

TRAJTIMI I PURPURES TROMBOCITOPENIKE ME IMUNOGLOBULINË INTRAVENOZE

ANILA GODO, ELENI ANASTASI, QENDRO KORA, PASKAL CULLUFI*

Sammury

THE TRATMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (i.t.p.) WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLUBULINS

I.T.P. a well known and treated disease since many times ago, but there are stil controversial ideas about its pathogenesis and its proper tratment. The discussion is open even for the efficacy of i.v. immunoglobulins in this pathology; about its indications, complications, dosis and therapeutic schemes.

The aim of our study is to give our experience and recomandations about this problem for pediatric patients.

Methods and results

32 children, agen from 0-14 years, with I.T.P. (12 acute and chronic cases) were included in the study. All patients were treated with 5 days i.v.i.g. cycles. The dosis was 400 mg/kg/24h. the therapeutic response was studied subsequently after 24, 72, 120 hours, 2 weeks and then 106 months after tratment onset.

The remission was obtained in 81,2% of the cases – 11,5% responded after 73% after 120 hours, 26,9% after 72 hours and the other 73% after 120.

The follow up of remission and unsatisfied observations: only 15.3% of the cases have a long remission up top six months, the other 84,7% have recidives of initial values, 4-12 weeks after the treatment.

A mainaining tratment, with reapel cycles of 2-5 days months, was proved in 7 of the last group cases. The remission was obtained in 5 patients.

Conclusions:

The treatment with i.v.i.g., gives an increase of platelet count in a high percentage of patients with I.T.P., but often it is a transitoru reponse. Our results suggest the use of i.v.i.g. in all cases, where an immediate increase of platelet count is necessary for different reasons: (surgery, cerebral hemorrhage threatening). It is indicated as an alternative of splenectomy and in the refractory cases to other treatment methods, that have a very low platelet count.

Purpura trombocitopenike idiopatike ose autoimune (P.T.I. ose P.T.A.) është njëpatologji, për ndonjërin sindromë (1), që konsiston në rënien e numrit të trombociteve, shoqëruar me fenomene hemoragjike, me shkak një shkatërrim priferik të ekzagjeruar të trombociteve, duke qenë normal ose i rritur (efekt kompensator), prdhimi qendror (medular) I tyre (1,2,3,4.). Lidhur me faktin, nëse P.T.I. dhe P.T.A. janë e njëjta patologji (1,2,5,6,7,) apo dy entitete të dallueshme (8) që dukej se ish rënë dakord, sot është rindezur një debat që si rrjedhim shtrihet edhe për disa probleme fizpatogjenetike e për pasojë edhe kurative. Megjithatë, elementet kryesore të fizpatogjenezës që pranohen nga shumica e autorëve (1,2,3,4,9,10) janë: një autoantigjen i panjohur, i fiksuar në membranën trombocitare (në pjesën glukoproteinike) nxit formimin e autoantikorpëve, (kryesisht të klasës IgG, me pak IgM e IgA) e tërheq ato bashkë me fraksionin C3 të

komplementit. Trombocitet e veshur në këtë mënyrë bëhen “të ndjeshëm” e të shkatërrueshëm më lehtë nga sistemi retikulo-endotelial (S.R.E.). Duket se në këtë proces ndërhyjnë edhe limfocitet T (11, 12). Gjithashtu, prania e komplekseve autoimune qarkulluese mund të përshpejtojnë shkatërrimin e trombociteve. Më tej, ky antigjen i panjohur mund të kompromerntojë në një farë shkalle edhe prodhimin medular të trombociteve, duke dëmtuar megakariocitopojezen ose duke induktuar një trombocitopojezë jo të efektshme. Mbeten megjithatë probleme të paqarta e të errëta. Zbulimet e thellimet në fushën e fizpatogjenezës do të ndihmojnë sigurisht në analizën e mekanizmit të veprimit të medikamenteve të ndryshëm e si rrjedhim në përcaktimin e strategjiive terapeutike sa më të përshtatshme e të efektshme. Mekanizmi i veprimit të imunoglobulinave intravenoze (IvIg) duket se bazohet në një farë “gare” të imunoglobulinave të injektuara me imunoglobulinat

* Dorëzuar në Redaksi më 24 Maj 1996, miratuar në 27 Qershor 1996.

Nga Klinika e Hematologji - Gastrohepatologjise e Pediatriisë e Qëndrës spitalore Universitare (A.G., E.A., Q.K., P.C.)

