

Púrpura Trombocitopênica Imunológica

Dayse Maria Lourenço

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imunológica ou autoimune (PTI) é uma doença hematológica frequente, que se caracteriza pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas da membrana plaquetária, principalmente os complexos GPIIb-IIIa, GPIb-IX e GPIa-IIa, o que leva à sensibilização das plaquetas que são fagocitadas por macrófagos do sistema macrofágico, por meio de seus receptores para a fração constante da imunoglobulina associada à plaqueta.¹

Com base no comportamento clínico e na resposta ao tratamento podem ser definidos três tipos distintos de PTI: a **PTI clássica ou autoimune crônica**, que afeta pacientes entre a terceira e quarta décadas de vida, predominantemente do sexo feminino, e que não está associada a infecção prévia, e que apresenta curso crônico e geralmente benigno; a **PTI chamada aguda**, que tem maior incidência na infância, afeta igualmente ambos os sexos, e quase sempre é precedida de infecção viral ou vacinação. Esta tem curso limitado e não é recorrente; e a **PTI associada a outras doenças**, geralmente de natureza autoimune ou neoplásica, caracterizadas por distúrbio do sistema imunológico – o curso desse tipo de PTI é semelhante ao da PTI crônica clássica; as doenças mais comumente associadas são o lúpus eritematoso disseminado, doenças autoimunes da tireoide, doenças linfoproliferativas, infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), após radio ou quimioterapia e após transplante de medula óssea.²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PTI é baseado no quadro clínico que, na maioria das vezes, consiste na instalação abrupta de sangramento cutâneo, com petéquias e equimoses, podendo se acompanhar de sangramento mucoso, com epistaxe, gengivorragia, menorragia, hematúria, sangramento em trato gastrointestinal e até em sistema nervoso central. O exame físico mostra apenas o quadro purpúrico. A ocorrência de

esplenomegalia deve fazer pensar em outro diagnóstico, mas pode ser observada em crianças em associação ao quadro infeccioso que precede a PTI.

O hemograma mostra intensa trombocitopenia, usualmente menor do que 5.000/ μ L, com prolongamento importante do tempo de sangramento. Pode ocorrer leucocitose com neutrofilia com atipia linfocitária nos casos associados a infecção viral. Pode haver anemia por hemorragia, mas não é a regra, além de anemia hemolítica autoimune associada – a síndrome de Evans. O mielograma mostra a presença de número normal ou aumentado de megacariócitos. Em muitos casos é dispensável a realização de mielograma, mas ele é fundamental em pacientes com suspeita de outras doenças, especialmente pacientes idosos, com possibilidade de apresentarem mielodisplasia.¹

A determinação direta ou indireta da presença de autoanticorpos contra proteínas da membrana plaquetária não é obrigatória para o diagnóstico, mas ocorre em cerca de 70 a 80% dos casos, geralmente dirigidos contra as glicoproteínas IIb/IIIa e Ib/IX. A medida de imunoglobulina associada à plaqueta tem valor discutível, pois está elevada também em trombocitopenias de origem não imunológica. Os antígenos plaquetários do sistema HPA estão distribuídos nas glicoproteínas da membrana plaquetária. A frequência de alelos HPA-2 parece ser diferente em pacientes com PTI e indivíduos normais, com maior frequência do alelo HPA-2a em pacientes com PTI, sugerindo que ele esteja envolvido na formação do autoanticorpos nesses pacientes.³

Finalmente, o diagnóstico de PTI é de exclusão das demais causas de trombocitopenia por consumo periférico das plaquetas, tais como hiperesplenismo, hepatopatia ou coagulação intravascular disseminada, condições estas de fácil reconhecimento pelo clínico, daí serem raras as situações de dúvida no diagnóstico (Figura 63.1).

