

TRATAMENTUL CU TERAPII DERIVATE DIN PLASMĂ UMANĂ (IMUNOGLOBULINE POLIVALENTE PE CALE INTRAVENOASĂ ȘI IMUNOBLOBULINA ANTI-D) ÎN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI) ACUTĂ LA COPIL

OLIMPIU STAN¹, GABRIELA MICULSCHI², HORTENSIA IONIȚĂ³

¹Ambulatorul Spitalului Clinic Județean Oradea

²Spitalul Clinic de Copii „Doctor Gavril Curteanu” Oradea

³Spitalul Clinic Municipal Timișoara

Rezumat

Administrarea intravenoasă, în ultimii 20 de ani, a dozelor mari de IgG (globulină imună obținută din plasma donatorilor sănătoși) a avut efecte benefice asupra pacienților cu boli autoimune. Este opțiunea de tratament, alături de corticoizi în doze mari sau imunoglobulina anti-D, care se recomandă copiilor cu purpură trombocitopenică idiopatică (PTI) acută, cu risc pentru hemoragie intracraniană.

Cuvinte cheie: efecte imunomodulatoare, blocada receptorilor Fc, transfuzii plachetare, terapie cu globulină imună, pulsterapie i.v.

THE TREATMENT WITH HUMAN PLASMA DERIVED THERAPIES (INTRAVENOUS POLYVALENT IMMUNE GLOBULINS AND ANTI-D IMMUNE GLOBULIN) IN CHILD'S ACUTE IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPLE (ITP)

Abstract

For more than two decades intravenous immunoglobulins (IVIG) have benefited patients with autoimmune diseases. Immune globuline is prepared from pooled plasma from healthy blood donors. Many authors recommend IVIG, high doses of corticosteroids, or anti-D to treat the children with acute ITP at risk for intracranial hemorrhage.

Keywords: immunomodulatory effects, blockade of Fc receptors, platelet transfusions, immune globuline therapy, high-dose i.v. pulses.

Date generale despre PTI la copil

PTI acută a copilului este cauza cea mai frecventă de trombocitopenie a copilăriei, determinând uneori sângerări excesive intracraniene sau în tractul gastro – intestinal. La copil, PTI ar rezulta din interacțiunea unui anticorp împotriva antigenelor plachetare, ca răspuns imun neadekvat la infecția virală sau la imunizare [1]. Antigenul viral asociat suprafeței plachetare [2] stimulează formarea de complexe imune, ce produc agregarea plachetelor și ulterior înlăturarea lor de către splină [3]. Atașarea complexelor imune la membrana trombocitară este nespecifică [4], iar eliminarea

lor duce la „stingerea” procesului și revenirea la normal a numărului de trombocite [3]. La copil autoanticorpii se consideră a fi absenți în majoritatea cazurilor [5], iar riscul sângerărilor serioase scade datorită formării trombocitelor tinere, mai active în hemostază [6].

Dacă nu există sângerare severă, iar trombocitele sunt peste 30.000/mm³ [4], copiii ar necesita doar observație [3], mai ales că sunt posibile vindecări și remisiuni spontane în 80% din cazuri [2], fără tratament activ, dar cu revenirea trombocitelor la un nivel care să permită copiilor o activitate normală [5].

Terapia cu IVIG

S-a constatat că **terapia cu** imunoglobuline polivalente pe cale intravenoasă (**IVIG**) scurtează durata trombocitopeniei severe, definită ca valoare sub 20.000/mm³. În

Articol intrat la redacție în data de: 18.02.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 28.05.2010

Acceptat în data de: 30.05.2010

Adresa pentru corespondență: stanhorea@yahoo.com

hemoragii severe cu risc vital se recomandă doze mari de corticosteroizi (30 mg/kg/zi metilprednisolon intravenos) și doze mari de IVIG, ca și transfuzie plachetară [7,8,9]. Transfuziile de plachete au indicație profilactică în scopul evitării hemoragiilor la cei cu valori ale trombocitelor sub 10.000/mm³ și de menținere a unui număr de peste 100.000/mm³ la cei cu hemoragie intracraniană (HI), sau sunt supuși unui act chirurgical major, dar indicația în PTI se rezumă la copilul cu sângerare activă [10].

