



ORIGINAL BREVE

Rituximab en el tratamiento de citopenias autoinmunitarias refractarias a tratamientos convencionales

V. Losa Frías^{a,*}, A.M. García Sánchez^a, I. Ortiz Valentín^a, M. González Vicent^b, M.R. Velasco Arribas^a, L. Madero López^b y J. Sevilla Navarro^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 27 de marzo de 2012; aceptado el 5 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Rituximab;
Trombocitopenia
inmune primaria;
Anemia hemolítica
autoinmunitaria;
Enfermedades
autoinmunitarias;
Tratamiento

KEYWORDS

Rituximab;
Primary immune
thrombocytopenia;

Resumen

Objetivo: Evaluar el papel del rituximab en el tratamiento de citopenias autoinmunitarias refractarias a tratamientos convencionales.

Material y métodos: Estudio descriptivo longitudinal constituido por una serie de casos clínicos (n = 7) durante el período comprendido entre 2003 y 2010.

Resultados: Se recogen 7 pacientes: 4, trombocitopenia inmune primaria; 2, anemia hemolítica autoinmunitaria, y 1, neutropenia autoinmunitaria. Un paciente había recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. La dosis fue de 375 mg/m²/semana. Cuatro pacientes recibieron 4 dosis y 3 pacientes recibieron 2, 6 y 8 dosis cada uno. Cinco de los pacientes (71%) cumplieron criterios de respuesta global (completa en 4 pacientes y parcial en 1). A las 8,5 semanas, respondieron la mitad de los pacientes (rango: 3,5-19,5). La mediana de la duración de la respuesta fue de 35,5 semanas (rango: 12,5-53,5). El 100% de los respondedores pudo disminuir su tratamiento previo. Se registraron 2 recaídas. No se registran efectos adversos graves.

Conclusiones: El 71% de los pacientes de esta serie responden al tratamiento, disminuyendo el 100% de los respondedores su tratamiento previo. Rituximab es un tratamiento bien tolerado, sin efectos secundarios graves en el período de seguimiento estudiado.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of rituximab in the management of refractory autoimmune cytopenia

Abstract

Objectives: This study examined the efficacy of rituximab in children with refractory autoimmune cytopenia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vane.losa@hotmail.com (V. Losa Frías).

Autoimmune hemolytic anemia; Autoimmune diseases; Therapeutics

Material and methods: Longitudinal descriptive study comprising a series of clinical cases (n=7) during the period 2003 to 2010.

Results: A series 7 patients were included (4 had primary immune thrombocytopenia, 2 autoimmune hemolytic anemia, and 1 autoimmune neutropenia). One patient had received stem cell transplantation. Rituximab was administered intravenously to all patients at a dose of 375 mg/m² weekly. Four patients received 4 doses. Three patients received 2, 6, and 8 doses, respectively. Overall, 5 patients responded (4 complete responses plus 1 partial response). The median time to achieve complete response was 8.5 weeks (range: 3.5-19.5 weeks). Two patients achieved complete response in the first 3.5 weeks, and the remaining 3 patients between 8.5 and 19.5 weeks. The median time of response was 35.5 weeks (range: 12.5-53.5 weeks). Two patients relapsed. No serious adverse events were recorded.

Conclusions: Overall, seventy one percent of patients in this study respond to treatment, 100% of responders decrease their previous treatment. Rituximab was a well tolerated and no related serious side effects were recorded during the study period.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las citopenias autoinmunitarias son relativamente frecuentes. La incidencia anual de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) aguda en niños es de 1.9-6.4/100.000¹ y de anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) de 0,2/1.000.000 menores de 20 años².

La PTI es un proceso autolimitado, con recuperación espontánea en un 80% de los casos en 6-8 semanas. Cuando precisan tratamiento se utilizan glucocorticoides, inmunoglobulinas o gammaglobulina anti-D³. El 10-20% se cronifica, precisando esplenectomía o inmunosupresión. La AHA presenta una respuesta a los corticoides cercana al 80%⁴, pero también se presentan casos con tendencia a la cronicidad.