A presença de esplenomegalia faz pensar em doença linfoproliferativa, que pode estar associada à doença. Assim, deve-se pesquisar outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e alterações da tireoide. A pes-

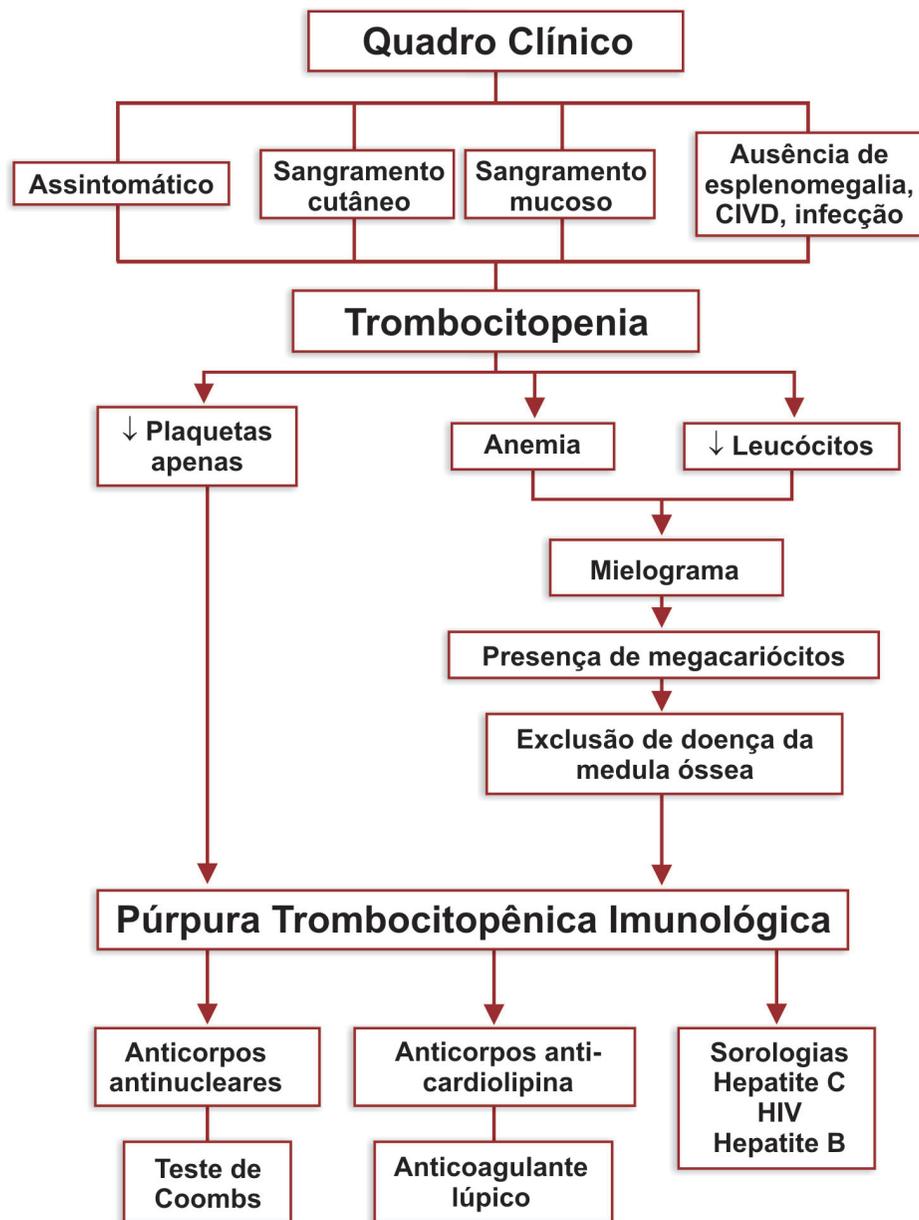


Figura 63.1 Diagnóstico da púrpura trombocitopênica imunológica.

quisa de infecção viral, especialmente HIV e hepatite C e de outros autoanticorpos, como anticardiolipina, são exames que completam o diagnóstico da doença, mas não são indispensáveis para se iniciar o tratamento.¹

A fisiopatologia da doença está relacionada à fagocitose das plaquetas recobertas pelo autoanticorpo, através de receptores para a fração constante da molécula da imunoglobulina, presentes em macrófagos, especialmente no baço. Isto é confirmado pela intensa redução da vida média das plaquetas constatada após estudo com plaquetas marcadas com radioisótopos, preferencialmente pelo índio (¹¹¹In) do que pelo cromo (⁵¹Cr). Entretanto, estudos com radioisótopos demonstraram que alguns pacientes apresentam também redução da produção de plaquetas pela medula óssea,

presumivelmente pela ação dos autoanticorpos nos megacariócitos.^{1,4}

TRATAMENTO

Em linhas gerais, o tratamento da PTI inclui o uso de corticoide e a esplenectomia, e o uso de imunoglobulina intravenosa em alta dose. Os casos resistentes a esses tratamentos recebem tratamentos alternativos que incluem agentes imunossupressores tais como azatioprina, ciclofosfamida e alcaloides da vinca, ou outros medicamentos como o danazol. É muito difícil definir com precisão a superioridade de uma modalidade de tratamento em relação a outra e os consensos são baseados mais em observações e impressões pessoais do que em estudos clínicos controlados.^{1,5,6}

