



# **GUÍAS PRÁCTICAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE**

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM) 2016

1

**Sociedad Chilena de Hematología**  
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile  
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)  
[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta agosto 2016.

## **Conflicto de intereses**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

- Dra. Natalia Aránguiz García
- Dr. Sergio Portiño Roa
- Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari
- Dra. Patricia Fardella Bello
- Dr. Jaime Pereira Garcés

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. Mónica Torrens Parraguez.



## **ALCANCE DE LA GUÍA:**

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune.

## **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS:**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Trombocitopenia Inmune adultos.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Trombocitopenia Inmune basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Trombocitopenia Inmune.



## **TABLA DE CONTENIDOS**

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. EPIDEMIOLOGÍA**
- 3. DIAGNÓSTICO**
- 4. PRONÓSTICO**
- 5. TRATAMIENTO**
- 6. ALGORITMO**
- 7. CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**



## 1- INTRODUCCIÓN

La Trombocitopenia inmune o *Púrpura Trombocitopénico Inmunológico* (PTI) es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia adquirida en adultos. La trombocitopenia en adultos se define como el recuento plaquetario menor de 100.000/uL, confirmado por frotis.

El PTI se origina por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie plaquetaria, que resulta en una supervivencia acortada y una producción sub-óptima de plaquetas a nivel medular.

Puede darse en forma **primaria** o bien ser **secundaria** a otra patologías: p.ej.: mesenquimopatías e infecciones. La falta de sensibilidad y especificidad de pruebas para la identificación del PTI hacen que su diagnóstico sea principalmente clínico. El manejo del paciente de PTI debe realizarse de manera individual y considerar tanto el tipo de presentación y las características propias de cada paciente **(1)**.

## 2- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el PTI tiene una incidencia anual de 1 a 3/100.000 habitantes en Europa **(2)**. En su forma **crónica** la prevalencia en Estados Unidos se estima de 12/100.000 habitantes **(3)**. El PTI se presenta en la edad adulta; predomina en mujeres entre 20 y 40 años. En los adultos mayores de 60 años desaparece esta diferencia de género **(4)**.

## 3- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PTI es básicamente *clínico* y *de exclusión*, habiéndose descartado otras causas de trombocitopenia, especialmente si es aislada y sin otras citopenias asociadas. El diagnóstico diferencial puede realizarse a través de la anamnesis, examen físico, y hemograma con frotis.

Se recomienda como **estudio básico: (Tabla N°1)**

- **Hemograma con frotis** ( se observa trombocitopenia aislada, y en ocasiones, asociada a anemia si hubo sangrado)
- **Estudios virales** para descartar VIH e infecciones por hepatitis
- **Ingesta de fármacos** (descartar trombocitopenia inducida por medicamentos)



No se recomienda de rutina realizar estudio inmunológico, salvo determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), ni estudio de síndrome antifosfolípido (SAF), a excepción de que exista sospecha clínica asociada. No está indicado realizar estudio de médula ósea a excepción de que existan otras citopenias y hallazgos en el hemograma que sugieran realizarlo (5) .

**Tabla N°1:**

**Estudio básico recomendado en pacientes con PTI.**

Estudio	Cuándo Realizarlo
Hemograma (recuento de plaquetas y frotis)	Siempre
VIH	Siempre
Hepatitis B y C	Siempre
Anticuerpos Antinucleares	Siempre
Anticuerpos Anti DNA/ Anti ENA/ Péptido citrulinado/ Complemento	Sospecha de enfermedad autoinmune
Anticoagulante lúpico/ Estudio de SAF	Sospecha de enfermedad autoinmune
Mielograma	Si existen otras citopenias ( a excepción de anemia ferropénica por sangrado) o si se sospecha patología medular como mielodisplasia

#### 4- PRONÓSTICO

Aproximadamente en 2/3 de los adultos el PTI tiene buena respuesta con tratamiento adecuado de primera línea (6). Sin embargo, los casos restantes requerirán muchas veces de tratamientos adicionales de segunda línea. La mortalidad por PTI se considera similar o levemente superior a la de la población general si el tratamiento es realizado de forma óptima.



## 5- TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del PTI es alcanzar el recuento plaquetario (RP) adecuado que permita disminuir el riesgo de sangrados mayores.

Las medidas terapéuticas van a depender de las circunstancias clínicas de cada paciente (presencia o no de sangrado), recuentos plaquetarios seriados existentes y la respuesta a tratamientos previos (7).

### TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA

➤ **Pacientes con hemorragias graves** (intracerebral, gastrointestinal):

**Recuento de plaquetas < 30.000/UL:**

- Transfusión de plaquetas
- Inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV)
- Corticoides (Evidencia Grado 1C)

La **IGIV** actúa interfiriendo en la captación macrofágica de las plaquetas que presentan autoanticuerpos en su superficie. Logra aumentar rápidamente los recuentos plaquetarios (RP) en la mayoría de los pacientes, sin embargo, su efecto suele ser *transitorio*.

Es de gran utilidad en pacientes que requieren un rápido aumento en el RP (ejemplo ante una *cirugía o procedimiento invasivo urgente*) o en pacientes que no toleran o no responden a corticoides en espera de un tratamiento de segunda línea.

La dosis recomendada es de 1g/kg/día por 1 a 2 días. Por lo general es bien tolerada y la mayoría de sus efectos adversos son leves y transitorios; no obstante pueden ocurrir efectos adversos más severos, por lo que su uso debe ser adecuadamente monitorizado (8).

➤ **Pacientes con PTI recién diagnosticado**

**Recuento de plaquetas < 30.000/uL o con sangrado clínico importante:**

- Tratamiento farmacológico (Evidencia Grado 1B)

Los fármacos de primera línea son **los corticoides**. En general, éstos aumentan el RP en cerca de 2/3 de los pacientes, y la mayoría de ellos responderá dentro de las primeras



dos semanas de tratamiento. Las remisiones completas a largo plazo con corticoides como terapia exclusiva, se estima que se alcanzan en el 20% de los pacientes.

El mecanismo de acción pareciera ser :

- inducción de *apoptosis de linfocitos productores de anticuerpos*
- disminución de la *actividad macrófagica* que induce *fagocitosis* en las plaquetas

La dosis estándar recomendada es de 1mg/kg/día de **prednisona**, administrada hasta mejorar los RP; a posteriori se irá disminuyendo la dosis hasta lograr suspender los corticoides en un plazo de 4 o más semanas **(9)**.

Un 1/3 de los pacientes que inicialmente responden a corticoides mantendrán un RP estable al disminuirlos y luego suspenderlos.

La terapia se considera *inefectiva* si no se logra un RP adecuado, tras 4 a 8 semanas de tratamiento; estos plazos varían según las circunstancias clínicas de cada paciente.

En consecuencia, será necesario considerar tratamientos de segunda línea, tomando en cuenta los múltiples efectos adversos asociados al uso prolongado de corticoides **(10)**.

Se han utilizado dosis mayores de *otros corticoides*: pulsos de **dexametasona** 40 mg/ día por 4 días, cada 2 a 3 semanas, siendo la principal limitación de estos estudios las toxicidades asociadas a las altas dosis de estos fármacos **(11)**.

- **Pacientes con sangrado significativo o con Trombocitopenia severa recurrente o persistente (RP < 30.000 / $\mu$ L) a pesar de tratamiento previo con corticoides o IGIV:**
  - **Iniciar terapia de 2ª línea** (Rec. Grado1B y Grado 2B).

También deben considerarse para tratamiento de **2ª línea** pacientes con otras comorbilidades que los hagan más susceptibles a sangrado (p.ej.: insuficiencia renal) o si presentan efectos adversos severos a **corticoides o IGIV**.

## **TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA**

Las alternativas terapéuticas:

- Esplenectomía
- Rituximab
- Agonistas del receptor de trombopoyetina

La elección entre estas alternativas dependerá del contexto clínico y de las potenciales toxicidades de cada terapia.



### Esplenectomía:

- Remueve el principal sitio de destrucción plaquetaria.

Revisiones sistemáticas de esta terapia en PTI han demostrado un aumento del recuento plaquetario hasta alcanzar valores normales en más del 66% de los pacientes (12). El aumento plaquetario se observa en las primeras dos semanas post procedimiento (13). El período adecuado tras el cual se puede plantear la esplenectomía es discutible, pero se recomienda realizarla pasados por lo menos 6 meses desde el diagnóstico de PTI, lo que puede variar según la urgencia clínica de cada caso en particular.

Previo a este procedimiento, el paciente debe estar **vacunado** contra agentes capsulados idealmente al menos dos semanas antes (Tabla N°2) (14, 15).

Puede ser necesario utilizar **IGIV** pre-operatoria para aumentar el RP y disminuir riesgos de **sangrado** perioperatorio. Al riesgo propio de la cirugía, se deben sumar las infecciones y riesgo vascular.

Las **infecciones** suelen ser muy poco frecuentes con la inmunización adecuada (cerca de 1%), pero pueden ser rápidamente fatales; el paciente deberá estar informado de su condición y de las medidas profilácticas a tomar en el futuro.

