. 2004 Jan;86(1):8-14.
- 39) Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*. 1993 Sep 1;82(5):1415-21.
- 40) Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol*. 1999 Dec;107(4):716-9.
- 41) Warrior I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIg) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIg Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997 May-Jun;19(3):197-201.
- 42) Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr*. 1997 Feb;130(2):281-3.
- 43) Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol*. 2001 May;113(2):556-7.
- 44) Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):259-62
- 45) Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington E, Ewsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood*. 1993 Dec 15;82(12):3789.
- 46) Jayabose S, Mahmoud M, Levendoglu-Tugal O, Sandoval C, Ozkaynak F, Giamelli J Jr, Visintainer P. Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Nov-Dec;21(6):514-7.
- 47) Adams JR, Nathan DP, Bennett CL. Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, i.v.Ig, anti-D, and splenectomy. *Blood Rev*. 2002 Mar;16(1):65-7.
- 48) Kjaergaard M, Hasle H. A review of anti-D treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):717-20.

- 49) El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2006;115(1-2):46-52.
- 50) Sajid R, Adil SN, Fadoo Z, Sabir S, Khurshid M. Use of intravenous anti-D in patients with refractory and relapsed immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc. J Pak Med Assoc.* 2003 Nov;53(11):537-9.
- 51) Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood.* 1991 May 1;77(9):1884-93.
- 52) Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, Barnard D, Chan KW, DeVeber LB, Esseltine D, Israels S, Korbrinsky N, et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr.* 1992 Apr;120(4 Pt 1):522-7.
- 53) Becker T, Kuenzlen E, Salama A, Mertens R, Kiefel V, Weiss H, Lampert F, Gaedicke G, Mueller-Eckhardt C. Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-D). *Eur J Pediatr.* 1986 Aug;145(3):166-9.
- 54) Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety, and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol.* 1998 Jan;35(1 Suppl 17): 23-7.
- 55) Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood.* 1997 Apr 15;89(8):2689-700.
- 56) Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, Bussel JB. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1 Suppl 1):26-30.
- 57) Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, Novoa M, Leber M, Beer JH, Bussel JB. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood.* 2002 Mar 15;99(6):1922-7.
- 58) Borgna-Pignatti C, Battisti L, Zecca M, Locatelli F. Treatment of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura with intramuscular anti-D immunoglobulins. *Br J Haematol.* 1994 Nov;88(3):618-20.
- 59) Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):1076-8.
- 60) Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, Weber LC, Davis ML, Lynn H, Nugent DJ; Acute ITP Study Group. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):489-94.
- 61) Ambriz-Fernandez R, Martinez-Murillo C, Quintana-Gonzalez S, Collazo-Jaloma J, Bautista-Juarez J. Fc receptor blockade in patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura with anti-D IgG. *Arch Med Res.* 2002 Nov-Dec;33(6):536-40.
- 62) Ruiz-Arguelles GJ, Lopez-Martinez B, Flores-Martinez J, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B. An affordable Fc-receptor blockade method to treat patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2001 May;86(5):552-3.
- 63) Yaprak I, Caglayan S, Kansoy S, Ozdogru E, Bakiler AR, Aydinlioglu H. Long-term use of anti-D in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* 1994 Jan-Mar;36(1):43-7.
- 64) Krishnamurti L, Charan VD, Desai N, Pati H, Choudhry VP. Anti -D immunoglobulin in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.* 1994 Mar-Apr;61(2):179-82.
- 65) Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Petriedes P, Rose M, Seibt H, Salama A. Replacement of intravenous administration of anti-D by subcutaneous administration in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Oct 15;47(5 Suppl):721-2.
- 66) Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Salama A. Efficacy and safety of anti-D given by subcutaneous injection to patients with autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2004 Jul;73(1):71-2
- 67) Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol.* 1998 Jan;35(1 Suppl 1):9-13.
- 68) Kees-Folts D, Abt AB, Domen RE, Freiberg AS. Renal failure after anti-D globulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol.* 2002 Feb;17(2):91-6.
- 69) Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood.* 2000 Apr 15;95(8):2523-9.
- 70) Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005 Sep 1;106(5):1532-7.