Terapia cu IVIG în PTI acută cu doza de 0,8-1 g/kg/zi este eficientă la 85 % din cazuri [6]. IVIG reprezintă tratamentul de elecție pentru sângerarea acută severă, deoarece produce o creștere mai rapidă a numărului de trombocite, față de steroizii administrați pe cale orală [1,11]. Durata terapiei este de 1-3 zile [8]. Unii autori recomandă a doua doză după 24 de ore, dacă numărul plachetelor se menține sub 40.000-50.000/mm³ [8], situație în care se pot asocia steroizi în doze mari (metilprednisolon) [1] sau anti-D. Această terapie specifică se adresează pacienților cu sângerare ce a produs anemie și celor la care persistă trombocitopenia severă (sub 10000/mm³) la câteva săptămâni după diagnostic [6]. IVIG poate fi eficientă când pacientul este rezistent la corticoizi, răspunsurile fiind rapide și pot persista câteva săptămâni.

Perfuzarea IVIG durează 4-6 ore. IVIG este bine tolerată în general, cu excepția unei cefalei postperfuzare. Rareori pot să apară efecte adverse precum meningita aseptică, insuficiența renală acută, insuficiența pulmonară, tromboza sau hemoliza. Cefalea poate constitui fie un semn de meningită aseptică, fie de hemoragie intracerebrală (HI); pentru precizarea diagnosticului sunt necesare explorări imagistice ale creierului [8]. După IVIG în doză de 1g/kg/zi timp de 1-2 zile succesive, trombocitele cresc în 2-4 zile, efectul fiind de obicei tranzitoriu, durând doar 2-4 săptămâni.

Mecanism de acțiune

Mecanismul imunomodular al acțiunii IVIG implică ocuparea receptorilor Fc de pe celula endotelială, ducând la supraviețuirea plachetelor opsonizate. Pe lângă dozele amintite (1g/kg/zi pentru 1-3 zile), se folosesc și alte doze, respectiv 400 mg/kg/zi timp de 5 zile, în combinație cu corticosteroizi (prednison 4 mg/kg/zi timp de 4 zile). Acest tratament este indicat la pacienții considerați a avea cel mai mare risc pentru HI [11]. IVIG este o soluție sterilă obținută din plasma reunită a mii de donatori. Preparatele neselectionate conțin 95 % IgG nespecifică, cu toate cele 4 subclase și urme din alte Ig similare cu serul uman. Prin această blocare a receptorilor Fc de pe macrofage, IVIG își exercită efectul terapeutic major [6]. Prezența anticorpilor anti-idiotip din preparat neutralizează anticorpii în unele boli autoimune [17,18], scad anticorpii reactivi la pacienții intens sensibilizați. Anticorpii anti-idiotip pot suprima limfocitele B și deci producția de autoanticorpi, întrucât aceste celule exprimă pe suprafața lor aceiași idiotipi [11].

Prin efectul imunosupresiv [12], în cazul pacienților cu trombocitopenie aloimună, IVIG ameliorează pe termen scurt trombocitopenia [19]. Acest efect benefic de scurtă durată și-a dovedit eficiența în cazul trombocitopeniei mediate imun, la care orice strategie de transfuzie s-a dovedit ineficace [10].

Mecanismul imunomodulator și imunosupresiv permit transplantul în incompatibilitatea de organ [19,20], deoarece suprimă anticorpii HLA la pacienții sensibilizați, dar și în incompatibilitatea ABO. Prin caracterul imunomodulator, IVIG nu produce limfopenie și nu se asociază cu infecții. Modul de acțiune cuprinde modularea expresiei și funcției receptorilor Fc, interferența cu activarea complementului și rețeaua de citokine, aportul de anti-idiotipi, efecte pe activarea și diferențierea T și B, inclusiv pe funcțiile efectoare ale acestor celule [19]. O explicație unificatoare pentru efectele benefice imunoefectoare [17] ale dozelor mari de IgG exogen în bolile autoimune, este accelerația ratei catabolismului IgG [21]. Saturarea receptorului protector intracelular în stări de hipergamaglobulinemie accelerează catabolismul IgG [21]. Astfel, prin depleția IgG, se explică beneficiul temporar al terapiei cu doze mari de IgG provenit din plasma normală în autoimunitatea mediată prin IgG patogen. S-ar putea folosi strategii ce ținesc acest receptor, care să fie mai economice și mai eficiente pe perioade mai lungi, care să accelereze catabolismul autoanticorpilor patogeni și fără ca IgG să manifeste rebound, pentru că sinteza IgG nu este afectată de rata catabolismului, ci este mediata de stimularea imună [22].