El riesgo de **trombosis** puede verse aumentado en forma leve (1,9 a 0,3%) post-esplenectomía (16, 17).

### Tabla N° 2:

#### Vacunas en pacientes esplenectomizados

Vacunas	Tiempo de Vacunación
Antineumocócica VNPS23V	En todos los pacientes: ➤ 1 mes antes y hasta 14 días después de la cirugía Si recibe tratamiento inmunosupresor: ➤ Vacunar a los 6 meses de fin de tratamiento Revacunación: a los 5 años y de por vida
Anti Haemophilus influenza B	En adultos no vacunados previamente: ➤ 1 dosis dos semanas antes de esplenectomía
Antimeningocócica C conjugada	En todos los pacientes: ➤ Refuerzo cada 2 a 5 años
Antimeningocócica polisacárido A + C	En todos los pacientes: ➤ Efecto amplificador al mes de la vacunación con vacuna conjugada.
Antigripal (influenza)	En todos los pacientes: Anualmente durante la campaña.



### **Rituximab:**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie CD20 de los linfocitos B, induciendo apoptosis, lisis mediada por complemento y citotoxicidad por anticuerpos contra el linfocito B.

La dosis habitual para PTI es **de 375mg/m<sup>2</sup>** semanal por 4 semanas consecutivas, aunque existen experiencias con dosis menores.

La respuesta suele ocurrir durante la primera semana de tratamiento llegando a tardar hasta dos meses. La tasa de respuesta en los diferentes estudios es cercana al 60%, a pesar de que muchos de estos casos ya habían sido refractarios previamente a esplenectomía. Antes de dar rituximab se debe descartar infección por *virus de hepatitis B*. La respuesta suele mantenerse dos años, y se han observado respuestas persistentes en un 21% de los pacientes **(18, 19)**. Las reacciones adversas asociadas a su uso suelen ser poco frecuentes. En caso de requerir vacunación, los pacientes deben hacerlo antes de usar **rituximab**, puesto que este fármaco puede afectar la eficacia de las inmunizaciones hasta 6 meses después **(20)**.

### **Agonistas del receptor de trombopoyetina:**

Son fármacos que actúan estimulando la producción de megacariocitos en la médula ósea al unirse a su receptor. Se ha demostrado su eficacia en la mayoría de los pacientes refractarios a otras terapias, aunque se deben utilizar en forma crónica.

Son fármacos muy útiles en pacientes con alto riesgo quirúrgico o de infección, o como terapia de puente para realizar una posterior esplenectomía. El aumento plaquetario puede producirse 5 días después y la mayoría a las dos semanas del inicio de su uso **(21)**.

- Romiplostin
- Eltrombopag

No existen trabajos que demuestren superioridad de un fármaco sobre otro; la elección debe estar basada en disponibilidad y comorbilidades del paciente. En ambos se ha observado un leve aumento en el riesgo de trombosis y de mayor formación de reticulina medular.



### **Romiplostin:**

La dosis inicial semanal de romiplostim es de **1 µg/kg**, calculada en función del peso corporal real y se administra por vía subcutánea. **(Tabla N°3)**

Su eficacia varía entre el 33% al 61% en pacientes, con y sin esplenectomía previa, respectivamente. La duración de la respuesta suele ser crónica en más del 90% de los casos **(22,23)**.

### **Tabla N°3:**

#### ***Ajuste de dosis de Romiplostin***

<b>Recuento de plaquetas (RP)</b>	<b>Ajuste</b>
<b>&lt; 50.000/mm<sup>3</sup></b>	<b>Aumentar dosis semanal en: 1 ug/Kg</b>
<b>&gt; 150.000/mm<sup>3</sup> por 2 semanas consecutivas</b>	<b>Disminuir dosis semanal en: 1 ug/Kg</b>
<b>&gt; 250.000/mm<sup>3</sup></b>	<b>Suspender y RP semanal Si RP baja de 150.000/mm<sup>3</sup>, reiniciar con dosis reducida en: 1 ug/Kg de la dosis previa</b>

Hay pacientes que con la reducción o suspensión de la dosis pueden presentar una disminución en su RP < 50.000/mm<sup>3</sup> ; en ellos considerar disminuir la dosis con RP > 200.000/mm<sup>3</sup> y suspender con RP > 400.000/mm<sup>3</sup>.

No se recomienda su uso en pacientes con Insuficiencia hepática moderada a severa por riesgo de trombosis portal. No se recomienda en trombocitopenia asociada a mielodisplasia por riesgo de transformación.