- 71) Christopher K, Horkan C, Barb IT, Arbelaez C, Hodgdon TA, Yodice PC. Rapid irreversible encephalopathy associated with anti-D immune globulin treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2004 Nov;77(3):299-302
- 72) Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2623-34.
- 73) Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, Giordano P, Loffredo G, Nobili B, Perrotta S, Russo G, Zecca M. Splenectomy in children with chronic ITP: long term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):742-5.
- 74) Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG: Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts. *Paediatr Drugs*. 2005;7(5):325-36.
- 75) Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Nov;26(11):724-6.
- 76) Mantadakis E, Buchanan G. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Mar-Apr;22(2):148-53.
- 77) Holt D, Brown J, Terrill K, Goldsby R, Meyers RL, Heximer J, Nordfors B, Slayton WB. Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):87-90.
- 78) El-Alfy MS, El-Tawil MM, Shahein N. 5- to 16 year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children. *Acta Haematol*. 2003;110(1):20-4.
- 79) Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr*. 2004 May;93(5):638-42.
- 80) Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, Barbui T, Tura S, Baccaranion M; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005 Jan;90(1):72-7.
- 81) Wang T, Xu M, Ji L, Yang R. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single center study in China. *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):39-45.
- 82) Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY, Rischewski J, Berchtold W, Imbach P; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Nov;49(6):829-34.
- 83) Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1494-8.
- 84) Hemmila MR, Foley DS, Castle VP, Hirschl RB. The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin. *J Pediatr Surg*. 2000 Jun;35(6):967-71; discussion 971-2.
- 85) Choi CW, Kim BS, Seo JH, Shin SW, Kim YH, Kim JS, Sohn SK, Kim JS, Shin DG, Ryoo HM, Lee KH, Lee JJ, Chung IJ, Kim HJ, Kwak JY, Yim CY, Ahn JS, Lee JA, Park YS. Response to high-dose intravenous immune globulin as a valuable factor predicting the effect of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Am J Hematol*. 2001 Mar;66(3):197-202.
- 86) Schneider P, Wehmeier A, Schneider W. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1087-8.
- 87) Fabris F, Cordiano I, Girolami A. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1088-9.
- 88) Ruivard M, Caulier MT, Vantelon JM, Tournilhac O, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1999 Jun;105(4):1130-2.
- 89) Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol*. 2001 May;67(1):27-33.
- 90) Radaelli F, Faccini P, Goldaniga M, Guggiari E, Pozzoli E, Maiolo AT, Ciani A, Pogliani EM. Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2000 Oct;85(10):1040-4.
- 91) Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A: Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol*. 2002 Jun;81(6):312-9.
- 92) Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia : a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol*. 2003 Nov;71(5):319-26.

- 93) Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med*. 2002 Sep-Oct;2(5):440-3.
- 94) Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001 Mar;54(3):214-8.
- 95) Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001 Oct;43(3):182-6.
- 96) Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*. 2001 Feb 1;63(3):499-506, 508.

SEZIONE 5 e 6. Supporto per interventi chirurgici e quadri emorragici specifici

- 1) Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Dec;29(6):595-603.
- 2) Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Dec;25 Suppl 1:S42-6.
- 3) Buchanan GR and Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr. Blood Cancer* 2006;47:681-684.
- 4) Wilson B. Acquired Platelet Defects; in Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 2003;6th:1605-1609.
- 5) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(1):10-23.
- 6) Barnes C, Blanchette V, Canning P, Carcao M. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med*. 2005 Apr;15(2):145-50.
- 7) Savani BN, Dunbar CE, Rick ME. Combination therapy with rFVIIa and platelets for hemorrhage in patients with severe thrombocytopenia and alloimmunization. *Am J Hematol*. 2006 Mar;81(3):218-9.
- 8) Mathew P. The use of rFVIIa in non-haemophilia bleeding conditions in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2004 Oct;92(4):738-46.
- 9) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- 10) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):574-96.
- 11) Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev*. 2002 Mar;16(1):23-6.
- 12) Bolton-Maggs P. The management of immune thrombocytopenic purpura. *Current Pediatrics* 2002;298-303.
- 13) Medeiros D and Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr*. 1998 Sep;133(3):334-9.
- 14) Middleton PM. Epistaxis. *Emerg Med Australas*. 2004 Oct-Dec;16(5-6):428-40.
- 15) Kubba H. Childhood epistaxis. *Clin Otolaryngol*. 2006 Jun;31(3):212-3.

SEZIONE 7. Attivita' fisica/sport e qualita' di vita

- 16) von Mackensen S, Nilsson C, Jankovic M, Mirra N, D'Angelo E, Borkhardt A, Ljung R. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for children & adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP-QoL) *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):688-91.
- 17) Barnard D, Woloski M, Feeny D, McCusker P, Wu J, David M, Bussel J, Lusher J, Wakefield C, Henriques S, Blanchette V; Canadian Children's Platelet Study Group. Development of disease-specific health-related quality-of-life instruments for children with immune thrombocytopenic purpura and their parents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Jan;25(1):56-62.