Cel mai rapid răspuns manifestat prin creșterea numărului de trombocite se obține cu IVIG, scurtându-se astfel durata trombocitopeniei severe. Efectul se obține în medie în două zile. S-a constatat o diferență nesemnificativă între IVIG și prednison 4 ml/kg/zi, deoarece ambele dau răspunsuri plachetare puternice și rapide. Pentru cel puțin două treimi din copii, doza minimă unică de 0,8 g/kg/zi are eficacitate similară cu doza totală de 2 g/kg/zi. Dozele mai mari pot fi asociate cu un risc mai mare al efectelor secundare [12].

Efectele adverse ale terapiei IVIG, de regulă tranzitorii, apar la 75 % din copiii tratați [13]. Astfel de efecte nedorite se pot întâlni în timpul perfuziei – cefalea, care se remite, reducând viteza de administrare. Alte efecte nedorite sunt: febra, frisoanele, grețuri, lombalgii, mialgii, creșterea presiunii arteriale. Meningita aseptică cu pleiocitoza LCR apare la 48-72 ore de la terminarea perfuziei, prezintă fotofobie, meningism. Simptomele dispar spontan, pot fi prevenite cu antiinflamatoare nesteroidiene și acetaminofen. Un efect advers sever este reacția anafilactică, ce apare la cei cu deficiență totală în IgA [11,17]. O altă complicație este anemia hemolitică, dată de prezența aloanticorpilor eritrocitari în preparat. Testul Coombs este pozitiv. Se va diferenția de sindromul Evans

prin apariția bruscă a hemolizei după terapie [11]. Scăderea moderată a numărului de neutrofile se poate observa după terapia IVIG, explicația fiind prezența anticorpilor antineutrofilici în preparat [8].

Corticoterapia

Steroizii orali reprezintă standardul de aur în terapia PTI la copil. Dozele de steroizi orali sunt 4 mg/kg/zi pentru 4 zile [1], dacă există sângerare mucoasă și simptome cutanate extinse [12]. Timpul mediu în atingerea cifrelor de trombocite peste 50.000/mm³ a fost de 4 zile cu prednison 4 mg/kg/zi timp de 4 zile [13], sau 7 zile în aceleași condiții [14]. Este recomandată scăderea progresivă a dozelor în 21 de zile [13]. Dozele tradiționale de prednison 1-2 mg/kg/zi nu duc la creșterea rapidă a numărului de trombocite la majoritatea copiilor cu PTI acută. Doza de 2 mg/kg/zi nu aduce beneficiu față de grupul de copii netratat. Dimpotrivă, răspunsul plachetar la doza de 30 mg/kg metilprednisolon i.v., timp de 3 zile a dus la normalizarea numărului de trombocite în 72 de ore. S-a constatat în studii cu număr redus de pacienți un beneficiu egal cu al IVIG. S-a constatat o diferență nesemnificativă între IVIG și prednison 4 mg/kg/zi, deoarece ambele dau răspunsuri plachetare puternice și rapide. Corticoizii pe cale orală în doze convenționale nu determină o creștere rapidă a numărului de trombocite la majoritatea copiilor cu PTI acut.

Schema de tratament cu doze mari de prednison (4 mg/kg/zi) este eficace și suficientă pe o durată de 4 zile [12,13,14] la copii cu manifestări hemoragice cutanate extinse, sângerări mucoase și trombocite sub 10.000/mm³. Dozele se scad treptat în 2 săptămâni până la 1-2 mg/zi. 33% din pacienți pot avea răspuns pe termen lung. Diferențele față de loturile netratate nu sunt întotdeauna semnificative. Dozele mari de metilprednisolon se folosesc ca alternativă la IVIG. Creșterea numărului de trombocite este mai rapidă decât după terapia cu prednison per os. Rezultatele după corticoizi în doze mari sunt impresionante, similare cu ale IVIG. S-a observat glicozuria și modificări de comportament la doze mai mari de metilprednisolon. De aceea se folosește alternativa dozelor de prednison 4 mg/kg/zi pe cale orală.

