

Άνοση θρομβοπενία στα παιδιά (ITP) σήμερα

Ν. Γομπάκης

Καθηγητής Παιδιατρικής-Αιματολογίας

Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Ορολογία-Ορισμοί-Ομοφωνίες

Η έλλειψη ομοφωνίας ως προς τους ορισμούς και την ορολογία στην αυτοάνοση θρομβοπενία, γεγονός που δυσχεραίνει τη διενέργεια συγκριτικών κλινικών δοκιμών οδήγησε στη σύσταση μιας διεθνούς ομάδας εργασίας (IWG-International Working Group), αποτελούμενης από διακεκριμένους ειδικούς κλινικούς, προκειμένου να σταθμιστεί διεθνώς η ορολογία γύρω από την ιδιοπαθή άνοση θρομβοπενία και τις διάφορες φάσεις της, τη διαβάθμιση της σοβαρότητας της καθώς και τα κλινικώς σημαντικά κριτήρια απάντησης στη θεραπεία.

Η IWG διέκρινε καταρχήν την αυτοάνοση θρομβοπενία σε πρωτοπαθή-ιδιοπαθή (primary) και δευτεροπαθή (secondary).

Πρότεινε λοιπόν ομόφωνα την αλλαγή της ονομασίας Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) σε Ιδιοπαθής Άνοση Θρομβοπενία (Primary Immune Thrombocytopenia). Ο όρος “ιδιοπαθής”, παρόλο που διατηρείται στην ελληνική απόδοση της ορολογίας, αποτελεί πλέον μετάφραση του όρου “primary”, δηλαδή πρωτοπαθούς και όχι του όρου “idiopathic”, που χρησιμοποιούνταν διεθνώς έως σήμερα. Ο όρος “primary” υιοθετήθηκε για να υπογραμμίσει την απουσία κάποιου εμφανούς εναρκτήριου ή υποκείμενου αιτίου.

Ο όρος «immune» δηλαδή «άνοση», δηλώνει τον ανοσολογικό μηχανισμό πρόκλησης του νοσήματος¹. Στην περίπτωση της θρομβοπενίας ο όρος “άνοση” σημαίνει “αυτοάνοση”, αλλά προτιμήθηκε να διατηρηθεί το γράμμα I στο αγγλικό ακρωνύμιο ITP, το οποίο από : “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura” προτάθηκε να σημαίνει “Immune ThrombocytoPenia”. Κατά αντιστοιχία, το ελληνικό ακρωνύμιο ΙΘΠ από “Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα” σημαίνει πλέον “Ιδιοπαθής Άνοση ΘρομβοΠενία”. Ο όρος “purpura”, δηλαδή *πορφύρα*, προτάθηκε να καταργηθεί διότι τα αιμορραγικά συμπτώματα απουσιάζουν ή είναι ελάχιστα σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών¹.

Η πρωτοπαθής άνοση θρομβοπενία ορίζεται πλέον ως θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^9/L$ (αντί των $150 \times 10^9/L$ του προηγούμενου ορισμού) λόγω της μικρής πιθανότητας μακροπρόθεσμης εξέλιξης της θρομβοπενίας σε παιδιά με τιμές αιμοπεταλίων που κυμαίνονται από $100-150 \times 10^9/L$.

Τα τελευταία χρόνια υπήρχε επίσης μια έντονη ερευνητική αντιπαράθεση σχετικά με τη διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας μορφής της ITP. Σύμφωνα με τη IWG πάνω από τα 2/3 των παιδιών με άνοση θρομβοπενία θα υποκαταστήσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων

ή θα αυτοϊαθούν τους πρώτους 6 μήνες. Επιπλέον, από τους υπόλοιπους ασθενείς 25% (συνολικά περίπου 80%) θα αποκατασταθεί μέσα στους πρώτους 12 μήνες από τη διάγνωση. Για το λόγο αυτό, ο αρχικός διαχωρισμός σε οξεία, υποτροπιάζουσα και χρόνια θρομβοπενία αντικαταστάθηκε από το διαχωρισμό σε νεοδιαγνωσθείσα (*newly diagnosed*) που δε διαρκεί πάνω από 3 μήνες από τη διάγνωση, *επίμονη* (*persistent*) δηλαδή χωρίς πλήρη ύφεση 3-12 μήνες από τη διάγνωση και τέλος σε χρόνια (*chronic*) που διαρκεί πάνω από 12 μήνες από την αρχική διάγνωση.

Ως Δευτεροπαθής Άνοση Θρομβοπενία προτάθηκε να οριστεί κάθε άλλη μορφή ανοσολογικά μεσολαβούμενης θρομβοκυτταροπενίας, εκτός της ITP, π.χ. η σχετιζόμενη με το λύκο δευτεροπαθής άνοση θρομβοπενία, η σχετιζόμενη με HIV λοίμωξη δευτεροπαθής άνοση θρομβοπενία κ.ο.κ.¹

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ιδιοπαθής άνοση θρομβοπενία (ITP) είναι μια καλοήθης και η πιο συχνή επίκτητη αιμορραγική διαταραχή στα παιδιά με επίπτωση 3-8 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά το χρόνο.²

Η ITP προσβάλλει όλο το φάσμα της παιδικής ηλικίας ξεκινώντας από 4 μηνών, η πλειονότητα ωστόσο των ασθενών ανήκει στις ηλικίες 1-10 ετών. Η Διεπιστημονική ομάδα μελέτης της ITP (ICIS-InterContinental ITP Study Group) συνέλεξε στοιχεία από 2540 παιδιά από 39 χώρες σε όλο τον κόσμο. Από αυτά, μόνο το 8% ήταν βρέφη (4 μηνών έως 12 μηνών), το 73,2% ήταν παιδιά 1 έως 10 ετών και το υπόλοιπο 18,8% των παιδιών ήταν 10-16 ετών, με αναλογία αρρένων προς θήλεα άτομα υψηλότερη στα βρέφη (1,73:1), αλλά με προοδευτική μείωση αυτής καθώς αυξάνεται η ηλικία των παιδιών³. Ανάλυση στοιχείων από την ίδια ομάδα (ICIS) έδειξε εποχιακή κατανομή εμφάνισης της νόσου με υψηλότερη επίπτωση την άνοιξη/αρχή καλοκαιριού και χαμηλότερη το φθινόπωρο.

Κληρονομική προδιάθεση

Η ΙΘΠ αν και επίκτητη διαταραχή όμως παρατηρήθηκε κληρονομική προδιάθεση⁴ σε σχέση :

1. Επίπτωση/πορεία :

- Σύμφωνα με δεδομένα από το Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC-ITP) 10/440 (2,5%) των παιδιών με ITP παρουσίαζαν θετικό οικογενειακό ιστορικό⁵
- DRB1*17 και προδιάθεση για ITP
- IL1RN VNTR και IL2-330 και χρονιότητα της ITP

2. Ανταπόκριση στη θεραπεία :

- HLADRB1*11 ανθεκτικότητα στα στεροειδή και στη γ-σφαιρίνη σε παιδιά με ITP
- HLADRB1*0410 φτωχή απάντηση στα στεροειδή

Επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση και πορεία της ITP έχουν διάφοροι πολυμορφισμοί όπως :

1. Πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον υποδοχέα Fcγ:
FcγR2, FcγR3A, FcγR3B, TNF-308
2. Πολυμορφισμοί κυτταροκινών:
Transforming growth factor b1 (TGF β1)
3. Πολυμορφισμοί μεθυλίωσης του DNA:
DNA metylation DMT3B (-149 C/T)
4. Πολυμορφισμοί που σχετίζονται με B- και T- λεμφοκύτταρα:
IL4, IL6, IL 10,, TNF α TNF b, IL-1b, ILRa

Παθοφυσιολογία της ITP

Παλαιότερα θεωρούνταν ότι η ITP οφείλονταν κυρίως στη περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων από κυκλοφορούντα IgG αυτοαντισώματα που στρέφονται έναντι συγκεκριμένων επιτόπων -γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (GPIIb/IIIa, GPIb/IX) και καταστροφής αυτών από το ενδοθηλιακό σύστημα κυρίως του σπλήνα και λιγότερο του ήπατος (Fc υποδοχέων)⁶.