SEZIONE 8. Vaccini e farmaci

- 1) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004 *Vaccine*. 2007 Jan 5;25(3):570-6.
- 2) Neiderud J. Thrombocytopenic purpura after a combined vaccine against morbilla, parotitis and rubella *Acta Paediatr Scand* 1983 Jul;72(4):613-4
- 3) Arya LS, Ghai OP, Saraya AK. Thrombocytopenic purpura following DTP vaccination. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993 Oct-Dec;10(4):381-3.
- 4) Conesa V, Nuñez Mf , Navarro JF, Mompel A, Ruiz J, Gómez A. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. A rare association. *Haematologica*. 2001 Mar;86(3):E09.
- 5) Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001 Mar;84(3):227-9.
- 6) Red Book, 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 847-851.
- 7) Vlacha V, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination". *Pediatrics*. 1996 May;97(5):738-9.
- 8) Wang JD, Huang FL, Chen PY, Wang TM, Chi CS, Chang TK. Acute immune thrombocytopenic purpura in infants: associated factors, clinical features treatment and long-term outcome *Eur J Haematol*. 2006 Oct;77(4):334-7.
- 9) ACIP. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) *CDC MMWR* 1998; 47 RR 8: 35.
- 10) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):574-96.
- 11) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- 12) Centers for Diseases Control and Prevention: "Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practise (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence" *MMWR Recomm Rep*. 1993 Apr 9;42(RR-4):1-18.
- 13) Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000 Oct 6;49(RR-9):1-35.
- 14) Platelet Disorder Support Association (USA)

SEZIONE 9. Trattamenti sperimentali/off label

RITUXIMAB

- 1) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. (2007) Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*, Jan 2;146(1):25-33.
- 2) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, Rosaria Matarese SM, Russo G, Licciardello M, Zecca M, Locatelli F, Cesaro S, Bisogno G, Giordano P, De Mattia D, Ramenghi U. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic ITP. *Int J Hematol*. 2006 Jul;84(1):48-53.
- 3) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, Sawaf H, Moore TB, Loh ML, Glader BE, McCarthy MC, Mueller BU, Olson TA, Lorenzana AN, Mentzer WC, Buchanan GR, Feldman HA, Neufeld EJ. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic ITP. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2639-42.
- 4) Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):217-21.
- 5) Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Overberg US. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005 Feb;90(2):281-3.
- 6) Bay A, Oner AF, Uner A, Dogan M. Use of rituximab in chronic childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int*. 2006 Oct;48(5):514-6.
- 7) Roganovic J (2005) Rituximab treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur J Pediatr*. 2005 May;164(5):334.
- 8) Russo G., Licciardello M, La Spina M. Rituximab in children with idiopathic chronic thrombocytopenic purpura: does it really work? *Eur J Pediatr*. 2004 Sep;163(9):569.

9) Pusiol A, Cesaro S, Nocerino A, Picco G, Zanesco L, Bisogno G. Successful treatment with the monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr.* 2004 Jun;163(6):305-7.

FARMACI STIMOLANTI LA TROMBOCITOPOIESI

10) Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, Lichtin AE, Lyons RM, Nieva J, Wasser JS, Wiznitzer I, Kelly R, Chen CF, Nichol JL. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006 Oct 19;355(16):1672-81.

11) Kuter D et al. Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with with ITP: 48 week update. 2006 ASH Meeting, Blood 2006, 108 suppl. Abs 476

12) Bussel JB et al Analysis of bleeding in patients with ITP: a randomized double blind, placebo controlled trial of Eltrombopag, an oral platelet growth factor. 2006 ASH Meeting, Blood 2006, 108 suppl. Abs 475

MICOFENOLATO

13) Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):19-25.

14) Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci.* 2005 Oct;20(5):883-5.

15) Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, Tchernia G, Goujard C. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol.* 2005 Jul;75(1):60-4.

16) Zhang WG, Ji L, Cao XM, Chen YX, He AL, Liu J, Zhao WH, Zou SP. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin.* 2005 May;26(5):598-602.

17) Waldman MA, Callen JP. Mycophenolate mofetil treatment of a patient with hyperglobulinemic purpura. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):667-9.

18) Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus.* 2003;12(8):630-2.

19) Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, Ji X, Wang X, Zhang M. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2003 Jun;70(6):353-7.

20) Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002 Jun;117(3):712-5.

DAPSONE

21) Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults--a report on 90 patients. *Eur J Haematol.* 2005 Oct;75(4):328-31.

22) Alliot C, Barrios M. Efficacy of dapsone in an adolescent with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Therapie.* 2004 Jul-Aug;59(4):479-80.

23) Meeker ND, Goldsby R, Terrill KR, Delaney KS, Slayton WB. Dapsone therapy for children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Feb;25(2):173-5.