Efectele secundare ale corticosteroizilor rezultă din prelungirea perioadei de tratament peste o lună: întârzierea creșterii, osteoporoza, retenția de lichide, psihoza, cataracta, hipertensiunea arterială.

Mecanismele de acțiune sunt creșterea stabilității vasculare prin efect asupra celulei endoteliale, reducerea producției de autoanticorpi, creșterea producției de plachete la nivelul măduvei osoase, scăderea eliminării plachetelor purtătoare de anticorpi. Prin tratamentul cu steroizi, durata de viață a plachetelor crește. Eficacitatea steroizilor mai rezultă din scurtarea timpului de sângerare și din reducerea manifestărilor peteșiale.

Terapia de primă linie în PTI acută se bazează pe corticoizi 4 mg/kg timp de 4 zile și IVIG; trombocitele cresc la valori de peste 20.000/mm³ în 1-2 zile și peste 50.000/mm³ în 3-4 zile [15]. IVIG sunt rapid eficiente și reprezintă tratamentul agresiv alături de prednison sau anti-D 75μg/kg la cei Rh pozitiv [16]. Normalizarea numărului de trombocite apare în 5-10 zile cu doze de 400 mg/kg/zi timp de 5 zile. O alternativă este pulstherapia cu metilprednisolon (MP) i.v. timp de 3 zile 30 mg/kg/zi; numărul de trombocite atinge cu MP un răspuns și nivel de siguranță comparabil cu IVIG [2,11]. Costul cu această schemă terapeutică este mult mai mic, iar creșterea trombocitelor este mai rapidă decât cu steroizi orali [11]. Indicații ale IVIG mai sunt: un epistaxis persistent, purpura „umedă”, sângerarea clinică, sângerarea internă, hemoragiile retiniene, sângerarea nazală în torent, hematuria, menoragia, melena. Doza de 0,8 gr/kg ca doză unică de IVIG poate fi suficientă [6,8], a doua doză se administrează după 24 de ore dacă trombocitele rămân sub 40.000-50.000/mm³ [6], sau în sângerarea severă ce apare la 2% – 4% copii [1], unde este necesară evitarea HI – complicație rar semnalată, când trombocitele au crescut peste 50.000/mm³ [6]. Pacientul care necesită chirurgie de urgență beneficiază de MP asociat cu IVIG timp de 2-3 zile și o perfuzie de trombocite. Vincristina poate fi parte a tratamentului combinativ. Preparatele aminitite nu influențează timpul de apariție al vindecării spontane, scad clearance-ul plachetelor sensibilizate și mai puțin producția de anticorpi [16]. Se rezervă celor cu anemie prin sângerare sau celor care rămân cu trombocitopenie severă la câteva săptămâni după diagnostic.

După mai multe terapii eșuate și trombocitopenie severă, copilul poate beneficia de transfuzie de schimb, plasmafereză, apoi transfuzie plachetară [6]. Tratamentul de urgență cuprinde IVIG, steroizi, splenectomia [6,11]. După transfuzii plachetare trombocitele nu cresc semnificativ [2,8], însă s-au semnalat și excepții. În astfel de cazuri, trombocitele în perfuzie continuă de 1 unitate/m²/oră pot controla hemoragia [11]. Se poate lua în considerare plasmafereza, ca tratament alternativ.

Copilul cu HI asociată cu trombocitopenie severă, splenectomizat, după eșuarea terapiei specifice cu IVIG, prednison, transfuzii de plachete, poate beneficia de plasmafereză ca mijloc de rezervă a tratamentului [6,11], sau steroizi 0,1 mg/kg/zi pentru ameliorarea integrității endoteliale [11]. La pacientul cu traumatism cranian se aplică IVIG sau anti-D 50 μg/kg, mai ales dacă pacientul are sângerare spontană, PTI recent diagnosticată, iar numărul de trombocite este sub 20.000/mm³. Dacă traumatismul cranian este sever se recomandă hidroclortizon, IVIG 8-10mg/kg [6].