Las citopenias autoinmunitarias son consecuencia de la interacción celular entre diferentes mediadores del sistema inmunológico. Los linfocitos B (LB) participan en el inicio y la perpetuación de la pérdida de tolerancia inmunológica. En 1994 se desarrolló por ingeniería genética rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con especificidad anti-CD20⁵.

En el manejo de las citopenias autoinmunitarias refractarias rituximab es una de las alternativas que está siendo evaluada.

Material y métodos

Estudio descriptivo longitudinal, constituido por una serie de casos clínicos atendidos en los hospitales Niño Jesús y Virgen de la Salud desde enero del 2003 hasta julio del 2010. La muestra no aleatoria se selecciona según los siguientes criterios: menor de 19 años y diagnóstico de citopenia autoinmunitaria dependiente y/o refractaria a tratamientos de primera línea que hayan recibido rituximab. La recogida de datos se realizó mediante revisión retrospectiva de historias clínicas, así como el registro consecutivo y el seguimiento de casos. Los criterios de respuesta al tratamiento se describen en la [tabla 1](#). Previo al tratamiento, se firmó consentimiento informado.

Resultados

Tratamiento con rituximab

La mitad de los pacientes habían recibido su primera dosis a los 13,5 meses desde el diagnóstico inicial (rango intercuartil: 4,5-55,5). Preciso tratamiento más precoz el paciente con TPH que tras injerto trilineal desarrolló neutropenia con anticuerpos antineutrófilos positivos sin respuesta a esteroides y G-CSF, así como el paciente de 3,5 años diagnosticado de AHA dependiente de corticoides. La dosis recibida fue de 375 mg/m²/semana con premedicación. En los pacientes con recaída se administraron 2 y 4 dosis adicionales ([tabla 2](#)).

Efectos secundarios

Dos pacientes presentaron rash y prurito durante la infusión, y un paciente, mareo y prurito ocular autolimitados a las 24 h. Un paciente presentó 2 episodios de diarrea por *Campylobacter* a los 4 y 6 meses; otro presentó estomatitis y neutropenia leve, así como neutropenia afebril leve-moderada y autolimitada a los 2, 4 y 8 meses.

Respuesta al tratamiento

La mediana del tiempo de respuesta fue de 8,5 semanas (rango intercuartil: 3,5-14). A las 35,5 semanas, la mitad de los pacientes mantenían criterios de respuesta global (RG), permaneciendo el 50% de las respuestas entre 23,5-52 semanas. Se registraron 2 recaídas.

Discusión

Este estudio describe las características clínicas de una serie de 7 pacientes diagnosticados de citopenias autoinmunitarias refractarias y tratados con rituximab. Un paciente había recibido TPH. Nuestros hallazgos muestran una RG al tratamiento del 71%, de los cuales un 80% alcanza respuesta

Tabla 1 Criterios y patrones de respuesta al tratamiento con rituximab

	Trombocitopenia inmune primaria	AHAI ^b	Neutropenia autoinmunitaria
Respuesta global ^a	Recuento de plaquetas por encima de 50.000/ μ l	Aumento en 1 g/dl de Hb y reducción del 50% en el recuento total de reticulocitos	Recuento de neutrófilos por encima de 500/ μ l
Respuesta completa ^a	Recuento de plaquetas por encima de 150.000/ μ l	Aumento en 1,5 g/dl de Hb y reducción del 50% en el recuento total de reticulocitos	Recuento de neutrófilos por encima de 1.000/ μ l
Respuesta parcial ^a	Recuento de plaquetas entre 50.000-150.000/ μ l	Aumento entre 1-1,5 g/dl de Hb y reducción del 50% en el recuento total de reticulocitos	Recuento de neutrófilos entre 500-1.000/ μ l
Recaída	Recuento de plaquetas por debajo de 50.000/ μ l tras haber alcanzado una RG	Disminución del recuento de Hb en 1 g/dl junto con aumento en un 50% del recuento total de reticulocitos tras haber alcanzado una RG.	Disminución del recuento de neutrófilos por debajo de 500/ μ l tras haber alcanzado una RG
No respuesta	No cumple criterios de RG.		
Duración de la respuesta	Desde el día de la primera infusión de rituximab hasta el primer día de la recaída		
Patrón de respuesta precoz	Cumple criterios de RG en las primeras 4 semanas desde el primer día de inicio del tratamiento con rituximab		
Patrón de respuesta tardía	Cumple criterios de RG más allá de las primeras 4 semanas desde el primer día del inicio del tratamiento con rituximab		

Modificado de Parodi et al.¹² y Zecca et al.¹⁸.