Σήμερα η ITP αποτελεί μια πολυπαραγοντική ανοσολογική διαταραχή που αφορά την διαταραχή:

- στο σκέλος της περιφερικής ανοσοανοχής
- στην αντιγονοπαρουσίαση, σηματοδότηση και λειτουργία των T λεμφοκυττάρων
- ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και στην παραγωγή των αιμοπεταλίων

Το κύριο αίτιο της θρομβοπενίας στην ITP είναι η καταστροφή των επικαλυμμένων με αντιαιμοπεταλιακά αυτοαντισώματα αιμοπεταλίων μέσω των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων γίνεται από τα B λεμφοκύτταρα, εξαρτάται όμως από ένα μεγάλο αριθμό ανοσολογικών μηχανισμών που σχηματίζουν ένα ρυθμιστικό δίκτυο, στο οποίο τα T λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο⁷.

Ως αξίωμα, οι αυτοάνοσες παθήσεις προκαλούνται από αποτυχία του οργανισμού να καταστρέψει ή να απενεργοποιήσει τα αυτό-αντιδρώντα (self - reactive) B και T λεμφοκύτταρα, γεγονός που αντικατοπτρίζει κάποια διαταραχή στους μηχανισμούς κεντρικής ή/και περιφερικής ανοχής⁸.

Οι αιτιολογικές θεωρίες των οργανοειδικών αυτοάνοσων παθήσεων γενικά και της ITP ειδικά βασίζονται στη *μοριακή μίμηση* (molecular mimicry), στη *διασπορά αντιγονικών επιτόπων* (determinant ή epitope spreading) και στο γενικότερο ρόλο των T λεμφοκυττάρων και των κυτταροκινών που παράγουν⁹.

Η βάση της *μοριακής μίμησης* βρίσκεται στο γεγονός ότι οι πρωτεΐνες του ξενιστή μπορεί να φέρουν αντιγονικούς καθοριστές (antigenic determinants) παρόμοιους με αυτούς μικροβίων και ιών. Συνεπώς κατά τη διαδρομή μίας λοίμωξης, η ανοσολογική απάντηση που κινητοποιείται έναντι του ξένου παθογόνου (μικροβίου ή ιού) παράγει αντισώματα που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση προς τους ιστούς του ξενιστή, οδηγώντας σε φλεγμονή, καταστροφή ιστών και αυτοανοσία. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μοριακής μίμησης είναι η σχετιζόμενη με ανεμοβλογιά ITP στα παιδιά¹⁰. Ο παραπάνω μηχανισμός

λοιπόν μπορεί να αποτελεί πολύ πιθανή αιτία έναρξης της οξείας ITP αν και το εκλυτικό αίτιο δεν είναι πάντοτε δυνατό να εντοπισθεί, λόγω της μακράς περιόδου που απαιτείται για την έναρξη της αυτοανοσίας.

Μία άλλη θεωρία βασίζεται στο μηχανισμό των *κρυπτογενών επιτόπων* (cryptic epitopes) και της διασποράς αντιγονικών επιτόπων (determinant spreading). Στην περίπτωση της ITP, τα επικαλυμμένα με αντι-GPIIb/IIIa αιμοπετάλια φαγοκυτταρώνονται και αποδομούνται από τα αντιγονοπαρουσιακά κύτταρα (APCs) που στην πλειονότητά τους είναι μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή δενδριτικά κύτταρα. Η αποδόμηση της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa και άλλων αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνών, όπως της γλυκοπρωτεΐνης GPIb/IX μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ποικιλίας κρυπτογενών επιτόπων (τροποποιημένων δηλαδή νεοαντιγόνων). Τα APCs εκφράζουν στην επιφάνειά τους αυτά τα νέα αντιγόνα και οδηγούν μέσω βοηθητικών μηχανισμών και του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην ενεργοποίηση διαφόρων T λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν ως ξένα αυτά τα αντιγόνα και επάγουν την παραγωγή πολλαπλών αντισωμάτων ποικίλης ειδικότητας, πολλαπλασιάζοντας έτσι την ανοσιακή απάντηση^{2,7,9}.

Εκτός από τους παραπάνω μηχανισμούς, φαίνεται από σχετικές έρευνες ότι τα T λεμφοκύτταρα παίζουν κεντρικό και πολλές φορές ανεξάρτητο ρόλο στην όλη διαδικασία της αυτοάνοσης καταστροφής των αιμοπεταλίων.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η ενεργός φάση της ITP χαρακτηρίζεται από Th1 κυτταρική απάντηση, με αύξηση των αντίστοιχων κυτταροκινών (IL-2, IFN-γ, κλπ) και καταστολή της Th2 κυτταρικής απάντησης με ελάττωση της IL-4 και IL-5^{11,12,13}. Επιπρόσθετα, εκτός από την Th1 ανοσολογική απάντηση, σχετικές μελέτες αποδεικνύουν ότι τα T λεμφοκύτταρα ασθενών με ITP έχουν αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την *απόπτωση* (Apo-1/Fas, granzyme 1 και 2, perforin), γεγονός που υποδηλώνει αντοχή στην απόπτωση των αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα αυτά να συνεχίζουν την ανοσολογική καταστροφή των αιμοπεταλίων¹⁴. Τα T λεμφοκύτταρα επίσης, συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της θρομβοπενίας με απελευθέρωση κυτταροκινών που εμπλέκονται στην ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και/ή στην απελευθέρωση των αιμοπεταλίων από το μυελό. Για παράδειγμα, ένας ισχυρός αναστολέας της ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων θεωρείται ο TGF-β1 που παράγεται από τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα¹⁵.

Επίσης, υπάρχει απευθείας κυτταροτοξική δράση των CD8+ (κυτταροτοξικών) T λεμφοκυττάρων πάνω στα αιμοπετάλια που οδηγεί στη λύση τους, συμβάλλοντας έτσι στο μηχανισμό της θρομβοκυτταροπενίας^{16,17}.