Mijloacele de rezervă în PTI acută sunt **plasmafereza, transfuzia de trombocite, splenectomia de urgență, vincristina**. Splenectomia normalizează numărul de trombocite la 75% din copii. Are indicație la

cei cu manifestări hemoragice severe, care nu răspund la corticoizi, gama globulină și transfuzii de trombocite. La copiii splenectomizați la care terapia specifică nu ameliorează numărul de trombocite, se indică transfuzie de schimb sau plasmafereză, urmate de transfuzie plachetară. La copilul cu HI, cu status neurologic agravat pot fi utile splenectomia și explorarea neurochirurgicală, după steroizi, gama globulină și transfuzii de trombocite. Imunoglobulina anti-D și-a dovedit eficacitatea atât în formele acute, cât și în cele cronice, refractare ale PTI la copil.

Administrarea anti-D nu poate fi recomandată în urgență la copiii cu PTI acută, deoarece răspunsul plachetar este mai lent, după 72 de ore. Această imunoglobulină policlonală specifică hiperimună este obținută din plasmă colectate de la donatori selecționați. Se administrează la pacienți Rh pozitiv și care au o splină funcțională.

Imunoglobulina anti-D

A doua opțiune pentru tratamentul PTI acută [8] este imunoglobulina anti-D (conține aloanticorpi hematici). **Este o Ig policlonală specifică, hiperimună, obținută de la donatorii selecționați prin fracționarea plasmăi, precipitare cu alcool la rece și trecere prin sistem de clearance viral. Face parte din terapia combinată în PTI severă.** Efectul ei este mai tardiv față de IVIG și maximul de creștere al numărului de trombocite este ceva mai mic față de IVIG, dar se dă în minute și nu în ore. Este eficientă la cei Rh pozitiv, determină scăderea HB cu 0,5-2 % și hemoliză ușoară intravasculară. **Hemoliza severă apare doar la 5 % din copiii tratați. În dozaj suficient de 50 µg/kg [6,12], eficacitatea este comparabilă cu IVIG și steroizii. Creșterea trombocitelor cu 20.000/mm³ apare în două zile, la 80-85% din pacienți. Răspunsul este mai mare la copil decât la adult, intervalul între doze este de 24 de zile, splenectomizații nu răspund. Clearance-ul splenic al hematiilor opsonizate cu anti-D interferează cu înlăturarea plachetelor acoperite cu anticorpi. Legarea de receptorii Fc macrofagici poate avea efecte imunomodulatorii.** Răspunsuri impresionante apar după doze de 75 µg/kg. Această doză conferă la pacientul cu PTI o creștere mai rapidă și pe o perioadă mai lungă de timp a numărului de trombocite decât doza de 50 µg/kg/zi.

Eficacitatea clinică în PTI cronică la copil s-a tradus prin evitarea splenectomiei la pacienții tratați cu anti-D. În schimb, hemoliza intravasculară reprezintă un efect secundar serios, cu potențial letal. Urmarea este anemia, insuficiența renală, coagularea intravasculară diseminată, precedate de hemoglobinemie și hemoglobinurie. **Dozele se reduc la pacienții anemici, fiind necesară o evaluare clinică și de laborator la 5 zile după administrare [23].**

Tratamentul suportiv al PTI acută constă în transfuzii plachetare, tamponament nazal, hormoni anovulatori (pentru menoragia severă), antifibrinolitice (pentru sângerarea mucoasă). Plasmafereza se indică

dacă sângerarea persistă cu toate măsurile amintite. Dacă plasmafereza este urmată de transfuzii plachetare, ea va crește supraviețuirea plachetelor transfuzate, prin înlăturarea anticorpilor antiplachetari. Există experiență limitată cu factorul VIIa recombinant [16]. Tratamentul imunosupresor trebuie rezervat cazurilor **care** nu răspund la corticoizi sau splenectomie. Rezultatele la copil sunt nesatisfăcătoare și există riscul de infertilitate și carcinogeneză. Se poate administra vincristina (tratament intravenos în bolus) 0,02 mg/kg săptămânal.