O critério de resposta à terapêutica é importante para se definir a estratégia de manejo desses pacientes. O objetivo do tratamento deve ser a resolução do quadro hemorrágico e a elevação da contagem de plaquetas, não necessariamente para níveis normais. Pacientes com sangramento e plaquetas abaixo de 20.000/ μL devem ser hospitalizados. Uma contagem de plaquetas acima de 25.000/L geralmente não se associa a sangramento e o paciente pode apresentar tempo de sangramento normal. Não se visa à normalização da contagem de plaquetas, mas sim tratar pacientes sintomáticos, com sangramento cutâneo-mucoso que, em geral, apresentam contagem de plaquetas abaixo de 30.000/ μL . Não se deve tratar pacientes assintomáticos, mesmo com plaquetas abaixo de 50.000/L, considerando-se que a PTI é uma doença benigna e de curso crônico.⁷ (Figura 63.2)

► Corticoides

O tratamento inicial da PTI é a prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia. Na maioria dos casos existe resposta inicial, com melhora do quadro hemorrágico, encurtamento significativo do tempo de sangramento, sendo mais lenta a elevação da contagem de plaquetas. A dose deve ser reduzida gradual e lentamente à medida que se obtém elevação da contagem de plaquetas. A resposta a esse tratamento ocorre dentro de 4 a 6 semanas, isto é, se não houver resposta nesse período, é inútil insistir nessa modalidade de tratamento por mais tempo. Os efeitos colaterais da corticoterapia incluem o ganho de peso, com *facies cushingoide*, o aparecimento de acne e de estrias, que podem ser problema estético grave, o aparecimento de diabetes melito, que deve ser controlado, hipertensão arterial, osteoporose, que pode ser importante em alguns