Η καταστροφή τέλος των επικαλυμμένων από αυτοαντισώματα αιμοπεταλίων γίνεται όπως αναφέρθηκε από τα κύτταρα του ΔΕΣ. Θεωρείται ότι κύριος μεσολαβητής σε αυτή τη διαδικασία είναι το σύστημα των *Fc υποδοχέων*. Η δράση των τελευταίων εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητικών υποδοχέων (FcγRIIA και FcγRIIIA) και των κατασταλτικών υποδοχέων (FcγRIIB). Δεν είναι ξεκάθαρο πως ρυθμίζεται αυτή η ισορροπία. Μελέτες που αφορούν πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) των Fcγ υποδοχέων σε σχέση με την κλινική πορεία της ITP δείχνουν ότι κάποιοι υποδοχείς μπορεί να ευθύνονται για την απάντηση σε συγκεκριμένες θεραπείες^{18,19}.

Στα προαναφερθέντα πρέπει να προσθέσουμε την ανεπαρκή παραγωγή αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών που έχει κεντρικότερο ρόλο στην παθοφυσιολογία της θρομβοπενίας στην ITP από ότι παλαιότερα πιστεύονταν. Τρεις κυρίως μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι, η απευθείας δράση των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων πάνω στα μεγακαρυοκύτταρα, η δράση των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων πάνω σε αυτά και η σχετική ανεπάρκεια της θρομβοποιητίνης (TPO) πάρα την παρουσία περιφερικής θρομβοπενίας.

Κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα

Η τυπική εκδήλωση της οξείας ITP (νεοδιαγνωσθείσας, σύμφωνα με τη νέα ορολογία¹) είναι η αιφνίδια εμφάνιση γενικευμένου πετεχειώδους ή/και πορφυρικού εξανθήματος σε ένα προηγουμένως υγιές παιδί, μικρής ηλικίας, συνήθως 1 έως 5 ετών^{20,21}. Στα 2/3 περίπου των περιπτώσεων προηγείται μία μη ειδική λοίμωξη από 1 έως 4 εβδομάδες πριν την εκδήλωση της θρομβοπενίας (περίπου 2 εβδομάδες είναι το συχνότερο μεσοδιάστημα) και συνηθέστερα πρόκειται για ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού²². Σε ορισμένες περιπτώσεις η ITP ακολουθεί κάποια ειδική ιογενή λοίμωξη (ερυθρά, ανεμευλογιά, παρωτίτιδα, λοιμώδες ερύθημα και λοιμώδη μονοπυρήνωση) ή εμβολιασμό με ζώντα εξασθενημένο ιό, συνηθέστερα το εμβόλιο κατά της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR)²³⁻²⁶. Ο κίνδυνος εμφάνισης ITP μετά από εμβολιασμό με MMR είναι υψηλότερος τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά την ανοσοποίηση και υπολογίζεται σε 1 περίπτωση ανά 25000 - 40000 δόσεις του εμβολίου^{24,26}.

Η κλινική εξέταση κατά την πρώτη διάγνωση είναι φυσιολογική, με εξαίρεση τις αιμορραγικές εκδηλώσεις που στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δερματικές, δηλαδή πετέχειες και/ή εκχυμώσεις, ενώ σπανιότερα παρατηρείται επίσταξη, αιματουρία ή αιμορραγία από άλλους βλενογόννους^{21,22,27,28}.

Η παρουσία κλινικά σημαντικής λεμφαδενοπάθειας ή εκσεσημασμένης ηπατοσπληνομεγαλίας συνιστά άτυπη συμπτωματολογία και θέτει την υποψία διαφορετικής διάγνωσης όπως κακοήθειας, κλπ. Το κύριο εργαστηριακό εύρημα σε παιδιά με οξεία (νεοδιαγνωσθείσα) ITP είναι η σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων με ταυτόχρονη παρουσία μεγάλου μεγέθους αυτών (μεγααιμοπεταλίων).

Η εξέταση του μυελού των οστών κρίνεται απαραίτητη όταν υπάρχει άτυπη συμπτωματολογία από την κλινική εξέταση, ευρήματα αλλά εκτός της μεμονωμένης θρομβοκυτταροπενίας, ελάχιστη έως καμία απάντηση στη θεραπεία με IVIG ή όταν πρόκειται ο ασθενής να υποβληθεί σε κορτιζονοθεραπεία ή σπληνεκτομή²⁹⁻³². Η εξέταση του μυελού καλό θα είναι να συνοδεύεται από βιοψία, καθώς αυτή δίνει καλύτερη εκτίμηση της μεγακαρυοποίησης³³. Επίσης, η κυτταρομετρία ροής μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση λευχαιμικών καταστάσεων³⁴.

Διάγνωση-Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της ITP βασίζεται κατά κύριο λόγο στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τη γενική αίματος μαζί με τη μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού επιχρίσματος, με βάση

τα οποία αποκλείονται άλλες αιτίες θρομβοκυτταροπενίας²⁹⁻³¹. Ελλείψει ειδικής εξέτασης που να χρησιμεύει ως “gold standard” για τη διάγνωση της ITP, η τελευταία στηρίζεται στα παραπάνω, ενώ περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις χρειάζονται μόνο στις περιπτώσεις που προκύπτουν άτυπα ευρήματα, είτε ασυνήθιστα για την ITP είτε ενδεικτικά άλλης νόσου.

Σε γενικές γραμμές η διαφορική διάγνωση της ITP θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω νοσήματα³¹.

- HIV, HCV (ειδικά όταν υφίστανται παράγοντες κινδύνου), ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ή άλλες λοιμώξεις
- Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις που σχετίζονται με θρομβοπενία (π.χ. ΣΕΛ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), ιδιαίτερα σε παιδιά >10 ετών^{30,31}
- Ανοσοανεπάρκειες (π.χ. κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια)
- Ηπατική νόσος/ανεπάρκεια
- Φάρμακα (π.χ. ηπαρίνη, κινίνη κλπ.)
- Παθήσεις του μυελού των οστών (π.χ. λευχαιμίες, λεμφοπαραγωγική διαταραχή, απλαστική αναιμία, κλπ.)
- Ιστορικό πρόσφατης μετάγγισης (πορφύρα κατόπιν μετάγγισης)
- Κληρονομική ή συγγενή θρομβοκυτταροπενία (π.χ. Χ-φυλοσύνδετη θρομβοκυτταροπενία, σύνδρομο TAR, MYH9-σχετιζόμενα σύνδρομα κλπ.)^{31,35}, που εύκολα συγχέονται με χρόνια ITP³⁵
- Πιθανότητα κακοποίησης
- Ψευδοθρομβοκυτταροπενία (συγκόλληση αιμοπεταλίων παρουσία EDTA)³⁶

Έκβαση ITP στα παιδιά

Η έκβαση της χρόνιας ITP στα παιδιά είναι γενικά καλή με υψηλά ποσοστά αυτόματης ύφεσης εντός 6 μηνών από τη διάγνωση τουλάχιστον στα 2/3 των περιπτώσεων ενώ μόνο το 15-20% των περιπτώσεων θα μεταπέσει σε χρονιότητα. Τα ποσοστά ωστόσο αυτά δεν αντανakλούν την επιμονή σοβαρής θρομβοπενίας, καθώς η συχνότητα επίμονης συμπτωματικής, σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας που απαιτεί ιατρική παρέμβαση είναι πολύ χαμηλότερη³⁷.