Vincristina face parte din combinația cu metilprednisolon, IVIG, transfuzii plachetare, la cazurile **care** necesită tratament urgent. Conform unor studii, **vincristina** ar da rezultate mai bune la pacienții în prealabil splenectomizați [11]. Riscul decedului asociat actului chirurgical este mai mare decât riscul decedului prin PTI. Splenectomia se justifică în prezența hemoragiilor cu risc vital prin trombocitopenie profundă, a menoragiilor persistente, sau a unor restricții foarte severe în activitatea copilului.

Concluzii. Recomandări

Scopul terapiei în PTI acută este creșterea numărului de trombocite, scăderea riscului hemoragiilor serioase, prevenirea HI și înlăturarea sângerărilor prelungite. Eficacitatea terapiei poate fi estimată doar prin creșterea numărului de trombocite sau printr-o diminuare a manifestărilor hemoragice. Corticoterapia, imunoglobulinele și splenectomia cresc numărul de trombocite și scad riscul hemoragiilor serioase la majoritatea pacienților. Corticoizii pe cale orală în doze convenționale de 1-2 mg/kg/zi reprezintă tratamentul de primă linie în PTI acută. Această schemă nu asigură o creștere semnificativă a numărului de trombocite față de situația lipsei de tratament. Dimpotrivă, numărul de plachete crește rapid la 70-80% din copii, sub tratament de 4 mg/kg/zi timp de 4 zile. Această doză are efecte secundare minime. Se recurge la acest tratament când sângerarea este semnificativă și numărul de trombocite este foarte scăzut. O alternativă la acest tratament este perfuzia cu doze mari pulsate de corticoizi, metilprednisolon 30 mg/kg/zi timp de 3 de zile. Cu ambele terapii se obțin creșteri ale trombocitelor la nivele hemostatice sigure. IVIG se rezervă urgențelor și pacienților cu sângerare activă, ce nu prezintă remisiune și nu răspund la steroizi.

Anti-D are efecte benefice și reprezintă medicamentul de linia a doua în PTI la copil. Timpul de răspuns trombocitar ar fi asemănător terapiei cu prednison 4 mg/kg/zi și mai lent decât în cazul IVIG. Alegerea între IVIG și prednison 4 mg/kg/zi nu este clar delimitată. Prezintă inconveniente la pacientul cu sângerare activă, anemic, cu trombocitopenie severă, datorită scăderii predictibile a valorilor hemoglobinei și creșterii mai lente a numărului de trombocite.

Splenectomia transformă un pacient cu trombo-

citopenie severă și sângerare dificil de controlat într-un pacient ce pare să nu mai necesite monitorizare frecventă, spitalizări frecvente sau restricții în stilul de viață. Este benefică copilului a cărui boală nu dă semne de remisiune și care prezintă un număr scăzut de trombocite, între 20.000-30.000/mm³, echimoze, menoragie. Pacienții refuză la început splenectomia considerând inacceptabil prelevarea unui organ sănătos. Această opinie este întărită de faptul că anti-D poate amâna sau chiar evita splenectomia.

Tratamentul de urgență este inițiat cu metil-prednisolon i.v. combinat cu IVIG. La acestea se asociază vincristina, transfuziile plachetare pentru cazurile cu sângerare cu risc vital sau după traumatism cranian. Tratamentul se recomandă înaintea efectuării splenectomiei. Factorul VIIa recombinant se poate adăuga la cei care nu răspund la alte terapii, dacă este cazul obținerii unui răspuns imediat, de exemplu HI. Se evită terapia cu anti-D, din cauza riscului hemolizei intravasculare la cei cu test antiglobulinic pozitiv.

Măsurile generale de evitare a sângerării se inițiază prin excluderea unor medicamente ce afectează funcția trombocitară. La acestea se adaugă controlul tensiunii arteriale, evitarea traumatismelor și reducerea sângerărilor mucoase cu acid aminocaproic, desmopresin acetat. Controlul sângerării orale după extracție dentară se face cu acid aminocaproic sau acid tranexamic, trombină, collagen în aplicare locală. Pentru controlul menoragiei se administrează progestageni.