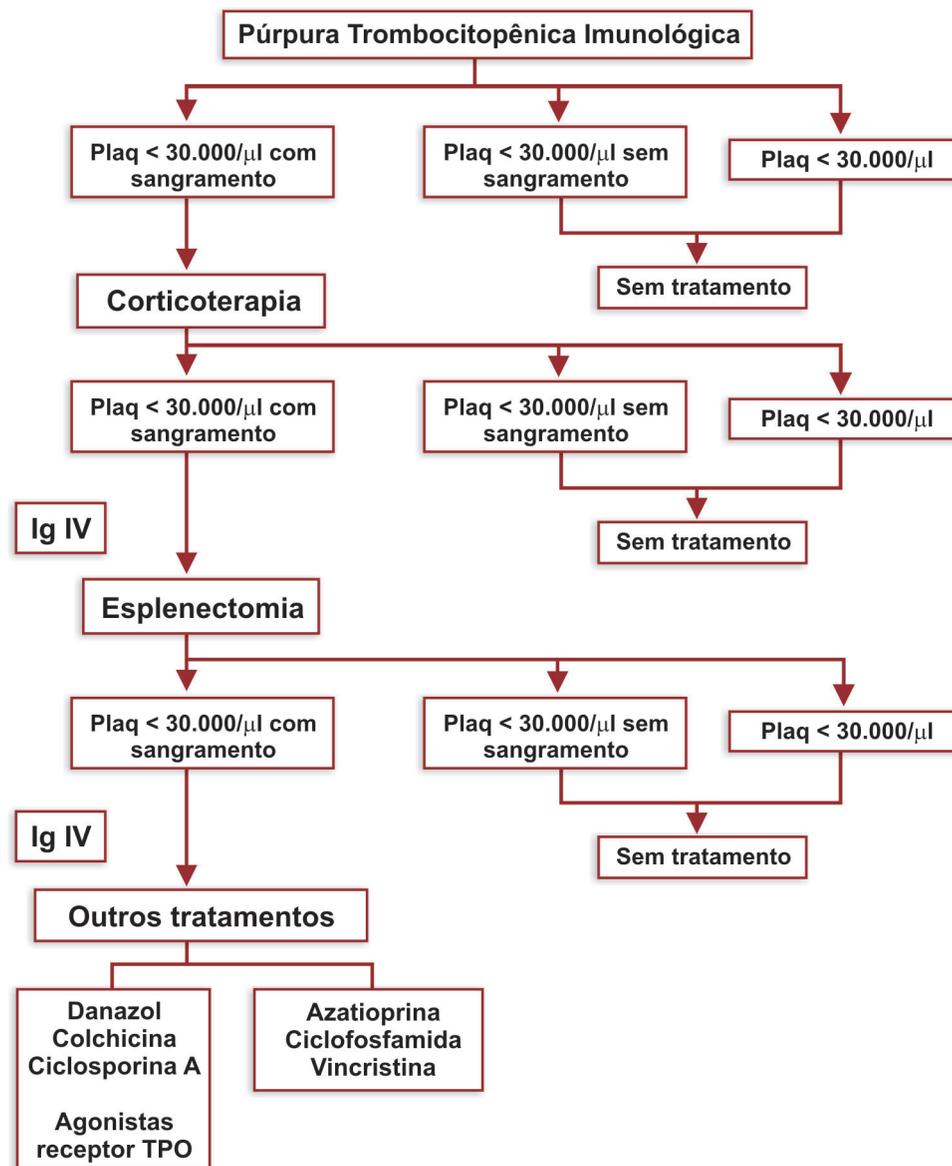


Figura 63.2 Esquema geral do manejo de pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (TPO = Trombopoetina).

pacientes, insônia e psicose. Alguns pacientes apresentam dores musculares e astenia intensa quando da suspensão da droga, mesmo que de maneira progressiva.^{5,6}

O efeito do corticoide envolve vários mecanismos de ação: 1) a resposta imediata deve depender do bloqueio da capacidade macrófaga do sistema reticuloendotelial; 2) redução da síntese do autoanticorpo, e 3) aumento da produção de plaquetas na medula óssea, provavelmente por interferir na ligação do anticorpo a megacariócitos. Não há vantagem claramente demonstrada com o uso de outras preparações de corticoide, tais como metilprednisolona em pulsoterapia ou dexametasona, e parece haver efeitos colaterais mais intensos. Alguns autores preconizam o uso de dexametasona em alta dose, em pequenos cursos mensais, como tratamento de manutenção em pacientes refratários, isto é, com trombocitopenia associada a sangramento cutâneo-mucoso. Esse tipo de administração de corticosteroides reduziria os efeitos colaterais e seria útil para postergar a esplenectomia, especialmente em crianças. Entretanto, os resultados não são promissores e há que se considerar a imunossupressão a longo prazo causada por essa estratégia.⁸

► **Imunoglobulina em alta dose**

Foi no início da década de 1980 que preparações de imunoglobulina para uso intravenoso, em altas doses, ficaram disponíveis, e que se pôde verificar seu efeito em pacientes com PTI. A dose preconizada varia de 400 a 1.000 mg/kg/dia durante 2 a 5 dias consecutivos. A resposta imediata é boa em 70 a 90% dos casos, mas também na maioria deles ela é transitória, o que torna esse tipo de tratamento útil apenas no manejo do sangramento grave e na preparação do paciente para procedimentos cirúrgicos.^{9,10}

A droga deve ser administrada por infusão por veia periférica, em ambiente hospitalar, devido ao risco de reações adversas, que incluem: cefaleia, febre, tremores, náuseas, vômitos e até reações graves como anafilaxia e meningite asséptica.¹¹ Pacientes idosos, diabéticos ou com alteração renal prévia podem apresentar insuficiência renal aguda após a infusão de Ig IV, decorrente de lesão tubular associada à sacarose presente em algumas preparações de IgIV.¹²

O mecanismo de ação envolve: 1) bloqueio dos receptores para fração constante da molécula de imunoglobulina em macrófagos, com redução da destruição de plaquetas; 2) interação de anticorpos anti-idiotípicos presentes nas preparações de imunoglobulinas, que são obtidas de pool de até 15.000 doadores, com os autoanticorpos responsáveis pelo quadro de PTI, reduzindo sua síntese. Este último efeito poderia ser o responsável pelas remissões a longo prazo observadas em alguns pacientes após administração da imunoglobulina intravenosa.⁹