Επιπλέον, είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί από την αρχή ποιο παιδί θα μεταπέσει σε χρονιότητα. Μελέτες από τις Σκανδιναβικές κυρίως χώρες έχουν αναδείξει την ύπουλη, βραδεία έναρξη της νόσου (διάρκεια συμπτωμάτων >14 ημέρες πριν από τη διάγνωση) ως τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη χρονιότητας^{37,38}. Αντίστοιχη πολυκεντρική μελέτη Αμερικάνων επιβεβαίωσε ότι η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση, ο υψηλότερος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων, η απουσία αιμορραγίας από τους βλεννογόνους και η απουσία ιστορικού οξείας λοίμωξης είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες χρονιότητας στην ITP των παιδιών³⁹. Πολύ πρόσφατα προστέθηκε στους παραπάνω δείκτες ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (<6250/μL) και ο χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (<3050/μL) κατά τη διάγνωση^{40,41}. Ωστόσο χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την επιβεβαίωση του τελευταία αυτού προγνωστικού δείκτη και την παθοφυσιολογική ερμηνεία του⁴².

Αιμορραγικές εκδηλώσεις – Κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις των παιδιών με ITP μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες : δερματικές αιμορραγίες (πετέχειες και εκχυμώσεις), αιμορραγίες των βλεννογόνων (επίσταση, βλεννογόνος παρειών-ούλων-υπερώας-αμυγδαλών, μέλαινα, αιματουρία, μηνορραγία) και εσωτερική αιμορραγία (κεντρικό νευρικό σύστημα, περιτοναϊκή κοιλότητα, πνεύμονες, αρθρώσεις ή μύες)⁴³. Η τελευταία κατηγορία περιλαμβάνει την εγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ), που είναι η σοβαρότερη και η δυσμενέστερη από όλες τις επιπλοκές της νόσου⁴⁴.

Καθώς τα αιμοπετάλια στους ασθενείς με ITP είναι πιο αποτελεσματικά ως προς την αιμοστατική τους λειτουργία από ότι στη λευχαιμία ή στην απλαστική αναιμία, οι μέθοδοι προσδιορισμού της σοβαρότητας της αιμορραγίας στην ITP μπορεί να αποδειχθούν πιο χρήσιμοι στο σχεδιασμό της αντιμετώπισής της και την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από ότι ο απόλυτος αριθμός των αιμοπεταλίων⁴⁵.

Οι Buchanan και Adix περιέγραψαν ένα σύστημα κατάταξης και σταδιοποίησης της αιμορραγίας. Η κατάταξη αυτή αναγνωρίστηκε διεθνώς, με μικρή τροποποίηση ως κατάλληλη για την κατηγοριοποίηση των παιδιών με ITP και το σχεδιασμό της αντιμετώπισής τους (Πίνακας 1).³¹

Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια, ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας στη νεοδιαγνωσθείσα ITP ανέρχεται σε περίπου 3%^{27,46,47}. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών αυτών έχει πολύ χαμηλό απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων ($<20 \times 10^9/L$) κατά την εκδήλωση της αιμορραγίας⁴⁷.

Ο κίνδυνος, ωστόσο, εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε παιδιά με νεοδιαγνωσθείσα ITP είναι εξαιρετικά μικρός και κυμαίνεται από 0,1 έως 0,9%. Η διακύμανση αυτή συνδέεται με μια ποικιλία παραγόντων. Πιθανόν το χαμηλό αυτό ποσοστό της ΕΑ να οφείλεται στους ισχυρούς διακυτταρικούς συνδέσμους, που είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο της τριχοειδικής διαπερατότητας στον εγκέφαλο^{48,49}.

Οι Psaila et al κατά τη μελέτη μιας σειράς 40 παιδιών με ΕΑ στα πλαίσια ITP, αναφέρουν ότι στο 25% των παιδιών αυτών η ΕΑ ήταν η πρώτη κλινική εκδήλωση της θρομβοπενίας, και ένα επιπλέον 20% εμφάνισε την επιπλοκή εντός 7 ημερών από τη διάγνωση⁵⁰. Ένα επιπλέον 25% εμφάνισε ΕΑ μεταξύ 1 εβδομάδας και 6 μηνών από τη διάγνωση, ενώ το υπόλοιπο 30% συνέβη μετά τους πρώτους 6 μήνες⁵⁰. Το 90% των παιδιών είχε $<20 \times 10^9/L$ αιμοπετάλια, ενώ από τα 4 παιδιά (10%) που είχαν περισσότερα αιμοπετάλια, στα 3 από τα 4 προηγήθηκε τραυματισμός κεφαλής⁵⁰. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων $<10-20 \times 10^9/L$ και ο τραυματισμός κεφαλής, όπως φαίνεται και από τα παραπάνω, είναι δύο από τους επιβαρυντικούς παράγοντες για την εκδήλωση ΕΑ. Άλλοι παράγοντες επικινδυνότητας είναι η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), αγγειίτιδα σχετιζόμενη με ΣΕΛ και εγκεφαλικές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες⁵⁰⁻⁵³. Τίθεται συνεπώς πολλές φορές το ερώτημα αν πρόκειται πάντα για περιπτώσεις αμιγούς ITP ή συνυπάρχει και άλλο επιβαρυντικό νόσημα (π.χ. ενεργός λοίμωξη, σύνδρομο Evans κλπ)⁵¹. Οι Psaila και συνεργάτες αναφέρουν θνησιμότητα 25% (10 στα 40 παιδιά) και νευρολογικό υπόλειμμα στο 33% των επιζησάντων⁵⁰. Το 70% των παιδιών είχαν λάβει κάποια μορφή θεραπείας για την αύξηση των αιμοπεταλίων πριν την εμφάνιση της ΕΑ,

όπως παρατηρήθηκε και στις περισσότερες μελέτες^{50,53,54}. Η θεραπεία της ΕΑ περιελάμβανε ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG), μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, κορτικοστεροειδή, επείγουσα σπληνεκτομή και σε λίγες περιπτώσεις κρανιοτομή^{29,50,51,53}. Η τελευταία, ωστόσο, κρίθηκε ως η πιο αναποτελεσματική από τους Psaila και συνεργάτες⁵⁰.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα για την ΕΑ είναι η αδυναμία να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς με ΙΤΡ θα προσβληθούν από αυτή.

Δυστυχώς είναι αδύνατη η διενέργεια μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης προκειμένου να διευκρινισθεί αν οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση μειώνει ή όχι τον κίνδυνο ΕΑ στα παιδιά με νεοδιαγνωσθείσα ΙΤΡ και αριθμό αιμοπεταλίων $<20 \times 10^9/L$, καθώς απαιτείται πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών για την εξασφάλιση στατιστικώς σημαντικού αποτελέσματος.

Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι ο ρυθμός αύξησης των αιμοπεταλίων με χορήγηση θεραπείας πρώτης γραμμής (κορτικοστεροειδή ή IVIG) στην υποομάδα παιδιών με ΙΤΡ και κλινικά σημαντική αιμορραγία που διατρέχουν και το μεγαλύτερο κίνδυνο ΕΑ, δεν είναι ο επιθυμητός⁵². Έτσι, το ερώτημα θεραπεία ή όχι παραμένει ανοικτό.