24) Wali YA, Al Lamki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Jul-Aug;19(5):329-35.

25) Dutta TK, Goel A, Ghotekar LH, Hamide A, Badhe BA, Basu D. Dapsone in treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Assoc Physicians India.* 2001 Apr;49:421-5.

26) Lush R, Iland H, Peat B, Young G. Successful use of dapsone in refractory pregnancy-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Aust N Z J Med.* 2000 Feb;30(1):105-7.

27) Le Louet H, Ruivart M, Bierling P, Duche JC, Godeau B. Lack of relevance of the acetylator status on dapsone response in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1999 Dec;62(4):251-2.

28) Radaelli F, Calori R, Goldaniga M, Guggiari E, Luciano A. Adult refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: can dapsone be proposed as second-line therapy? *Br J Haematol.* 1999 Mar;104(3):641-2.

29) Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tenneze A, Oksenhendler E, Kaplanski G, Schaeffer A, Bierling P. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol.* 1997 May;97(2):336-9.

30) Hernandez F, Linares M, Colomina P, Pastor E, Cervero A, Perez A, Perella M. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1995 Jun;90(2):473-5.

31) Linares M, Cervero A, Pastor E, Colomina P. Dapsone for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1994 Aug;46(4):371-2.

- 32) Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1993 Sep;44(1):70-2.
- 33) Durand JM, Lefevre P, Hovette P, Mongin M, Soubeyrand J. Dapsone for idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura in elderly patients. *Br J Haematol.* 1991 Jul;78(3):459-60.
- 34) Jim RT. Therapeutic use of dapsone in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hawaii Med J.* 1989 Jul;48(7):279-80.
- 35) Schiff-DE; Roberts-WD; Sue-Y-J. Methemoglobinemia associated with dapsone therapy in a child with pneumonia and chronic immune thrombocytopenic purpura. *J-Pediatr-Hematol-Oncol-.* 2006; 28(6): 395-398.

ALTRI TRATTAMENTI

- 36) Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1983 Jun 9;308(23):1396-9.
- 37) Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J: Danazol for children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Dis Child.* 1988 Dec;142(12):1317-9.
- 38) Tarantino MD: Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1 Suppl 1):35-41.
- 39) Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F.. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol.* 1990 Feb;74(2):223-8.
- 40) Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
- 41) Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T, Williams F, McMillan R. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1226-9.
- 42) Choudhry VP, Kashyap R, Ahlawat S, Pati HP. Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 1995 Apr;61(3):157-62.
- 43) Reiner A, et al. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 85:351- 8, 1995.
- 44) Wróbel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokół A, Grotthus E. Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Oct 15;47(5 Suppl):729-30.
- 45) Kessler C. Haemorrhagic complications of thrombocytopenia and oral anticoagulation: is there a role for recombinant activated factor VII? *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28 Suppl 2:S228-34.
- 46) Perrotta S, Amendola G, Locatelli F, Conte ML, Rossi F, d'Urzo G, Nobili B. Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003;121(1):143-7.
- 47) Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, Yatziv S, Koren G, Baruchel S. Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. *Eur J Haematol.* 2001 May;66(5):347-51.
- 48) Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 Jan-Feb;21(1):77-9.
- 49) Schultz KR, Strahlendorf C, Warriar I, Ravindranath Y. Cyclosporin A therapy of immune-mediated thrombocytopenia in children. *Blood.* 1995 Mar 1;85(5):1406-8.

APPENDICE 1

LIVELLI DI EVIDENZA DELLE PRINCIPALI VOCI BIBLIOGRAFICHE

A: adulti P: pediatrica

Sezione 2 e 3: definizione e diagnosi differenziale

Livello di evidenza	Voce bibliografica
II P	31
III A	59, 61, 62, 64, 65, 68
III P	32
IV A	63, 66
IV P	56, 57
V A	14, 16, 17, 22, 25, 26, 36, 37, 38, 39, 40, 41
V P	13, 14, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 29, 30, 33, 35, 49, 54

Sezione 4: come e quando trattare

Livello di evidenza	Voce bibliografica
II A	39, 40, 59
II P	23, 31, 33, 34, 41, 49, 60
III P	30, 46, 50
IV P	46
V A	27, 29, 35, 45, 55, 57, 61, 62, 64, 66, 68, 69, 70, 71, 80
V P	19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 35, 36, 37, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 73, 76, 77, 78, 79, 81, 82

Sezione 5 e 6: supporto per interventi chirurgici e quadri emorragici specifici

Livello di evidenza	Voce bibliografica
VA	7
V P	6, 8, 13