O uso de imunoglobulina anti-D é eficaz em pacientes Rh positivos (D+), e atua por cobrir as hemácias dos pacientes com o anticorpo, induzindo a fagocitose pelo sistema reticuloendotelial e o bloqueio do sistema. Entretanto, a preparação de imunoglobulina anti-D para uso IV não está disponível na maioria dos países, e sua eficácia parece menor que a da imunoglobulina intravenosa.¹³

► **Esplenectomia**

A esplenectomia é a alternativa terapêutica reservada para pacientes refratários ao corticoide, isto é, que mantêm trombocitopenia abaixo de 20.000/L com sangramento. Essa modalidade de tratamento é a que apresenta o melhor índice de resposta favorável, ou seja, em torno de 70% a longo prazo. O efeito da esplenectomia é imediato e está relacionado à retirada do principal local de fagocitose das plaquetas sensibilizadas, e, secundariamente, existe também redução da produção do autoanticorpo. A morbidade da cirurgia é muito baixa, menor do que 5%, tendo sido relatados casos de abscesso subfrênico, infecção ou trombose venosa no pós-operatório. A incidência de sangramento é baixa, mesmo em pacientes muito plaquetopênicos, o que é a regra, já que se trata de pacientes refratários ao tratamento clínico. O uso de imunoglobulina intravenosa é útil no período perioperatório, com baixa incidência de efeitos colaterais. A esplenectomia pode ser feita por via laparoscópica, o que reduz ainda mais a morbidade do procedimento, não havendo necessidade de hospitalização prolongada. Entretanto, o procedimento pode não ter sucesso e a laparotomia tem de ser realizada, por isto o paciente deve ser preparado no pré-operatório como para a esplenectomia habitual.^{5,6,14}

A ocorrência de septicemia pós-esplenectomia é temida também nos pacientes com PTI, embora seja mais rara do que em outras doenças, especialmente neoplasias. A vacinação contra pneumococos e hemófilos deve ser feita e a profilaxia com antibióticos é preconizada em crianças. Em pacientes que recaem longo tempo após boa resposta à esplenectomia deve ser investigada a presença de baço acessório, cuja retirada está associada a nova remissão.

O desenvolvimento da técnica operatória permitiu a realização de esplenectomia por via laparoscópica, o que reduz o tempo de internação do paciente e as complicações associadas à laparotomia.¹⁵

► **Outros tratamentos**

Pacientes refratários ao corticoide e à esplenectomia e que continuam apresentando fenômenos hemorrágicos são difíceis de manejar, pois o uso de agentes imunossupressores não é eficaz na maioria dos casos, além de apresentar efeitos colaterais que podem ser importantes.^{1,5,6,16}

Os esquemas terapêuticos incluem as seguintes drogas nas dosagens descritas: azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia), ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/dia por 3 a 12 semanas), vincristina 1 a 2 mg IV por semana por 2 a 4 doses, preferencialmente em infusão contínua por 6 horas para permitir a ligação das plaquetas à droga, danazol 200 mg 2 a 3 vezes ao dia por 8 a 14 semanas, colchicina 0,6 mg 3 a 4 vezes ao dia. O mecanismo de ação dessas drogas envolve basicamente a redução na produção de anticorpos no caso dos agentes imunossupressores. Entretanto, no caso da vincristina e do danazol, o efeito principal parece ser a redução da fagocitose das plaquetas sensibilizadas. A azatioprina e a ciclofosfamida podem causar mielossupressão e risco de segunda neoplasia

a longo prazo. A vincristina pode causar neurotoxicidade. O danazol tem efeitos androgênicos como ganho de peso, acne e hepatotoxicidade. A colchicina pode causar diarreia, obrigando a suspensão do tratamento. A resposta a cada um desses agentes varia de 30 a 70% e devem ser tentadas nos pacientes refratários levando-se em consideração os efeitos colaterais.¹⁶