Bibliografie

1. Paula Bolton – Maggs, Angela Thomas Disorders of the blood and bone marrow In : Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics, 6th edition. Neil McIntosh, Peter J. Helms, Rosalind L. Smith (eds.), Churchill Livingstone, 2003
2. James N. George Platelet Disorders In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th edition, Mark H. Beers, Robert Berrow (eds), Merck Research Laboratories, West Point, 1999
3. Elaine Simpson Hematological Disorders In: Jolly's Diseases of Children, 6th edition, Malcom Levine (ed.), Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1990
4. A. V. Hoffbrand, J. E. Pettit, P. A. H. Moss, Essential Haematology, 4th edition, Blackwell Science, Massachusetts, 2001
5. C. Powell, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In: Handbook of Pediatric Emergency Medicine, P. O. Brennan, K. Berry, C. Powell, M. V. Pusic (eds.), Bios Scientific Publisher, Oxford, U. K., 2003
6. Alain R. Cohen, Cathrine S. Manno Hematologic Emergencies In: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 5th edition, Gary R. Fleisher, Stephen Ludwig, Fred M. Henretig (eds.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006
7. Barrios N. J., Humbert J. R., McNeil J. Treatment of Acute

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura with High – Dose Methylprednisolone and Immunoglobulin. Acta Haematologica, 1993, 89, 6 – 9

8. Daniel R. Ambruso, Taru Hays, Neil A. Goldenberg Hematologic Disorders In: Current Diagnosis and Treatment Pediatrics, 19th edition, William W. Hay, Myron J. Levin, Judith M. Soud Heimer, McGraw Hill, 2009

9. Timothy G. Janz, Glenn C. Hamilton In: Rosens's Emergency Medicine. Concepts and Clinical Practice, 7th edition, John A. Marx (edition – in – chief), Mosby, Philadelphia, 2010

10. Pediatric Transfusion: a Physician's Handbook, 3th edition, Susan D. Roseff (ed.) AABB Bethesda Maryland, 2009

11. Diana Schultz Beardsley, David G. Nathan Platelet Abnormalities in Infancy and Childhood in Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th edition, vol. 2, David G. Nathan, Stuart H. Orkin (eds.), Saunders Philadelphia, 1998

12. Guidelines of the Investigations and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and Pregnancy, British Journal of Haematology, 2003, 120, 574- 596

13. Blanchette V. S., Luke B., Andrew M., et all. A Prospective Randomized Trial of High – Dose Intravenous Immune Globuline G Therapy, Oral Prednisone Therapy and No Therapy in Childhood Acute Immune Thrombocytopenic Purpura. Journal of Pediatrics, 123, 989 – 995, 1993

14. Carcao M. D., Zipursky A., Butchart S. et all. Short – Course Oral Prednisone Therapy in Children Presenting with Acute Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). Acta Paediatrica Suppl, 424, 71 – 74, 1998

15. B. Saxon Abnormal Bleeding and Clotting in: Practical Paediatrics, D. M. Robertson, M. South (eds.), 6th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006

16. Douglas B. Cines, Victor Blanchette Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in: Thrombocytopenia, edited by Keith R. McCrae, Taylor and Francis Group, New York, 2006

17. Michel D. Kazatchkine, Srinu V. Kaveri Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin, N. Engl. J. Med, 2001, 345, 10, 747 – 755

18. Ballow M. Mechanisms of Action of Intravenous Immune Serum Globuline in autoimmune and Inflammatory Diseases J. Allergy Clin Immunol, 1997, 100 : 151 – 157,

19. Kurtzberg J., Friedman H. S., Kinney T. R. et all. Treatment of Platelet Alloimmunization with Intravenous Immunoglobuline: Two Case Reports and Review of the Literature. Am J. Med, 1987, 83 (4 A): 30 – 33,

20. Jordan S. C., Tyan D., Czer L., Toyoda M., Immunomodulatory Action of IVIG: Potential Applications in solid Organ Transplant Recipients. Pediatr Transplant, 1998 b, 2 : 92 – 105

21. Masson PL. Elimination of Infectious Antigens and Increase of IgG catabolism as Possible Modes of Action of IVIG, J. Autoimmun, 1993, 6 : 683 – 389

22. Junghans R. P. IgG biosynthesis: No Immunoregulatory Feedback Blood, 1997, 90: 3815 – 3818

23. Bussel J. B., Graziano J. N., Kimberly R. P. et all. Intravenous Anti – D Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura: Analysis of Efficacy, Toxicity and Mechanism of Effect. Blood, 1991, 77: 1884 – 1893,