Adresa për letërkëmbim: A. Godo Klinika e Hematologji - Gastrohepatologjise e Pediatriisë e Qëndrës spitalore Universitare të Tiranës.

serike (antikorpet e krijuara), për t'u lidhur me auto antigenet e sipërfaqes eritrocitare, fenomen ky, që i shpëton trombocitet nga shkatërrimi i parakohshëm. Përmenden gjithashtu, bllokimi tranzitor i receptorëve të S.R.E. me konsekuencë rënien e shkatërrimit dhe "klirensit" të trombociteve të sensibilizuar, pakësim të sintezës të autoantikorpëve antitrombocitare, nëpërmjet aktivizimit të T-limfociteve dhe frenimit të B-limfociteve (1,5,9,10,11,13,14,15,16,17).

Qëllimi i studimit tonë ka qënë të paraqesim eksperiencën tonë, mendimet e sugjerimet tona në lidhje me efektshmërinë e trajtimit të P.T.I. me IvIg me doza të larta, sepse megjithë referimet e publikimet e shumta, akoma sot vazhdojnë diskutimet në lidhje me dozën, skemat, indikacionet, ndërlikimet e kësaj mënyre trajtimi.

Materiali dhe metoda

32 pacientë të moshës 2-14 vjeç me P.T.I. ishin objekt i studimit tonë. 12/32 ishin me P.T.I. të formës akute dhe 20/32 të formës kronike.

Diagnoza e P.T.I. është vënë në bazë të kriterëve të pranuar nga shumë autorë (1,2,6,12): rënie e numrit të trombociteve, prodhim normal ose i shtuar i aparatit megakariocitar, përjashtim i tërë patologjive (virale, autoimune, malinje etj.) që mund të japin një trombocitopeni sekondare. Për këtë, për çdo të sëmurë, është bërë hemograma, mielograma, testet e koagulimit e tërë ekzaminimet bikimike, imunologjike e bakteriologjike të nevojshme. Matja e gjysëmjetës së trombociteve të markuar, që duket se sot nuk ka më vlerën diagnostike të referuar më parë (1,2), nuk është bërë në të sëmurët tanë.

Antikorpet antitrombocitare, që gjithashtu nuk konsiderohen më të domosdoshëm për diagnozë (1,2,6,8), janë kërkuar në 16 pacientë dhe kanë rezultuar pozitive në 9 prej tyre. Forma kronike, janë konsideruar ato me persistencë të alterimeve fillestare mbi 6 muaj nga koha e shfaqjes.

Kriteret e futjes në studim kanë qënë: diagnoza e sigurt, mosha deri në 14 vjeç, numri fillestar i

trombociteve <50 000. 18 pacientë janë ndjekur në Klinikën tonë të Hematologjisë Pediatrike dhe 14 në Klinikën e Hematologjisë së U.Z. Gasthuisbergh (në bashkëpunim me prof. K.V. Geieht).

Për 22 pacientë studimi ka qënë prospektiv e për 10, pro dhe retrtrospektiv. Të 12 pacientët me formë akute ishin të paratrajtuar (6 më kortizon me dozë 2 mg/kg/p/d, 3 me dozë të lartë metilprednizoloni (M.D.M.P.), 3 me kortizon me dozë 0,2 mg/kg/p/d). 20/20 me formë kronike ishin të patrajtuar me kortizon, imuran ose M.D.M.P. Të gjithë të sëmurët janë trajtuar me cikle 5 ditore me IvIg me dozë 0,4 g/kg/p/d/ Në 7/20 pacientë të formës kronike janë aplikuar më shumë se 1 cikël mjekimi (2-5) si terapi mbajtëse apo doza rikujtuese çdo 1 muaj.

Për çdo të sëmurë është bërë vlerësimi pas 24 orësh, 72 orësh, 120 orësh, e më pas pas çdo 1 jave për muajin I, çdo 2 javë për muajin II e çdo 4 javë për muajt II, IV, V, VI. Të gjithë të sëmurët janë ndjekur për një periudhë, minimumi, 6 muaj nga shfaqja. Kriteret e vlerësimit të përgjigjes kanë qënë: remision komplet (R.K.) – numri i trombociteve > 150 000, zhdukje e fenomeneve hemoragjike; remision I pjesshëm (r.p) – numri i trombociteve në shifra hemostatike, pra 50 000 – 150 000 dhe fenomene hemoragjike minimale; jo remision (J.R.) – numri i trombociteve <50 000 dhe persistence e fenomeneve hemoragjike.

Janë studiuar gjithashtu komplikacionet e trajtimit, gjatë përfuzioneve dhe në kohën afër pas mbarimit të tyre.

Përpunimi statistikor u bë me testin X^2 U konsideruan të rëndësishme ato vlera të X^2 për të cilat p ishte të paktën < 0,05.