Hb: hemoglobina; RG: respuesta global.

^a En todos los casos, durante al menos 7 días consecutivos.

^b En función a los valores previos a la primera dosis de rituximab.

completa (RC). La tolerancia al tratamiento es buena, facilitando la disminución de otros tratamientos en el 100% de los respondedores.

La eficacia de rituximab en citopenias autoinmunitarias ha sido descrita en adultos, sobre todo en PTI⁶ y AHAI⁷. Sin embargo, los datos en pacientes pediátricos son escasos⁸⁻¹⁸. En la interpretación de estudios previos destaca la heterogeneidad de los criterios de respuesta al tratamiento (tabla 3). La elección de dichos criterios en nuestra serie ha tratado de ser acorde con lo reflejado en otros trabajos pediátricos actuales^{12,18}. En cuanto a los factores predictivos de respuesta, Wang et al.¹⁷ describen que la respuesta no está influenciada por la edad, mientras que otros trabajos^{12,16} presentan como factor predictivo positivo la mayor edad al inicio del rituximab. A su vez, Parodi et al.¹² destacan que el patrón de respuesta precoz (en los primeros 20 días) se asocia a una mayor supervivencia libre de recaída que el patrón de respuesta más tardío ($p = 0,002$) y que la duración media de la PTI es menor en pacientes respondedores frente a los no respondedores (19,5 versus 30 meses; $p = 0,01$). En otras series, sin embargo, la duración de la PTI antes del inicio del rituximab no influye en la respuesta⁸. En nuestra serie, se presentan 2 recaídas entre los 5 pacientes respondedores, a las 12,5 y las 53,5 semanas, presentando ambos un patrón de respuesta tardío.

Cabe destacar a los pacientes que comienzan con AHAI antes de un año de edad. La AHAI se asocia con frecuencia a otras afecciones que a esta edad pueden ser poco expresivas. Además, los efectos secundarios al tratamiento convencional son más acusados. Nuestra serie recoge un paciente diagnosticado a los 6 meses de AHAI, con efectos

secundarios a corticoides y dependiente de inmunosupresores. Recibe rituximab a los 6 años de edad, con RC pero con recaída posterior. En la literatura, encontramos al menos 10 pacientes con AHAI de diagnóstico y tratamiento con rituximab antes del año de edad, de los cuales 6 presentan respuesta al tratamiento, con un rango de seguimiento entre 13,7-68 meses^{13,15,18}.

Las citopenias autoinmunitarias son complicaciones del TPH, tanto tras acondicionamientos mieloablativos como de intensidad reducida. Su etiopatogenia se relaciona con la escasez y la disregulación de los linfocitos T postrasplante, asociada a la producción anormal de clones de células B. En una serie de 439 pacientes pediátricos sometidos a TPH alógeno se describieron 19 casos de AHAI, todos los casos de donante no emparentado y significativamente más frecuentes en enfermedades no oncológicas, sobre todo metabolopatías (RR 4,2, IC del 95%, 1,2-15,4, $p = 0,01$). La mortalidad fue de 10/19 pacientes (53%) siendo la mitad por complicaciones infecciosas¹⁹. En este estudio se presenta a un paciente sometido a TPH con neutropenia autoinmunitaria y RC a rituximab.

La toxicidad al tratamiento en nuestra serie ha sido mínima. Gurcan et al. presentan en una revisión de 25 estudios, con 389 pacientes adultos y pediátricos con enfermedad autoinmunitaria, una incidencia de infecciones graves tras rituximab entre el 2,8 y el 45% (media 12,5%)²⁰.