### **Eltrombopag:**

Es un fármaco de administración oral con **dosis inicial de 50 mg/día**. Se recomienda la toma con estómago vacío, sin antiácidos o uso de estatinas concomitantes, y monitorización de pruebas hepáticas.

Su eficacia es cercana al 80% y la respuesta es duradera en la mayoría de los casos (más del 70%). **(Tabla N°4)**



**Tabla N°4:**

**Ajuste de dosis de Eltrombopag**

Recuento de plaquetas (RP)	Ajuste
< 50.000/mm <sup>3</sup> por 2 semanas	Aumentar dosis diaria en: 25 mg hasta un máximo de 75 mg
≥ 50.000 a ≤ 150.000/mm <sup>3</sup>	Usar la menor dosis de eltrombopag o tratamiento asociado para PTI
> 150.000/mm <sup>3</sup> y ≤ 250.000/mm <sup>3</sup>	Disminuir la dosis diaria en: 25 mg Esperar 2 semanas para evaluar
> 250.000/mm <sup>3</sup>	Suspender y controlar RP 2 veces por semana. Si RP ≤ 100.000/mm <sup>3</sup> , reiniciar el tratamiento a la dosis diaria reducida en: 25 mg.

En pacientes con ascendencia del sudeste asiático la dosis inicial es de 25 mg/día/v.o. No se recomienda su uso en pacientes con *insuficiencia hepática moderada a severa* por riesgo de *trombosis*. Siempre se debe esperar dos semanas antes de realizar un nuevo ajuste de dosis.

**PACIENTES REFRACTARIOS A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA**

La mejor alternativa para los pacientes *refractarios a un tratamiento de 2ª línea* es recibir otro fármaco con el mismo nivel de evidencia, si es que no se ha usado previamente (**Tabla N°5**).

Se han usado *inmunosupresores* y *otros fármacos* para el tratamiento de PTI refractario. Sin embargo, las series incluyen muchas veces reportes de casos, o ensayos clínicos pequeños y no randomizados. La mayoría de estos estudios se realizaron en épocas en que algunas de las alternativas para tratamiento de segunda línea no estaban disponibles. En los casos en que no haya respuesta con los fármacos mencionados, la decisión de **agregar un nuevo medicamento** dependerá de cada caso en particular y de la experiencia del especialista.



Se ha utilizado **danazol**, en hombres más que en mujeres, por aparición de *hirsutismo* como efecto secundario: bien tolerado **en dosis iniciales de 600 mg/día/v.oral (24)**.

Otros agentes **inmunosupresores**: (solos o en combinación con otros fármacos)

- **azatioprina**
- **ciclosporina**
- **micofenolato mofetil**

Existen series pequeñas que demostrarían su eficacia **(25,26)**.

Los alcaloides de la vinca como **la vincristina** pueden ser útiles en algunos casos con **dosis semanales de 2 mg iv. por varias semanas (27)**.

**Tabla N° 5:**

**Tratamientos de 3ª y 4ª líneas**

<b>Alternativas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Rituximab*</li><li>➤ Esplenectomía*</li><li>➤ Agonistas de receptor de TPO*</li><li>➤ Otros Inmunosupresores :<ul style="list-style-type: none"><li>○ Azatioprina</li><li>○ Ciclosporina</li><li>○ Micofenolato</li></ul></li><li>➤ Danazol</li><li>➤ Alcaloides de la vinca</li><li>➤ Otros: -<ul style="list-style-type: none"><li>Ciclofosfamida</li><li>Dapsona</li></ul></li></ul>
---------------------	---

\* En caso de no haberlo usado en segunda línea



## **MANEJO DE CONDICIONES ESPECIALES**

### ➤ **PTI en Procedimientos invasivos o Cirugías:**

- En ***cirugía de urgencia*** utilizar IGIV
- En ***cirugía electiva*** tomar las medidas necesarias para alcanzar los siguientes RP según procedimientos:
  - Extracciones y bloqueo regional dental:  $RP > 30.000/mm^3$
  - Cirugía menor:  $RP > 50.000/mm^3$
  - Cirugía mayor:  $RP > 80.000/mm^3$
  - Procedimientos obstétricos (ver “PTI y embarazo”).

### ➤ **PTI asociado a VIH:**

La terapia antiretroviral podría ser iniciada antes de la terapia del PTI si el paciente no sangra. Se puede iniciar terapia con IGIV y corticoides. La esplenectomía se prefiere a otras terapias en pacientes que han fallado a la primera línea.