Rezultatet

U studiua përgjigja ndaj trajtimit të fund javës së tretë. Rezultatet janë paraqitur në TABELËN Nr.1 dhe pasqyruar në Figurën Nr.1.

Përgjigje ndaj terapisë konstatohet në 81,2% të rasteve. Në format akute përgjigje patëm në 75% të rasteve dhe në ato kronike në 85% të rasteve.

Tabela nr.1

Përgjigja ndaj terapisë në fund të javës së tretë

Përgjigja	Nr. i rasteve	%	F. akute	%	F. kronike	%
R.K.	18	56.2	6	50	12	60
R.P.	8	25	3	25	5	25
J.R.	6	18.8	3	25	3	15
Gjithsej	32	100	12	100	20	100
P	P - >N.S.					

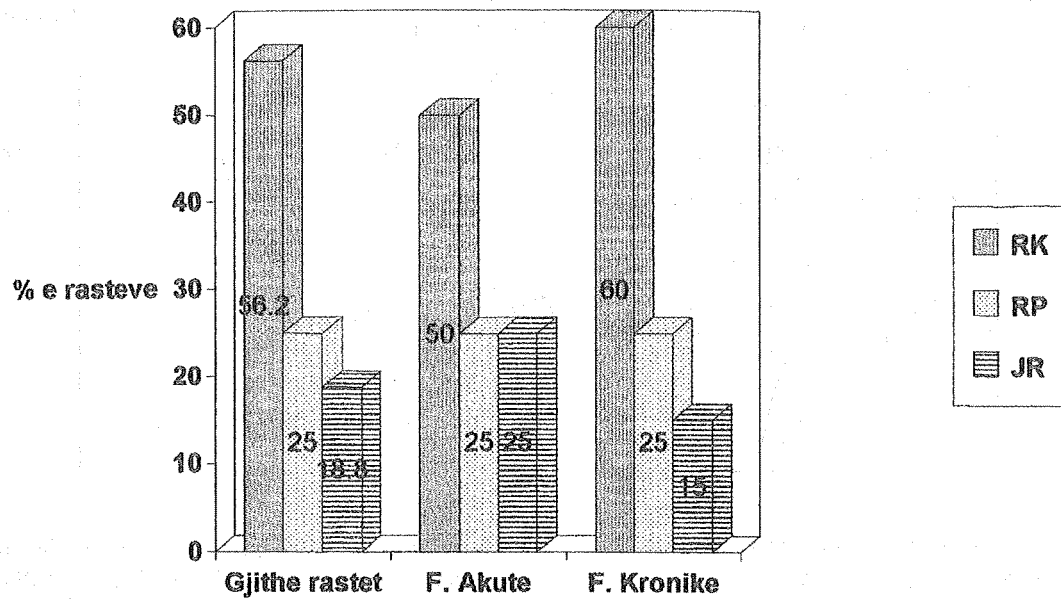


Figura nr. 1

Përgjigjia ndaj terapisë në fund të javës së 3-të

Kemi studiuar më tej kohën kur është vendosur R.K. apo R.P. pas fillimit të terapisë, (Tabela nr.2, Figura nr. 2) si dhe kohën e përqindjes maksimale të rasteve me remision. Konstatohet se që në 124 orëshin e parë

pas fillimit të trajtimit i përgjigjen terapisë 2/18 rastet me R.K. dhe 1/8 me R.P. Kjo përgjigje arrin kulmin në ditën e pestë të trajtimit për R.K. me 15/18 raste dhe në javën e tretë për R.P. me 7/8 raste.