Θεραπεία ΙΤΡ στα παιδιά

Στην έναρξη θεραπείας στα παιδιά με ΙΤΡ ο κλινικός παιδίατρος θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη του :

- τη σοβαρότητα των κλινικών σημείων αιμορραγίας
- τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα
- την ψυχοκοινωνική επίπτωση της νόσου στο παιδί
- την επίδραση της νόσου στην καθημερινότητα του παιδιού

Η εξατομίκευση πρέπει να είναι ο παράγον εκείνος που προσμετράτε στην απόφασή μας για τη θεραπεία στην ΙΤΡ των παιδιών⁵⁵.

Συστάσεις με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων

Οι ασθενείς με $PLT > 30 \times 10^9/L$ δεν χρειάζονται θεραπεία εκτός αν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις (σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις).

Οι ασθενείς στους οποίους τα αιμοπετάλια κυμαίνονται $10-30 \times 10^9/L$ αντιπροσωπεύουν μία κατηγορία, στην οποία η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται βάσει των αιμορραγικών εκδηλώσεων, του τρόπου ζωής και της ψυχοκοινωνικής επίπτωσης της νόσου στο παιδί.

Οι ασθενείς με $PLT < 10 \times 10^9/L$ πρέπει πάντα να αντιμετωπίζονται.

Θεραπεία απαραίτητη ή όχι;

Προτού αναφερθούμε στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα της νεοδιαγνωσθείσας, επίμονης και χρόνιας ΙΤΡ χρειάζεται να συζητηθεί η αναγκαιότητα για χορήγηση θεραπείας σε ένα νόσημα που στα παιδιά είναι εν πολλοίς αυτοπεριοριζόμενο⁵⁶⁻⁵⁹.

α) Θεραπεία νεοδιαγνωσθείσας ITP των παιδιών

Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας στη νεοδιαγνωσθείσα ITP είναι περίπου 3%^{27,46,47}, ο δε κίνδυνος της εγκεφαλικής αιμορραγίας (ΕΑ), η μόνη επιπλοκή που σχετίζεται με θνησιμότητα στην ITP, ανέρχεται σε 0,1-0,3% τις πρώτες 4 εβδομάδες από διάγνωση^{3,47,54,60} με μικρή αύξηση όσο περισσότερο διαρκεί η θρομβοπενία, χωρίς να υπερβαίνει το 1% στις περιπτώσεις χρόνιας ITP⁶⁰. Στο μικρό αυτό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας και ΕΑ στηρίζεται η άποψη για απλή παρακολούθηση παιδιών με νεοδιαγνωσθείσα ITP, καθώς και στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν μείωση της επίπτωσης της ΕΑ σε σχέση με κάποια συγκεκριμένη θεραπεία^{61,62}.

Επιπρόσθετα, αρκετά από τα παιδιά που εκδήλωσαν εγκεφαλική αιμορραγία στα πλαίσια της ITP ελάμβαναν ή είχαν ήδη λάβει αιμαπεταλιο-αυξητική θεραπεία όταν αυτή εκδηλώθηκε^{50,53,54}. Επιπλέον, όλες οι θεραπείες μπορεί να επιφέρουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση της νεοδιαγνωσθείσας ITP προτείνουν την προσέγγιση «παρακολουθώ και περιμένω» με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού και του ασθενούς³¹. Οι ίδιες οδηγίες προτείνουν επίσης την κατηγοριοποίηση των παιδιών με ITP ανάλογα με τη σοβαρότητα της αιμορραγίας (και όχι τον αριθμό των αιμοπεταλίων), προκειμένου βάσει αυτής να καθορισθεί η αναγκαιότητα θεραπευτικής παρέμβασης (Πίνακας 1).

Κατά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση παιδιών με νεοδιαγνωσθείσα ITP, πρώτη γραμμή θεραπείας αποτελούν τα κορτικοστεροειδή, η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg) και η ενδοφλέβια αντι-D σφαιρίνη (Πίνακας 2).

β) Θεραπεία της χρόνιας ITP των παιδιών

Ο θεραπευτικός στόχος στα παιδιά με επίμονη ή χρόνια ITP είναι να διατηρηθεί ένα αιμοστατικό επίπεδο αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας θεραπευτικά μέσα πρώτης γραμμής (π.χ. IVIg, IV αντι-D, βραχεία σχήματα κορτικοστεροειδών)^{21,31,63}, αποφεύγοντας ταυτόχρονα τις ανεπιθύμητες ενέργειες της παρατεταμένης χρήσης κορτικοστεροειδών και τη σπληνεκτομή. Εφόσον χρειάζεται θεραπεία, συνιστώνται βραχεία σχήματα από του στόματος πρεδνιζολόνης (4mg/kg/H x 4 ημέρες, μέγιστη ημερήσια δόση 180mg), περιοδική χορήγηση IVIg (0,8-1 gr/kg εφάπαξ) ή για RH D (+) παιδιά IV αντι-D 75 μg/kg. Γενικά, η όλη αντιμετώπιση των χρόνιων περιστατικών πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα παιδο-αιματολογικά κέντρα.

Στα παιδιά με χρόνια ITP στα οποία οι θεραπείες πρώτης γραμμής αποτυγχάνουν να διατηρήσουν ένα ικανοποιητικό επίπεδο αιμοπεταλίων υπάρχουν οι ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές : δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζόνη υψηλής δόσης (HDMP), ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσποτίνη, κ.α.), ριτουξιμάμπη (Rituximab), σπληνεκτομή, αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-receptor agonists). Η φαρμακευτική αντιμετώπιση παιδιών με χρόνια ITP φαίνεται στον πίνακα 3.

• Ριτουξιμάμπη (Rituximab)

Στα παιδιά με χρόνια και ανθεκτική ΑΘ μετά από αποτυχία ανταπόκρισης στα προαναφερθέντα φάρμακα πρώτης γραμμής, χορηγείται ολοένα και περισσότερο σε μελέτες ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, η ριτουξιμάμπη (Rituximab).

Πρόκειται για ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται στοχευμένα έναντι του επιφανειακού υποδοχέα CD 20 των Β λεμφοκυττάρων, ο οποίος με τη σειρά του λειτουργεί ως διαμεμβρανικό κανάλι ασβεστίου. Η ικανότητά του να καταστρέφει άμεσα τα Β λεμφοκύτταρα και να ελαττώνει έτσι σημαντικά τη παραγωγή των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων βασίζεται σε τρεις μηχανισμούς:

- Λύση των Β λεμφοκυττάρων μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και του συμπλέγματος προσβολής μεμβράνης (Membrane Attack Complex, MAC).
- Κυτταροτοξική καταστροφή τους μέσω σύνδεσης με μακροφάγα και κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer Cells, NKs) που προάγουν την έκλυση περφορίνης και granzyme B.
- Ενεργοποίηση των σηματοδοτικών οδών για απόπτωση των Β-ΛΚ.