O rituximab, anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20, proteína transmembrana presente em linfócitos B, o que causa importante redução na população dessas células, vem sendo utilizado em pacientes com PTI refratária ao corticoide. Ele é administrado através de infusão semanal de 375 mg/m² por 4 semanas, à maneira que se faz para tratamento de linfomas, mas a dose ideal para tratamento da PTI nunca foi determinada. A resposta é duradoura em cerca de 30% dos casos tratados inicialmente com essa droga, e os pacientes que recaem podem novamente apresentar resposta a novo ciclo de tratamento em 75% das vezes. A produção de anticorpos após vacinação pode ficar comprometida por meses e existe preocupação com aumento do risco de infecções e reativação de vírus.^{17,18}

► Agonistas do receptor da trombopoetina

Pacientes refratários ao corticosteroide e à esplenectomia e que continuam apresentando fenômenos hemorrágicos são difíceis de manejar, pois o uso de agentes imunossupressores não é eficaz na maioria dos casos, além de apresentar efeitos colaterais importantes. O uso de agonistas do receptor de trombopoetina, romiplostin e eltrombopag, com o objetivo de aumentar a produção de plaquetas, garantindo contagem de plaquetas em níveis mais seguros, mostra bons resultados.¹⁹

- O **romiplostin**, de uso por via subcutânea, foi licenciado em 2008 com base em estudo com pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados, em que se demonstrou elevação sustentada da contagem de plaquetas ao longo de semanas, e redução da necessidade do uso de prednisona para tratamento de recaídas da doença.²⁰
- O **eltrombopag**, disponível para uso oral, também mostrou resultados promissores, com manutenção da contagem de plaquetas acima de 50.000/ μ L com o uso contínuo da medicação. Ele se mostrou eficaz também em pacientes com PTI associada à hepatite por vírus C, inclusive permitindo que o tratamento antiviral fosse realizado adequadamente.²¹

Efeitos colaterais potencialmente graves incluem o desenvolvimento de fibrose de medula óssea, trombose, toxicidade hepática, catarata, ou formação de anticorpos, que, ainda que raros, devem ser monitorados no uso crônico dessas drogas.²²

► Tratamento de emergência

A mortalidade por PTI situa-se abaixo de 5% e se deve a sangramento, geralmente em sistema nervoso central ou

trato gastrointestinal, em paciente refratário ao tratamento com corticoide e à esplenectomia, com intensa trombocitopenia, com plaquetas abaixo de 10.000/L. Esses pacientes devem ser tratados agressivamente.^{5,6,23}

1. corticoide em alta dose, seja prednisona 2 mg/kg, ou metilprednisolona 1 g IV em 30 minutos, diariamente por 3 dias, seguida de prednisona em dose de 2 mg/kg/dia;
2. de forma concomitante, deve ser administrada a imunoglobulina intravenosa, na dose de 0,5 a 1,0 g/kg/dia;
3. a transfusão de plaquetas deve ser feita, em vista da gravidade da situação, sabendo-se que a resposta é precária, além dos riscos de transmissão de doenças relacionadas à transfusão. Devem ser transfundidas em grande quantidade, de 6 a 8 unidades a cada 6 horas, no intuito de obter alguma elevação na contagem de plaquetas;
4. a plasmaférese, com retirada de 3 litros de plasma, pode ser considerada em pacientes que não respondam ao tratamento acima;
5. a esplenectomia raramente é necessária na fase aguda, mas deve ser considerada também em pacientes refratários.

PTI NA INFÂNCIA

Na PTI aguda da infância, a incidência de remissão espontânea é frequente, e em muitos casos nenhum tratamento é indicado. Muitas vezes nem o mielograma é realizado. Na verdade, crianças com púrpura após infecção viral, com quadro hemorrágico brando, geralmente limitado a sangramento cutâneo sem envolvimento de mucosas, podem ser mantidas apenas em observação: na maioria das vezes o número de plaquetas eleva-se espontaneamente em 1 a 2 semanas, sem tratamento, normalizando-se dentro de 6 semanas em cerca de 90% dos casos. Entretanto, para crianças com quadro mais grave, caracterizado por sangramento mucoso, o tratamento com corticoide deve ser instituído, mas somente após a realização do mielograma, com o objetivo de se afastar a possibilidade do diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Na verdade, é muito raro a ocorrência de leucemia linfóide aguda na infância que curse com trombocitopenia intensa sem anormalidades da série branca, entretanto, a administração de corticoide pode induzir remissão temporária, perdendo-se a chance de instituir tratamento curativo. Outra modalidade de tratamento útil nessa faixa etária é a administração de imunoglobulina intravenosa, que pode induzir boa resposta, mesmo que temporária, adiando o momento da esplenectomia.^{25,26}