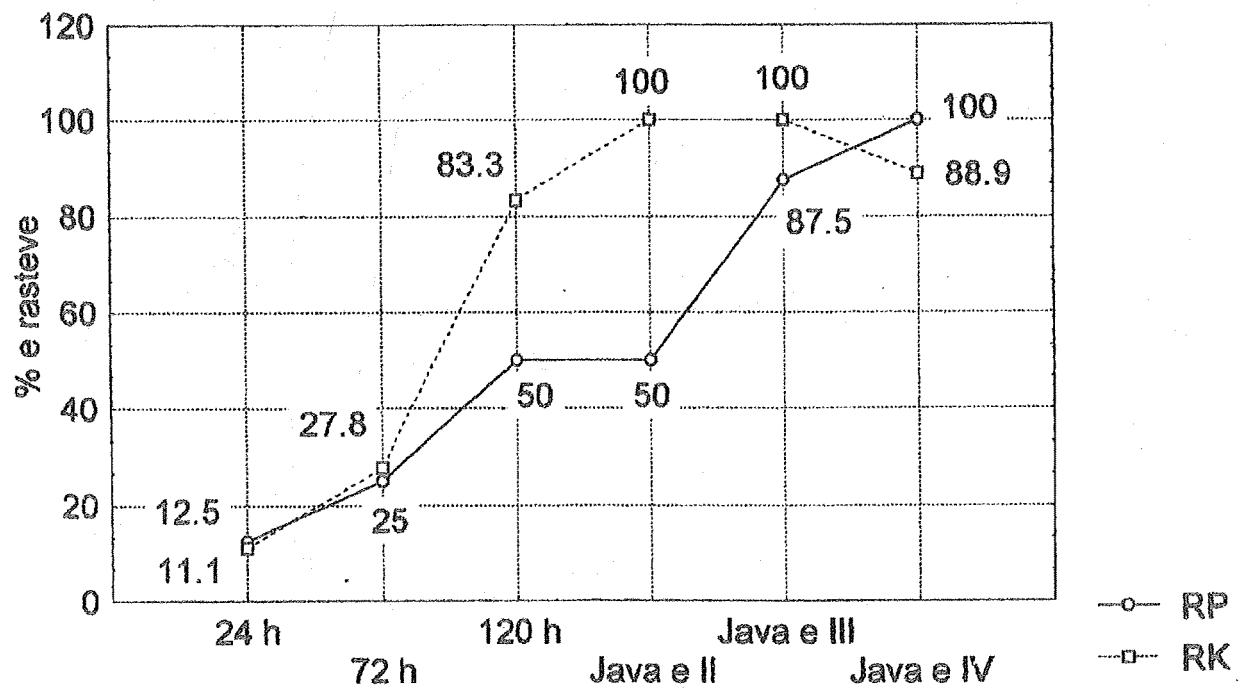


Figura nr. 2

Koha e vendosjes së remisionit dhe e përgjigjes maksimale

Tabela nr. 2

Vlersimi i kohës së vendosjes së remisionit

Përgjigja	24h	72h	120h	Java II	Java III	Java IV	Gjithsej
R.K.	2	5	15	18	18	16	18
%	11.1	27.8	83.3	100	100	88.9	100
R.P.	1	2	4	4	7	8	8
%	12.5	25	50	50	87.5	100	100
Gjithsej	3	7	19	22	25	24	26
%	11.5	26.9	73	84.6	96.1	92.3	100

Është studiuar gjithashtu vlera mesatare e numrit të trombociteve pas 24 prësh, pas 72 orësh, 120 orësh, për ato raste me R.K., që në këto orë akoma nuk kishin arritur shifrat e normës. Rezulton se pas 24 orësh vlera mesatare e numrit të trombociteve për 16 raste ishte 64 000, pas 72 orësh kjo vlerë për 13 raste ishte 89 000 dhe pas 120 orësh vlera mesatare për 3 raste që nuk kishin fituar akoma remision ishte 82 000.

Të gjithë rastet u ndoqën për një periudhë 6 mujore nga fillimi i rajtimit. Në Tabelën nr. 3 dhe Figurën nr. 3 janë paraqitur rezultatet e kësaj ndjekjeje. Konstatohet se pas 6 muajsh nga fillimi i trajtimit vetëm 16,6% e rasteve vazhdojnë të ruajnë R.K. të fituar dhe vetëm 12,5% e rasteve R.P. të fituar. Në rastet e tjerë trombocitet janë kthyer në shifrat fillestare pas 4-12 javsh pas fillimit të trajtimit.