Η προηγηθείσα δημοσιευμένη εμπειρία με τον παράγοντα αυτόν δείχνει ικανοποιητικά ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται από 64-75% με θεραπευτικό σχήμα τα 375mg/m² (1δόση/εβδομαδιαίως επί 4 συνεχόμενες εβδομάδες)⁶⁴. Εντούτοις, το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα δεν έχει ακόμα καθοριστεί, διότι προτείνονται εναλλακτικά και πρωτόκολλα με μία εφάπαξ δόση, με μικρότερες δόσεις (100mg/m²×4), ενώ τέλος υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης αναφέρονται και σε συνδυασμό χορήγησης ριτουξιμάμπης με δεξαμεθαζόνη, μόνο όμως σε ενήλικες ασθενείς μέχρι σήμερα⁶⁵. Εκτός από τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και οι μέχρι σήμερα καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες. Η αύξηση των λοιμώξεων στα παιδιά είναι μικρή ιδιαίτερα όταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας λαμβάνουν και προφυλακτική αγωγή με τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη, ενώ σε ενήλικες ασθενείς αναφέρεται μόνο ο κίνδυνος αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β σε φορείς. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρεται η μακρόχρονη επίδραση της ριτουξιμάμπης στα παιδιά με ΑΘ, στην οποία προτείνεται ο εμβολιασμός των παιδιών πριν τη χορήγηση του φαρμάκου ή μετά την αναγέννηση των νέων Β λεμφοκυττάρων^{66,67}. Στα παιδιά ο μέσος χρόνος ανάκαμψης των Β λεμφοκυττάρων κυμαίνεται από 6.9-15 μήνες. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η άμεση και σημαντική μείωση ή εξάλειψη (<1%) των CD20 CD19 Β-ΛΚ μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σχετίζονται και με την καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Τέλος στο ερώτημα κατά πόσο η απάντηση στη ριτουξιμάμπη διαφέρει μεταξύ των σπληνεκτομηθέντων και μη, η μελέτη των Cooper και συνεργατών αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανταπόκρισης μεταξύ των δύο ομάδων⁶⁸.

• Σπληνεκτομή

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη σπληνεκτομή στα παιδιά με χρόνια ΙΤΡ είναι συντηρητικές και αντικατοπτρίζουν το υψηλό ποσοστό αυτόματης ύφεσης στα παιδιά αυτά καθώς και το μικρό αλλά πάντα υπαρκτό κίνδυνο κεραυνοβόλου σηψαιμίας μετά τη σπληνεκτομή, ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών⁶⁹.

Η Διεθνής Ομάδα Εργασίας (IWG), στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνει ότι η σπληνεκτομή μπορεί να δικαιολογηθεί σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας και για παιδιά με χρόνια ανθεκτική ΙΤΡ με σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις, με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των 12-24 μηνών και σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής των παιδιών^{31,70}.

Η αποτελεσματικότητα της σπληνεκτομής σε παιδιά με χρόνια ΙΤΡ φαίνεται ότι αγγίζει ποσοστό 70-80% πλήρους ύφεσης^{29,71}. Ο κίνδυνος ωστόσο κεραυνοβόλου σηψαιμίας μετά τη σπληνεκτομή υπολογίζεται περίπου στο 3% και συνήθως παραμένει εφόρου ζωής. Για το λόγο αυτό απαιτείται τα παιδιά που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική σπληνεκτομή να εμβολιασθούν προηγουμένως κατά του αιμόφιλου ινφλουένζας τύπου Β, του πνευμονιοκόκκου και του μηνιγγιτιδοκόκκου⁷².

Επιπρόσθετα, συστήνεται καθημερινή προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης μέχρι την ηλικία των 5 ετών και τουλάχιστον για ένα χρόνο μετά τη σπληνεκτομή προκειμένου να αποφευχθεί πνευμονιοκοκκική σηψαιμία. Κάποιοι συγγραφείς συστήνουν τη συνέχιση της προφύλαξης μέχρι την ενηλικίωση ή εφόρου ζωής και το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο κάθε 5 χρόνια εφόρου ζωής.

- **Μελλοντική θεραπεία**

Μέχρι σήμερα η θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με χρόνια ΙΤΡ εστιάζονταν στην καταστολή των παραγόμενων αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων και στην παρεμπόδιση του μηχανισμού καταστροφής των ευαισθητοποιημένων αιμοπεταλίων από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα πάνω στον τομέα της άνοσης θρομβοπενίας επικεντρώνεται και στη διέγερση παραγωγής αιμοπεταλίων με νέα μόρια που δεν παρουσιάζουν δομική ομολογία με την θρομβοποιητίνη (ΤΡΟ), αλλά μπορούν να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα της (ΤΡΟ receptors). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (ΤΡΟ mimetics). Οι μεν 1^{ης} γενιάς αποσύρθηκαν, διότι αυξάνουν σημαντικά το ποσοστό ανι-ΤΡΟ αντισωμάτων, ενώ οι 2^{ης} γενιάς αγωνιστές, όπως οι παράγοντες ρομιπλοστίμη (romiplostim) και ελτρόμποπαγκ (eltroborag) χορηγούνται ήδη σε μελέτες με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Από τα φάρμακα αυτά η μεγαλύτερη εμπειρία στα παιδιά με χρόνια ΙΤΡ είναι με ρομιπλοστίμη με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η ρομιπλοστίμη ενεργοποιεί τους c-Mpl υποδοχείς για να διεγείρουν την αύξηση και ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και αυτό έχει ως απώτερο αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Από την εμπειρία που έχει αποκτηθεί από τη χρησιμοποίησή της στους ενήλικες, ακολούθησαν μελέτες στα παιδιά που έδειξαν ύφεση της νόσου. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη των Elalfy MS et al⁷³, διαπιστώθηκε απάντηση στο 83,3% των παιδιών μετά από χορήγηση ρομιπλοστίμης με μέση δόση 2μg/kg χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα από τη θεραπεία ενώ σε άλλη μελέτη οι Bussel et al αναφέρουν ύφεση και αριθμό των αιμοπεταλίων >50x10⁹/L σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ρομιπλοστίμη με μέση δόση 5,4μg/kg και με μέση διάρκεια θεραπείας 167 εβδομάδες χωρίς σοβαρές παρενέργειες⁷⁴. Η απάντηση στη θεραπεία με ρομιπλοστίμη απαιτεί τουλάχιστον 2

εβδομάδες χρήση αυτής, έτσι το φάρμακο αποκλείεται εκ προοιμίου για επείγουσα θεραπεία στην ITP των παιδιών.

Ενθαρρυντικά είναι και τα πρώτα αποτελέσματα από τη χρήση του eltrombopag σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ITP^{75,76} τα οποία επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα και από την αντίστοιχη μελέτη φάσης 3, όπου όμως παρουσιάστηκαν λίγες περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων⁷⁷.

Τέλος, πρόσφατα αναφέρεται στη βιβλιογραφία περίπτωση παιδιού με ITP ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες στο οποίο χορηγήθηκε sirolimus και αύξησε τον αριθμό των αιμοπεταλίων από $41,9 \times 10^9/L$ σε $264 \times 10^9/L$ ⁷⁸. Το σιρίλιμους είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας που επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των T και B λεμφοκυττάρων αναστέλλοντας το μονοπάτι της ραπαμυσίνης (mTOR). Χρησιμοποιείται επιτυχώς για τη θεραπεία θρομβοκυτταροπενίας στα πλαίσια του ανοσο-λεμφοϋπερπλαστικού συνδρόμου (ALPS) και φαίνεται ότι έχει καλά αποτελέσματα και στην ITP.