### ➤ **PTI secundario a Hepatitis C:**

La terapia antiviral podría ser usada si no hay contraindicaciones. Se debe realizar un monitoreo estricto del RP, ya que la trombocitopenia se puede agravar por el uso de ***interferón***. El tratamiento de primera línea podría ser IGIV.

### ➤ **PTI asociado a Helicobacter pylorii:**

Se recomienda realizar el test de Ureasa en pacientes en los cuales la erradicación podría ser instaurada si el test es ***positivo***: casos de PTI refractario o síntomas gástricos.

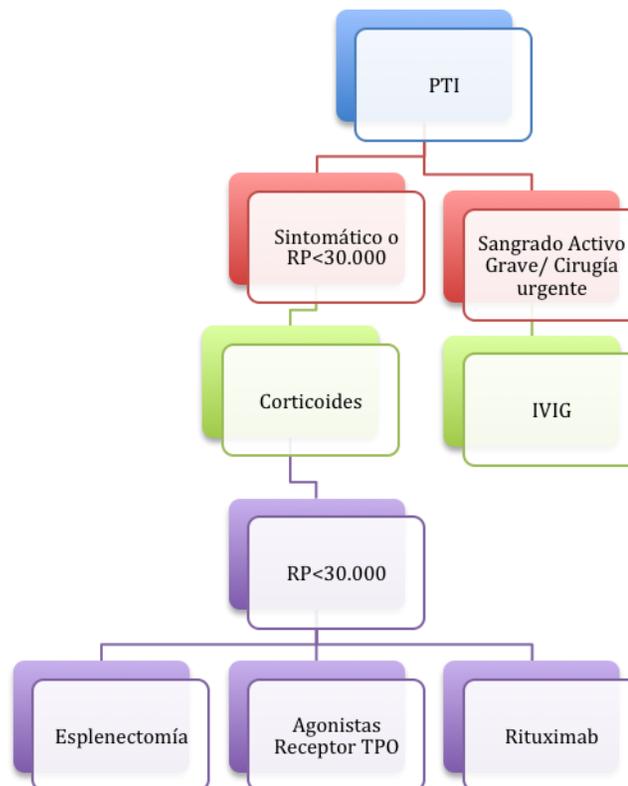
### ➤ **PTI y embarazo:**

Las mujeres que requieren tratamiento podrían ser tratadas con corticoides o IGIV. El tipo de parto se definirá por la condición obstétrica, recomendándose siempre el abordaje menos traumático para la madre y el recién nacido. Pacientes deben ser evaluados en conjunto con especialistas en Alto Riesgo Obstétrico y Neonatología. Hay que tener en cuenta que el recién nacido también puede presentar trombocitopenia por el paso de anticuerpos desde la madre.



Pese a la poca evidencia científica, se recomienda un **RP > 50.000/mm<sup>3</sup> para el parto**, ante el riesgo de tener que efectuar una **cesárea**. El **RP** recomendado para realizar la **anestesia peridural** sería un **RP > 80.000/mm<sup>3</sup> (28)**.

## 6- ALGORITMO





## 7- CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

TRATAMIENTO	RESPUESTA
Tratamiento de Urgencia (IGIV):	Control del sangrado y RP > de 30.000/uL.
Tratamiento con corticoides:	Control del sangrado, monitoreo diario de RP hasta valores > 30.000/uL. Control al menos semanal de RP hasta lograr la suspensión de corticoides.
Tratamiento con fármacos de segunda línea:	Monitoreo diario de RP hasta >30.000/uL. o hasta alcanzar plateau. Seguir con control semanal mínimo un mes y luego continuar con un control mensual.

Evitar uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetil salicílico (AAS) en todo momento. En estos pacientes se considera más seguro el uso de opiáceos.



## 8- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511–21.
- (2) Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83.
- (3) Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* 2012; 87:848
- (4) Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909.
- (5) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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; 113:2386.
- (6) Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966.
- (7) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–86.
- (8) Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716.
- (9) Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436.
- (10) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
- (11) Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401.
- (12) Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960–69.
- (13) Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008; 83: 91.
- (14) Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434.



- (15) Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-443.
- (16) Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158:386.
- (17) Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87:886.
- (18) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25–33
- (19) Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989–95.
- (20) Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98:10.
- (21) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013; 91:423.
- (22) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viillard JF, Godeau B, Pabinger I, Cines D, Liebman H, Wang X, Woodard P. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2013 Nov;91(5):423-36. Epub 2013 Sep 17
- (23) Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121:537.
- (24) Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989; 111:723.
- (25) Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74:223.
- (26) Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:29.
- (27) Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *Br J Haematol* 1994; 86:678.
- (28) Gernsheimer T, James A, Stassi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy *Blood* 2013; 121 (1)