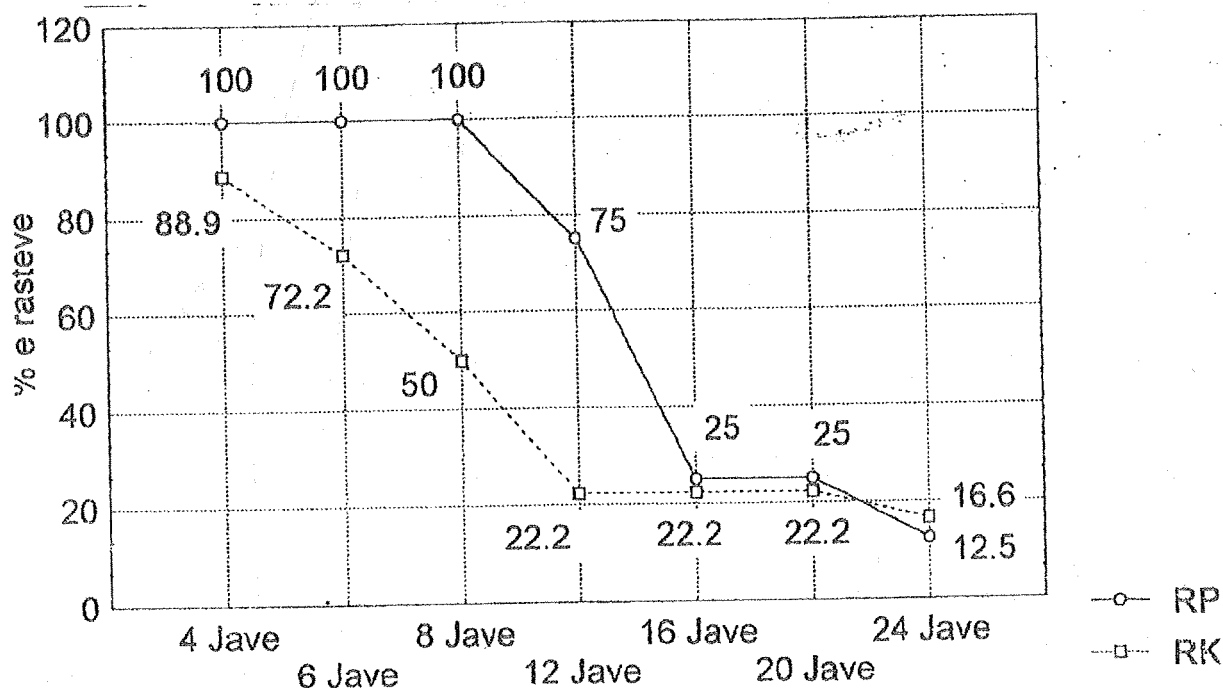


Figura nr. 3

Ecure e rasteve me remision deri 6 muaj nga fillimi i terapisë

Tabela nr. 3

Ecuria e rasteve meremision deri në 6m

Koha	4 javë	6 javë	8 javë	12 javë	16 javë	20 javë	24 javë	Gjithsej
R.K.	16	13	9	4	4	4	3	18
%	88.9	72.2	50	22.2	22.2	22.2	16.6	100
R.P.	8	8	8	2	2	2	1	8
%	100	100	100	25	25	25	12.5	100
Gjithsej	24	21	17	6	6	6	4	26
%	92.3	80.7	65.4	23	23	23	15.3	100

Në 7 raste u praktikuan më shumë se një cikël trajtimi me IvIg (2-5 cikle), pra u praktikua një terapi mbajtëse, me cikle rikujtuese çdo një muaj, 2-5 ditore, me të njëjtën dozë (400 mg/kg/p/d).

Të 7 rastet ishin pacientë që pas një përgjigjeje të plotë fillestare (R.K. brenda javës së dytë, patën një rënie në shifra hemostatike ose në shifra < 50 000 pas

4-6 javëve nga fillimi i trajtimit.

Rezultoi se: 5/7 pacientë rifituan remisionin, 4/5 R.K. dhe 1.5 R.P.: 2/5 pas ciklit të dytë, 1/5 pas ciklit të tretë, 2/5 pas ciklit të pestë të trajtimit; 2/7 mbeten refraktare ndaj terapisë. (figura nr. 4) Të gjithë këta të sëmurë janë ndjekur 6 m pas ciklit të trajtimit që vendosi remisionin.