Η διάθεση νέας γενιάς θεραπευτικών παραγόντων και η ανάγκη συγκριτικών κλινικών μελετών οδήγησε τη διεθνή ομάδα εργασίας (IWG) να θεσπίσει κριτήρια για την κλινικά σημαντική απάντηση στη θεραπεία. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια, ως *πλήρης απάντηση* ορίζεται η άνοδος του αριθμού των αιμοπεταλίων $>100 \times 10^9/L$, ως *απάντηση στη θεραπεία* η επίτευξη επιπέδων αιμοπεταλίων μεταξύ $30-100 \times 10^9/L$ και ο διπλασιασμός του αριθμού των αιμοπεταλίων της διάγνωσης, ενώ *μη απάντηση* θεωρείται αριθμός αιμοπεταλίων $< 30 \times 10^9/L$ ή άνοδός τους λιγότερο από το διπλάσιο αριθμό της διάγνωσης ή παρουσία νέας αιμορραγίας.

- **Θεραπεία σε επείγουσα αιμορραγία**

Σε σπάνιες περιπτώσεις παιδιά που έχουν οξεία ή χρόνια ITP και σοβαρή θρομβοπενία μπορεί να εκδηλώσουν συμπτώματα εσωτερικής ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγία (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία) ή να χρειαστεί να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση και ο αριθμός αιμοπεταλίων τους να είναι $10-20 \times 10^9/L$. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται θεραπεία ικανή να αυξήσει γρήγορα τον αριθμό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων. Μια τακτική είναι η χορήγηση μεθυλπρεδνιζόνης (30mg/kg , max 1g) σε 20-30 λεπτά μαζί με σχετικά μεγάλο όγκο (διπλάσιο ή τριπλάσιο του συνηθισμένου) αιμοπεταλίων. Κατόπιν, χρειάζεται η έναρξη χορήγησης IVIG (1g/kg) και καθημερινή επανάληψη αυτής και της κορτιζόνης συνήθως για 1-2 ημέρες. Η έγχυση της IVIG μπορεί να αυξήσει την επιβίωση των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων. Μετάγγιση αιμοπεταλίων πρέπει να γίνεται 1 μονάδα /ώρα. Επίσης, μπορεί να χρειαστεί μετάγγιση αίματος ώστε να διατηρείται η $\text{Hb} > 10 \text{gr/dl}$.

Ανάλογα με την κλινική εικόνα μπορεί να χρειαστεί ακόμα και επείγουσα σπληνεκτομή ή συνεχής μετάγγιση αιμοπεταλίων. Σε εξαιρετικά επείγουσες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί και ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή αντιϊνωδολυτική θεραπεία.

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση αιμορραγίας και θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΙΤΡ

Αιμορραγία/ποιότητα ζωής	Θεραπευτική προσέγγιση
Στάδιο1. Ήπια αιμορραγία, λίγες πετέχειες (≤ 100) και/ή ≤ 5 μικρές εκχυμώσεις (≤ 3 εκ διάμετρος), όχι βλεννογόνια αιμορραγία.	Παρακολούθηση με συγκατάθεση ασθενούς
Στάδιο2. Ήπια αιμορραγία, πολλές πετέχειες (>100) και/ή >5 μεγάλες εκχυμώσεις (>3 εκ διάμετρο), όχι βλεννογόνια αιμορραγία.	Παρακολούθηση με συγκατάθεση ασθενούς ή θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς
Στάδιο 3. Μέτριας βαρύτητας αιμορραγία, βλεννογόνια αιμορραγία, δραστήριος τρόπος ζωής.	Θεραπευτική παρέμβαση για να επιτευχθεί στάδιο 1 ή 2 σε επιλεγμένα παιδιά
Στάδιο 4. Βλεννογόνια αιμορραγία ή υποψία εσωτερικής αιμορραγίας.	Θεραπευτική παρέμβαση

Από Provan και συν 2010³¹, τροποποιημένο από Bolton-Maggs και Moon 1997²⁷ και Buchanan και Adix 2002.

Πίνακας 2. Θεραπεία πρώτης εκλογής σε παιδιά με νεοδιαγνωσθείσα ΙΤΡ

Προτεινόμενη αντιμετώπιση	Ποσοστό απάντησης στη θεραπεία	Απαιτούμενος χρόνος για αύξηση αιμοπεταλίων	Τοξικότητα	Διάρκεια θεραπευτικού αποτελέσματος
Συμβατική δόση πρεδνιζόνης: 1-2mg/kg/Hx14H 4mg/kg/Hx3-4H	≥75% των ασθενών θα απαντήσουν, ανάλογα με τη δόση	2-7 ημέρες	Παροδικές αλλαγές διάθεσης, γαστρίτιδα. αύξηση βάρους. προσοχή επί ενεργού λοίμωξης και αιμορραγίας πεπτικού	Δεν επιφέρει ίαση
0,8-1gr/kg IVIG Εφάπαξ σε 1 ημέρα	Αποτελεσματική σε >από 80% των ασθενών	1-2 ημέρες	Κεφαλαλγία πυρετός	Δεν επιφέρει ίαση. 1/3 ασθενών επιστρέφουν σε ανεπίτρεπτα χαμηλά αιμοπετάλια σε 2-6 εβδ.
50-75 μg/kg IV αντι-D	Αποτελεσματική σε 50-77% ασθενών, ανάλογα με τη δόση	≥50% απαντούν εντός 24 ωρών	Κεφαλαλγία, πυρετός, ρίγη. Αιμόλυση, νεφρική ανεπάρκεια (εξαιρετικά σπάνιες χωρίς υποκείμενο νόσημα) Αιμορραγία. περιορισμός δραστηριότητας, άγχος, ανησυχία	Παρόμοια με IVIG, αν και αναφέρεται μεγαλύτερη διάρκεια με επανάληψη δόσεων
Παρακολούθηση	2/3 των παιδιών αυτοϊόνται εντός 6 μηνών	Λίγες ημέρες έως 6 μήνες		Η αυτόματη ύφεση συνήθως διαρκεί

Από Provan και συνεργάτες. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood* 2010 ³¹.

Πίνακας 3. Θεραπευτικές επιλογές σε παιδιά με εμμένουσα ή χρόνια ΙΤΡ

Προτεινόμενη Θεραπεία	Ποσοστό επιτυχίας	Χρόνος έως απάντηση	Τοξικότητα	Διάρκεια αποτελέσματος
Δεξαμεθαζόνη 28mg/m ² /d	80% παιδιών και ενηλίκων επιτυγχάνουν αύξηση των αιμοπεταλίων	3 ημέρες	Αϋπνία, διαταραχές συμπεριφοράς, υπέρταση, ανησυχία, καταρράκτης κλπ.	Μικρή διάρκεια, εκτός αν συνεχιστούν οι θεραπευτικοί κύκλοι
Υψηλή δόση μεθυλ- πρεδνιζολόνης (HDMP) 30mg/kg/H x3H+ 20mg/kg/H x4H	60%-100% των παιδιών επιτυγχάνουν αύξηση των αιμοπεταλίων	2-7 ημέρες		
ΡΙτουξιμάμπη 100mg ή 375mg/m ² /εβδ x 4 εβδ	31%-79% αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας	Λίγες εβδομάδες	Καλή ανοχή. Ήπιες αναστρέψιμες παρενέργειες: ορονοσία, εξάνθημα, αρθραλγία, πυρέτιο, κακουχία, κνησμός, ουρτικάρια, φαρυγγικός ερεθισμός	63% επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση διάρκειας 4-30 μηνών. Ωστόσο, τα ποσοστά ποικίλλουν στη βιβλιογραφία
Μεμονωμένα σχήματα ή συνδυασμός : κυκλοσπορίνη Α, αζαθιοπρίνη, πρεδνιζολόνη, IVIG, αντι-D, αλκαλοειδή βίνκα και νταναζόλη	70% ασθενών επιτυγχάνουν αύξηση των αιμοπεταλίων	Ημέρες έως μήνες	Συνήθης τοξικότητα ανοσοκατα- σταλτικών	Ποικίλη
Σπληνεκτομή	60%-70% μακροπρόθεσμα	24 ώρες	Κίνδυνος σηψαιμίας	80% απαντητών διατηρούν θεραπευτικό αποτέλεσμα >4 χρόνια

Από Provan και συνεργάτες. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010 ³¹.