La pauta más utilizada ha sido 4 dosis de 375 mg/m² semanal, similar a la utilizada en los linfomas. Menores dosis e infusiones se han utilizado en afección autoinmunitaria con el fin de disminuir los efectos secundarios y mejorar la relación coste: efectividad^{16,18}. Se basan en la

Tabla 2 Características clínicas, analíticas y de respuesta al tratamiento

N.º	Sexo	Dx	Edad dx (años)	Proceso asociado	TPH	Ttos previos (n.º)	Analítica pre-Rtx	Tiempo dx-Rtx (meses)	Edad tto Rtx (años)	N.º dosis Rtx	Tipo respuesta	Tiempo Rtx-respuesta global (semanas)	Duración respuesta (semanas)	Recaída
1	M	AHAI	0,5	Infeccioso	No	Corticoide Ciclosporina MFF	Hb 8,3 g/dl CD positivo	73,5	6,5	8	RC	19,5	53,5	Sí
2	M	AHAI	2,5	Infeccioso	No	Corticoide	Hb 9,5 g/dl CD positivo	4,5	3,5	4	RC	3,5	35,5	No
3	F	PTI	6,5	No	No	Corticoide Ig	Plaquetas 13.000/ μ l	13,5	7,5	4	NR	-	-	-
4	M	PTI	10,5	No	No	Corticoide Ig	Plaquetas 4.000/ μ l	55,5	15,5	4	NR	-	-	-
5	M	NI	1,5	Leucemia	Sí	Corticoide G-CSF	Leucoc 260/ μ l Anti-NT positivos	0	1,5	2	RC	3,5	50,5	No
6	M	PTI	1,5	No	No	Corticoide Ig anti-D	Plaquetas 5.000/ μ l	44,5	4,5	4	RC	8,5	34,5	No
7	F	PTI	11,5	No	No	Corticoide Ig	Plaquetas 6.000/ μ l	7,5	11,5	6	RP	8,5	12,5	Sí

AHAI: anemia hemolítica autoinmunitaria; Anti-NT: anticuerpos antineutrófilos; CD: Coombs directo; Dx: diagnóstico citopenia autoinmunitaria; F: femenino; Leucoc: leucocitos; M: masculino; MFF: mofetil micofenolato; NI: neutropenia autoinmunitaria; NR: no respuesta; PTI: trombocitopenia inmune primaria; RC: respuesta completa; Rtx: rituximab; TPH: trasplante de progenitores hematopoyético; Tto: tratamiento; RP: respuesta parcial.

Tabla 3 Resultados de estudios en pacientes pediátricos con citopenias autoinmunes refractarias tratados con rituximab