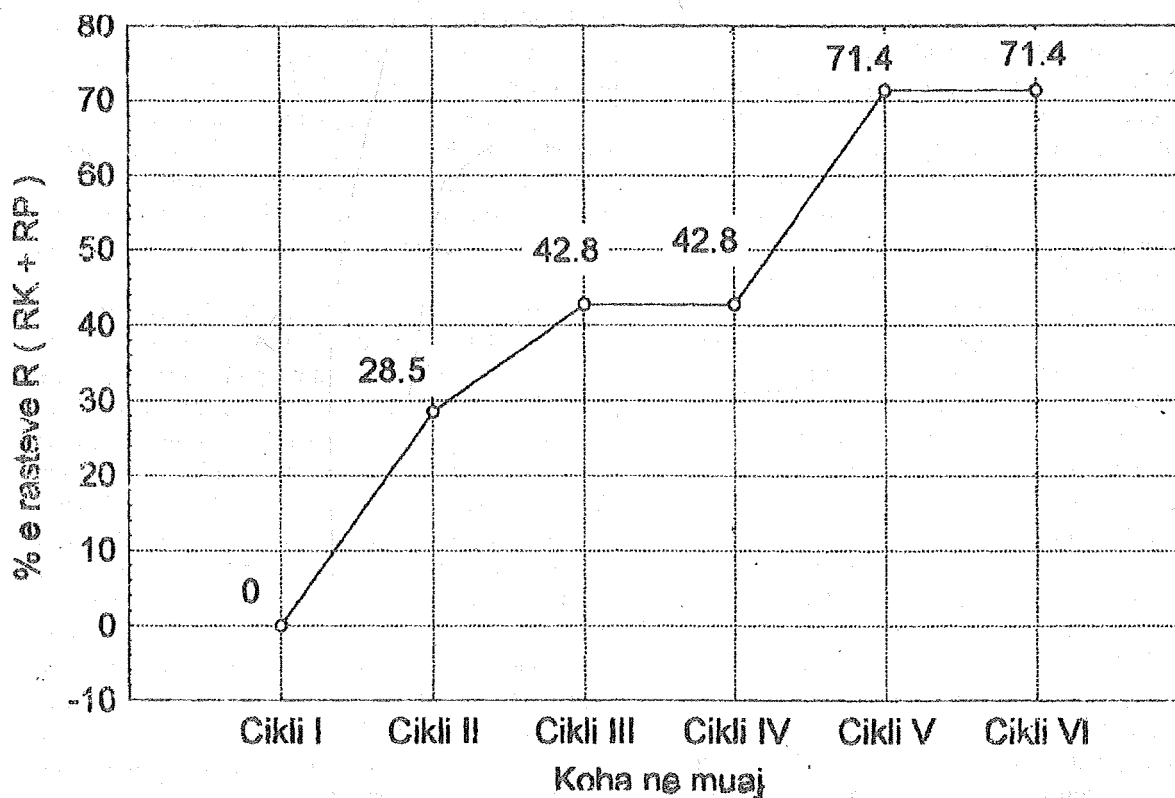


Figura nr. 4
Rezultatet e terapisë mbajtës

Studimi i efekteve anësore apo komplikacioneve të terapisë, gjatë infuzioneve apo afër tyre na dha këto rezultate: reaksion anafilaktik gjatë infuzionit në një rast;

dhimbje të forta koke menjëherë pas mbarimit të infuzionit në 3 raste; frisione dhe temperaturë gjatë apo mbas mbarimit të infuzionit në 3 raste, meningjit aseptik

në 1 rast, anemi hemolitike në 2 raste; difunksion renal tranzitor në 1 rast: Në të tëra rastet (33,3%) ndryshimet kanë qenë të rikthyeshme.

Diskutim

Në studimin tonë praktikuar protokollin e trajtimit të mbështetur nga shumica e autorëve ((5, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19); Ka studjues (13, 20, 21) që mbrojnë tezën me cikle më të shkurtëra, 1-2 ditore me doza më të larta (0,8–1 g/kg/p/d) janë me efikasitet të njëjtë, kosto më të ulët dhe i kursejnë të sëmurit një numër infuzionesh. Nuk shprehen me entuziazëm studiues që kanë praktikuar dozën 2 g/kg/p/d për 1-2 ditë pasi vërtet efektet kanë qenë të njëjtë por ka patur komplikacione në 50 % të rasteve (10).

Duke analizuar rezultatet tona konstatojmë shifra domethënëse e sugjestionuese. Kështu, shifrat tona të përgjigjes ndaj trajtimit, me rritje të trombociteve në vlera të normës (56,2% e rasteve) apo hemostatike (25%) janë të larta, inkurajuese, (81,2%) e të përafërta me ato të referuara nga autorë të tjerë (11, 15). Ndryshimi i përgjigjes ndërmjet formave akute dhe kronike është jo sinjifikativ por ne rezervohemi të shprehim mendimin tonë për këtë duke pasur parasysh numrin e vogël të rasteve që krahasohen.

Shumë interes paraqet konstatimi që në një përqindje të lartë të rasteve remisioni vendoset relativisht shpejt pas fillimit të trajtimit. Kështu, 11,5% e rasteve përgjigjen me rritje të numrit të trombociteve që pas infuzionit të parë: 26,9% në fund të orës së 72-të dhe një rritje e menjëhershme e përqindjes së përgjigjes vërehet në ditën e 5-të pas fillimit të terapisë. Për rastet me R.P., sikundër shihet, përgjigja maksimale është më e shpejtë. Konstatime të tilla, të një përgjigje të shpejtë ndaj terapisë gjejmë edhe në punime të autorëve të tjerë. Referohet një përgjigje maksimale ndaj terapisë gjejmë edhe në punime të autorëve të tjerë. Referohet një përgjigje maksimale ndaj terapisë brenda 3 ditësh (15,18), 5-10 ditësh (9,10) apo 9 ditësh (1'6). Po ashtu, studimi i vlerës mesatare të numrit të trombociteve në orët para fitimit të remisionit evidentohen të dhëna të kënaqshme: edhe nëse nuk është arritur akoma remisioni, që pas perfuzioneve të para të IvIg fitohen vlera hemostatike të trombociteve, të mjaftueshme për të dominuar hemoragjinë.