Βιβλιογραφία

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-93.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
3. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmermann S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2549 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2003;143:605-608.
4. Bergmann AK, Grace RF, Neufeld EJ. Genetic studies in pediatric ITP: outlook, feasibility and requirements. *Ann Hematol* 2010; 89(Suppl 1): S95–103.
5. Rischewski JR, Imbach P, Paulussen M, Kühne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): is there a genetic predisposition? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):678-80.
6. Στειακάκη Ε, Περδικογιάννη Χ, Καλμαντή Μ. Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα της παιδικής ηλικίας. Παθογένεια και θεραπεία. *Haema* 2010;1(2):163-171.
7. Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 54:107-116.
8. Shevack E. Organ specific autoimmunity. In Paul WE 9ed): *Fundamental Immunology*. 4th ed. Philadelphia, Pa, Lippincott-Raven Publishers, 1999;1089-1125.
9. Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:9-12.
10. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, Arya N, Petric M, Semple JW, et al. Characterization of platelet reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 2006;133:364-374.
11. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996;87(10):4245-54.
12. Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlaha V, Kyrtsionis MC, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1774-9.
13. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, Maniatis A, Mouzaki A. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004;103(7):2645-7.

14. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H. Disturbedb apoptosis of T cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2005;93:139-144.
15. Andersson PO, Olsson A, Wadenvik H. Reduced transforming growth factor-beta production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *br J Haematol* 2002;116:862-867.
16. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine* 2003;9:1123-1124.
17. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76:427-431.
18. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br j Haematol* 2001;115:125-130.
19. Cooper N, heddle NM, has M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, Woloski BM, Bussel JB. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increase by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-d by FcgammaRIIa and FcgammaRIIIa polymorphisms. *Br J Haematol* 2004;124:511-518.
20. Montgomery R, Scott P. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders, 2004;1670-1671.
21. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:249-273.
22. Choi SI, McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Can Med Assoc J* 1967;97:562-568.
23. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84:227-229.
24. Black c, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Pharmacol* 2003;55:107-111.
25. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthij S; NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838-1840.
26. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 2008;121:e687-692.
27. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997;350:620-623.
28. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura : 20 years later. *Semin Throm Hemost* 2003;29:605-617.

29. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
30. British Committee for Standards in Haematology General Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
31. 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;115:168-186.
32. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura : case series and literature review. *Clin Appl Thromb Thromb Hemost* 2002;8:73-76.
33. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan, Oski eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1998.
34. Mittal S, Blaylock MG, Gulligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93:151-152.
35. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-398.
36. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984;59:123-125.
37. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG; NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007;138:513-516.
38. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries : epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94:178-84.
39. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambridge S. A population based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 2008;121:e506-512.
40. Ahmed I, Rajpurkar m, Thomas R, Chilur m. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:508-511.
41. Deel MD, Kong M, Cross KP, Bertolone SJ. Absolute Counts as prognostic indicators for immune thrombpcytopenia outcomes in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1967-1974.
42. Heitink-Polle KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124(22):3295-307.
43. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(Suppl 1):S42-46.

44. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITR Study Group (ICIS). *Blood* 2013;doi:10.1182/blood-2012-12-466375.
45. Buchanan GR, Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:277-285.
46. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood : retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:253-267.
47. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003-4008.
48. Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med* 2008;359:1261-1270.
49. Adly AA, Ragab IA, Ismail EA, Farahat MM. Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets* 2014, Oct 28:1-6.
50. Psaiola 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;114:4777-4783.
51. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch Dis Child* 1994;71:251-253.
52. Medeiros RL, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133:334-339.
53. Brutros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura : a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:660-664.
54. Bolton-Maggs P, Moon I. National audit of the management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against UK guidelines : closing the loop-Education and re-audit demonstrate a change in practice. *Blood* 2001;98:58b.
55. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008;6:1-14.
56. Marks MK, Vadamalayan B, Ekert H, South MJ. Intended management of children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a national survey. *J Paediatr Child Health* 2005;41:52-55.
57. Imbach P. Advances in the management of ITP in children and adults. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12(6):384-7.
58. Ozsoylu S. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) : over 40 year experiences. *Medical J of Islamic World Academy of Science* 2011;19(4):151-160.

59. Gadner H. Management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5.3:201-221.
60. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-875.
61. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or “ the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease”). *Semin Thromb Hemost* 2001;27:269-275.
62. Dickerhoff R, von Ruecker A. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 2000;137:629-632.
63. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr hematol Oncol* 2003;25(Supl 1):S28-33.
64. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 2009;144:552-8.
65. Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 2006;84:48-53.
66. Cooper N, Bussel JB. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:94-100.
67. Patel VL, Mahevas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes % years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989-5995.
68. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, et al. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol* 2007;14:642-6.
69. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, Giordano P, Loffredo G, Nobili B, et al. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:742-745.
70. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;124:2858-2866.
71. Kuhne T, Blanchette , Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY, Richewski 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;49:829-834.
72. Prece VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:595-603.

73. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol* 2011;90(11):1341-4.
74. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, Stine K, Kalpatthi R, Gnarr DJ, et al. Long-term use of the thrombopoietin mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2014;doi 10.1002/pbc.25136.
75. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, KOvaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-2247.
76. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A. Safety and efficacy of eltrombopag of treatment of chronic immune thrombpcytopenia: results of the long-term, open label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537-545.
77. 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, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
78. Geng W, de Angulo G. A pediatric case of chronic immune thrombocytopenic purpura treated with sirolimus. *Annals of Hematology & Oncology* 2014;1(1):2.
79. Παπαγιάννη Ανδρομάχη. Συμβολή της εργαστηριακής διερεύνησης και της μελέτης του γονιδιακού πολυμορφισμού των Fcγ υποδοχέων IIα και IIIα στην ιδιοπαθή άνοση θρομβοπενία των παιδιών. Διδακτορική Διατριβή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη 2012.
80. Παπαδάκη Ελένη (guest editor). Αυτοάνοση θρομβοπενία. *Haema*; 2010(1):2 (Ιούλιος-Σεπτέμβριος).
81. Πανά Ζωή Δωροθέα. Νεότερα δεδομένα στην παθοφυσιολογία και θεραπεία της άνοσης θρομβοπενίας στα παιδιά. 21η Επιστημονική Ημερίδα «Επίκαιρα Θέματα στην Παιδιατρική» Β' Παιδιατρική Κλινική, Διευθύντρια: Αθανασιάδου Φανή, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη 22 Ιανουαρίου 2011.