	N.º	Edad (años)	Sexo (F/M)	N.º dosis; Rtx (n.º)	Dosis Rtx (mg/m ²)	Respuesta	Mediana (rango) meses duración respuesta	Efectos secundarios (n.º)
Quartier et al. ¹³ , 2001	6 ^a AHAI	0,6-2,9	NE	4 (4); 12 (2)	375	6/6 (100%)	(15-22)	Hipogammaglobulinemia Pielonefritis E. coli (1) Infección respiratoria (1)
Zecca et al. ¹⁸ , 2003	15 ^b AHAI	0,3-14	10/5	2 (3); 3 (10); 4 (2)	375	13/15 (87%) CR ^c	13 (7-28)	Infusión (2), varicela (1)
Rao et al. ¹⁴ , 2008	5 AHAI	5-17	NE	4 (5)	375	4 CR ^d (80%) PR ^e 0	NE	NE
Rao et al. ¹⁴ , 2008	1 AHAI	7		6 (1)	3 × 375; 3 × 750	PR ^e 1		
Svahn et al. ¹⁵ , 2009	4 AHAI	1-9	2/2	4 (1); 8 (1); 14 (1); 35 (1)	375	3 CR ^f (75%) 1 PR ^g (25%)	9 (7-80)	Hipogammaglobulinemia ^h (2)
Kumar et al. ¹¹ , 2009	4 ^j AHAI	13-16	2/2	4 (3); 2 (1)	4 × 375; 2 × 500	4/4 CR ⁱ (100%)	16 (6-25)	Infusión (1)
Este estudio	2 AHAI	3,5-6,5	0/2	4 (1); 8 (1)	375	2/2 CR ^c (100%)	10 (8-12)	Neutropenia afebril (1) Diarrea (1)
Rao et al. ¹⁴ , 2008	1 NA	2	NE	4	375	NR	NE	NE
Este estudio	1 NA	1	M	2	375	CR ^k	6	No
Taube et al. ¹⁶ , 2005	22 PTI	2,5-15	14/8	1	375	CR ^l 7 (32%) PR ^m 6 (27%)	13,5 (2-16)	NE
Wang et al. ¹⁷ 2005	24 PTI	2-19	14/10	4 (22); 2 (1); 1 (1)	375	CR ^o 15 (63%) PR ^p 2 (8%) MR ^q 2 (8%)	9 (3-24)	Infusión (10) Enfermedad del suero (3)
Bennet et al. ⁸ , 2006	36 PTI	2,6-18	21/15	4 (36)	375	11/36 ^r (31%)	NE	Infusión (1), enfermedad del suero (2), varicela (1)
Rao et al. ¹⁴ , 2008	13 PTI	3-18	NE	4 (13)	375	CR ^s 10 (77%) PR ^t 1 (8%)	NE	NE
Rao et al. ¹⁴ , 2008	6 PTI	8-14	NE	6 (6)	3x375; 3x750	CR ^r 0/6 PR ^s 4 (67%)	NE	NE
Parodi et al. ¹² , 2009	49 PTI	1-18	33/16	4 (35); 6 (2); 4 (3); 3 (5); 1 (6)	375	CR ^t 26/49 (53%) PR ^u 8/49 (16%)	20 (1-71)	Urticaria (4), cefalea (3), fiebre (1)
Kumar et al. ¹¹ , 2009	5 ^j PTI	8-16	3/2	2 (2); 4 (3)	4 × 375; 2 × 500	CR 5 (100%)	(6-22)	-
Ducassou et al. ¹⁰ , 2010	34 PTI	NE	NE	4 (24); 3 (1); 2 (1)	375	CR ⁿ 5/34 (15%) PR ^o 3/34 (9%)	10 (7-16)	Anafilaxia (1) Neutropenia afebril (1)

Tabla 3 (continuación)

	N.º	Edad (años)	Sexo (F/M)	N.º dosis; Rtx (n.º)	Dosis Rtx (mg/m ²)	Respuesta	Mediana (rango) meses duración respuesta	Efectos secundarios (n.º)
Citak y Citak ⁹ , 2011	12 PTI	4-14	4/8	4 (12)	375	CR ^l 6/12 (50%) PR ^m 4/12 (33%) NR 2/12 (17%)	12 (6-22)	NE
Este estudio	4 PTI	1,5-15,5	2/2	4 (2); 6 (1); 8 (1)	375	CR ^t 1/4; PR ^u 1/4; NR 2/4	5 (3-7)	Fiebre (2), mareo, conjuntivitis (1)

CR: respuesta completa; MR: mínima respuesta; NE: no especificado; NR: no respuesta; PR: respuesta parcial; Rtx: rituximab.

^a 1 paciente tras TPH (síndrome de Hurler).

^b 5 pacientes síndrome de Evans.

^c Aumento de 1,5 g/dl de Hb y disminución del 50% de reticulocitos absolutos en los 2 meses posteriores.

^d Hb \geq 10 g/dl sin transfusión.

^e Hb 7,5-10 g/dl sin transfusión.

^f Hb > 10,5 g/dl, reticulocitos < 2,5%, haptoglobina > 200 mg/l, Coombs directo negativo.

^g Hb > 10,5 g/dl, reticulocitos < 2,5%, Coombs directo negativo, haptoglobina < 200 mg/l.

^h Diagnóstico posterior de inmunodeficiencia y síndrome linfoproliferativo autoinmunitaria.