Studimi i ecursisë së remisionit deri në 6 muaj na dha shifra dekurajuese: vetëm 16,6% e rasteve e ruajtën R.K. të fituar deri në muajin e gjashtë; 83,4% u kthyen në vlerat fillestare me një gradualitet që shkon pothuaj paralel me largimin nga koha e vendosjes së remisionit. E njëjta dukuri vihet re edhe për rastet me R.P. Pra në studimin tonë përqindja e remisionit të shkurtër rezultoi e lartë, ndërsa e remisionit të gjatë vetëm 9,4% për R.K.

BIBLIOGRAFIA

1. Gugliotta I., Vianelli N., Catani L., Giannini L. – Aspetti di fisiopatologia clinica e terapia delle piastrinopenie. – Supplemento di Haematologica Vol. 74 N°5 1989. 168-173.

dhe 3,1% për R.P. Përsa i takon kohës së rikthimit, në të dhënat tona ky fillon që në javën e katërt e bëhet më i shprehur në javën e tetë e vazhdon deri në javën e dymbëdhjetë. Shifrat tona janë në përgjithësi të përafërta me ato të autorëve të tjerë (11, 15, 19, 20, 22), ndërsa gjejmë në ndonjë punim rikthime më të herëshme (5).

Studimi i efektshmërisë së terapisë mbajtëse në 7 rastet tonë, jep rezultate për t'u konsideruar (ndonëse shprehemi disi me rezervë pasi numri i rasteve të studjuara është shumë i vogël për deduksione). Megjithatë, duket evidente që një terapi mbajtëse shton përqindjen e remisionit të zgjatur. Protokollin e trajtimit praktikuar nga ne mbështetet nga shumica e studiuesve (1, 15, 22, 23) ndërsa në ndonjë punim gjejmë skema pak më të ndryshme si: një dozë rikrijuese çdo një javë për 1 vit (16), çdo tre javë deri në 6 muaj (1), çdo 5 javë për 1 vit (10).

Kohët e fundit, nga shumë autorë (10, 11, 13, 15, 17, 18), referohet një veprim sinergjist mjaft i efektshëm i kombinimit të IvIg me M.D.M.P. (mega dozë metil prednizolon). Ndoshta do të jetë objekt i një studimi tonë të ardhshëm.

Për sa i takon komplikacioneve të shpejta e të afërta, megjithëse janë në përqindje për tu konsideruar (33,4 %), kanë rezultuar gjithnjë të pa dëmshme e të rikthyeshme. Në ndonjë publikim (24) jepet një përqindje më e lartë për meningitin aseptik dhe aneminë hemolitike, si dhe përshkruhen raste të një insuficience renale në subjekte me dëmtime të mëparshme renale (25). Nuk janë studjuar komplikacionet e largëta infektive biollogjike (HIV, hepatiti B apo hepatiti jo A jo B). Në literaturë (23, 26) tërhiqet vëmendja në lidhje me mundësinë dhe rëndësinë e këtyre komplikacioneve të largëta e sugjerohet që zgjedhja e kandidatëve për këtë lloj trajtimi duhet të mendohet me kujdes duke bërë më parë bilancin me rrezikun e mundshëm të kontaminimit.

Si përfundim, mund të përmbledhim së përdorimi i IvIg në rastet tona me P.T.I. na dha: rritje të numrit të trombociteve në vlera të normës apo hemostatike në një përqindje mjaft të lartë; përgjigje të shpejtë ndaj trajtimit, në disa raste që 24 orë pas fillimit të tij; përgjigje tranzitore sepse pak jave nga mbarimi i mjekimit një përqindje e mirë e rasteve u kthye në vlerat fillestare; komplikacione të shpejta e të afërta të pa dëmshme e të rikthyeshme. Duke u bazuar në këto rezultate, duke mbajtur parasysh koston e lartë të trajtimit rrezikun e mundshëm të komplikacioneve të largëta infektive të lidhura me natyrën biologjike të produktit, ne do të sugjerim përdorimin e IvIg në të gjitha ato rrethana ku rritja e numrit të trombociteve paraqitet e domosdoshme (para një ndërhyrje kirurgjikale, në kërcënimin e një hemoragjie intrakraniale etj.).