PTI NA GRAVIDEZ

A PTI é uma doença que afeta principalmente mulheres na idade reprodutiva e a associação da PTI com a gravidez não é incomum. Os dados da literatura sugerem que não há piora da PTI durante a gravidez, ao contrário do que se observa em algumas outras doenças autoimunes. Além disto há baixa incidência de sangramento materno, que fica em

torno de 5 a 10%. Na verdade, há menor preocupação com relação ao risco materno do que com o risco fetal, já que a contagem de plaquetas é facilmente disponível na mãe, facilitando o tratamento da paciente.²⁷

Pacientes grávidas, no segundo e terceiro trimestres, com plaquetas abaixo de 50.000/ μ L devem ser tratadas, no sentido de prevenir sangramento materno e reduzir a possibilidade de trombocitopenia fetal. O tratamento de escolha é a imunoglobulina intravenosa, que provoca menos efeitos colaterais que o corticoide, que também pode ser usado.

A incidência de trombocitopenia fetal varia de 5 a 33%, mas a incidência de hemorragia é pequena e gira em torno de 6 a 7%. Por muito tempo considerou-se que o risco de hemorragia em fetos potencialmente trombocitopênicos era maior pelo parto vaginal, e muitos autores recomendaram a obtenção de amostra de sangue fetal para que se fizesse a indicação de cesárea em fetos com trombocitopenia grave, já que a contagem de plaquetas na mãe não tinha correlação com a fetal. Entretanto, dada a verificação atra-

vés de análise de séries mais recentes de que a incidência de trombocitopenia fetal é baixa, e menor ainda a incidência de hemorragia, e que não há relação com a via de parto, a maioria dos autores recomenda que o tratamento deva ser dirigido às mães, de modo a corrigir a trombocitopenia, evitando complicações hemorrágicas durante o parto, mas que não se justificam medidas invasivas no sentido de se obter contagem de plaquetas do feto com o objetivo de se indicar a realização de cesárea. A indicação da via de parto deve continuar sendo obstétrica. A contagem de plaquetas do recém-nascido deve ser monitorizada por 3 a 7 dias após o nascimento, pois ela pode se reduzir ainda mais, fato provavelmente relacionado à maturidade esplênica. A criança com trombocitopenia abaixo de 30.000/ μ L deve ser avaliada no sentido de diagnosticar hemorragia intracraniana, mesmo na ausência de sintomas neurológicos, e quando há trombocitopenia com menos do que 20.000 plaquetas/ μ L ela deve ser tratada com imunoglobulina intravenosa e corticoides.^{27,28}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol.* 2011;152:52-60.
2. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):83-9.
3. Thude H, Gatzka E, Anders O, Barz D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang.* 1999;77(3):149-53.
4. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1193-211.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-86.
6. Bussel JB. Traditional and new approaches to the management of immune thrombocytopenia: issues of when and who to treat. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1329-41.
7. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5-11.
8. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* 2003;349(9):831-6.
9. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2009;158 Suppl 1:2-13.
10. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. IVIG hematology and neurology expert panels. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21(2 Suppl 1):S9-S56.
11. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29(3):173-84.
12. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, Xylouri I, Vardaki E, Stratigis S, et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29(3):173-84.
13. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1317-27.
14. Bell WR Jr. Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000;37(1 Suppl 1):22-5.

15. Szold A, Schwartz J, Abu-Abeid S, Bulvik S, Eldor A. Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases. *Am J Hematol.* 2000;63(1):7-10.
16. Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle NM, Warkentin TE, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(1):29-31.
17. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol.* 2010;47:170-9.
18. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112(4):999-1004.
19. Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77(3):172-83.
20. Molineux G, Newland A. Development of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: from bench to bedside. *Br J Haematol.* 2010;150(1):9-20.
21. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402.
22. Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol.* 2010;47(3):289-98.
23. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immunemediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol.* 2008;83(2):122-5.
24. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009;114:4777-83.
25. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85(3):174-80.
26. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al. AIEOP-ITP Study Group. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol.* 2010;123(2):96-109.
27. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1299-316.
28. Lourenço DM, Vignal CV, Santana RM. Pregnancy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 1997;82:383-4.