ⁱ Hb > 12 g/dl al menos 12 semanas tras 1.^a dosis.

^j Lupus eritematoso sistémico como diagnóstico de base. Un paciente asociaba PTI.

^k Neutrófilos > $1,0 \times 10^9$ /l.

^l Plaquetas > 100×10^9 /l.

^m Plaquetas > 30×10^9 /l.

ⁿ Plaquetas > 150×10^9 /l.

^o Plaquetas $50-150 \times 10^9$ /l.

^p Plaquetas $30-50 \times 10^9$ /l.

^q Plaquetas > 50×10^9 /l 4 semanas consecutivas.

^r Plaquetas > 75×10^9 /l.

^s Plaquetas $30-75 \times 10^9$ /l.

^t Plaquetas > 150×10^9 /l al menos 7 días.

^u Plaquetas $50-150 \times 10^9$ /l al menos 7 días.

rápida disminución de LB y su menor número en enfermedad autoinmunitaria que oncológica. Por otro lado, Rao et al.¹⁴ describen 9 pacientes con citopenias autoinmunitarias sin respuesta a 3 dosis semanales de 375 mg/m², a los que se administran 3 dosis adicionales de 750 mg/m²/semana. Cinco de los 9 aumentan sus plaquetas entre 30-75 × 10⁹/l. Este hecho sugiere un posible beneficio del aumento del número y las dosis totales a los pacientes sin respuesta, pero sin poder descartar que los que respondan sean los que presenten un patrón de respuesta tardío, descrito en otros trabajos.

Varios estudios muestran la ausencia de diferencias significativas en la respuesta a rituximab tras esplenectomía. Además, la presencia de respuestas mantenidas y la adecuada reconstitución inmunitaria de LB tras rituximab¹² sugieren que rituximab puede anticiparse a la esplenectomía con el fin de evitarla o retrasarla. Esto es interesante sobre todo en niños pequeños, dado el riesgo infeccioso que dicho procedimiento conlleva.

En la interpretación de los resultados de este estudio se ha de tener en cuenta sus limitaciones, como muestra pequeña, heterogénea, registro de datos retrospectivo y falta de seguimiento a largo plazo.

Como conclusiones, destacamos que el 71% de los pacientes de nuestra serie responden a rituximab, que el 100% de los respondedores disminuyen su tratamiento previo y que es un tratamiento bien tolerado.

Estos resultados plantean rituximab como una alternativa terapéutica previa a terapias más agresivas. En todo caso, son necesarios estudios controlados para definir de forma más concreta su papel en citopenias autoinmunitarias, sin olvidar que, a pesar de su potencial efecto beneficioso, hay pacientes que no responden ni a rituximab ni a otras terapias y en los que el manejo y el pronóstico están comprometidos. Nuevas líneas de investigación han de dar alternativas de tratamiento a estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174-80.
2. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96:655-63.
3. Monteagudo E, Fernandez-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, et al. Protocol for the study and treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP). ITP-2010. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:414-8.
4. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:309-15.
5. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
6. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146:25-33.
7. Penalver FJ, Alvarez-Larran A, Diez-Martin JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2010;89:1073-80.
8. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107:2639-42.
9. Citak EC, Citak FE. Treatment results of children with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *J Trop Pediatr*. 2011;57:71-2.
10. Ducassou S, Aladjidi N, Lutz P. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: what is its place? *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:632.
11. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2009;123:e159-63.
12. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, Bisogno G, Calabrese R, Farruggia P, 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.
13. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le DF, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001;358:1511-3.
14. Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:822-5.
15. Svahn J, Fioredda F, Calvillo M, Molinari AC, Micalizzi C, Banov L, et al. Rituximab-based immunosuppression for autoimmune haemolytic anaemia in infants. *Br J Haematol*. 2009;145:96-100.
16. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von SA, Overberg US. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005;90:281-3.
17. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005;146:217-21.
18. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003;101:3857-61.
19. O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, Neglia JP, Defor T, Ramsay NK, et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br J Haematol*. 2004;127:67-75.
20. Gurcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2009;9:10-25.