2. Livingstone Ch. – Pediatric haematology. – 1992. 130-141.
3. Nathan and Oski – Hematology of infancy and childhood – vol II 1992 1235-1259.

4. Wintrobe S. - Clinical Hematology. - Vol I; ninth edition 1993. 1325 - 1332
5. Mazzucconi M.G., De Sanctis V., Dragoni F., Chistolini A. - Terapia delle piastrinopenie autoimmuni. - Aggiornamento medico. 16, 10, 1992. 504-508
6. Ozsyoyly S. - autoimmune thrombocytopenia versus idiopathic thrombocytopenic purpura. - Eur. J. Haematology. 1994;. 53:. 54-55
7. Ozsoyly S. About idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatric hematology and oncology. 1995 12@ 97-98
8. Hayani a. About idipathic thro,mbocytopenic purpura. Pediatric hematology and Oncology. 1995, 12:99
9. Badare M. Le immunoglobulinw oggi. 1986: 81.
10. Lusher M./J., Warriier I. Use of intravenous gammaglobulin in children and adelescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune trombopenias. Am J. Med October 23, 1987, Vol. 83 (Suppl. - 4A): 10-15
11. Gordon S.D. Intravenous Immunoglobulin Therapy. Am J. Med. October 23, 1987 Vol. 83 (Suppl - 4A) : 52-55
12. Suarez G. K., Prieto A., Reyes E., Manzano L the clinical outcome of autoimmune thrombocytopenic purpura patients is related to their T cell immunodeficiency. Br. J. Haematol. 1993, 84: 464 - 470.
13. Barrios J. N., Humbert R.J., Neil M.c. J Tratment of Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura with High Dose Methylprednisolon and Immunoglobulin. Acta Haematol. 1993; 89: 6-9.
14. Damasio E.E., Rossi E., Spriamo M., Pungolino E. Uso delle immunoglobuline per via venosa nella popora trombocitopenica autoimmune. 33° Congresso Societa italiana di Ematologia. Atti del Congresso. 1991 p 300.
15. Imbach p. Intravenous Immunoglobilin Treatment of Immune Thrombopcytopenic Purpuira (I.T.P.) in children N.I.H. Consensus Development Conference. 1990 103-106
16. Imbach P. Berchtoldi W, Wagner H.pP. Rossi E. Intravenous Immunoglobulin versus Oral Cortecosteroids in Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Childhood. The lancet, 1985: 464-8.
17. Nydegger U.E. Intravenous Immunoglobulines today, tomorrow. 1991: 19-22.
18. Khalifa A.S., Tolba K.A., El-Alfy M.S. idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Egyptian Children . Acta Haematol., 1993; 90: 125-9
19. Rodeghiro F, Schiavotto C, Castaman G. Risultati clinici della terapia con immunoglobiline ad alte dosi in 40 pazienti con piastrinopenia idiopatica. 33° Congresso Societa Italiana di Ematologia. Atti del Congresso. 1991: 363.
20. Musso M, Mitra M. E., Ianitto E., Di Trapani R., Caracciolo C., Lipari M.G. Immunoglobuline ad alte dosi nel trattamento di mantenimento della porpora trombocitopenica idiopatica. Modalita di somministrazione singola. 33° Congresso Societa Italiana di Ematologia. Atti del Congresso 1991:362.
21. Praliano E, Bottalico C., Ninelli A., Surigo G., Raguso R. Terapia delle P.T.I. infantili: Esperienza delle Clinica Pediatrica di Bari. 3° congresso Societa Italiana di Ematologia. Atti del Congresso. 1991: 368.
22. Dragoni F., Ferraro A., mazzucconi M.G., Vitale A.M., mandelli F. Preparazione alla splenectomia con IgG ad alte dosi in pazienti affetti da trombocitopenia autoimmune (P.T.A.): Risultati preeliminari di un protocollo basata sulkla valutazione del rischi emorragico. 33° congresso Societa Italiana di Ematologia 1991: 293
23. Lilleyman J.S. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. The Lancet. Vol. 344 October 22 1994: 1155.
24. Schiavotto C., Ruggeri M., Rodeghiero F. Adverse reactions after high - dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patirnts treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (I.T.P.) and review of literature. Haematologica 1993 78 (6 Suppl. 2) 35-40.
25. Ruggeri M., De nardi G., Castaman G., Rodeghiero F. Acute renal failure after high dose intravenous immunoglobulin in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 1993 78 (5): 338 -9
26. Lilleyman J.S. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. The Lancet Vol 344 October 22 1994: 1155.