·标准与规范·

中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症(制订)

戴启刚[1],余惠平[2],宋建芳[1]

(1.南京中医药大学儿科研究所,江苏　南京　210029;
2.北京中医药大学东直门医院儿科,北京　100700)

摘要:完成文献检索、文献评价及文献总结,3 轮专家问卷调查,专家论证会,专家质量方法学评价和临床一致性评价,形成《中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症》制订稿,提出小儿免疫性血小板减少症诊疗指南的范围、术语和定义、诊断、辨证、治疗、预防和调护,供中医儿科行业使用。

关键词:中医儿科;临床诊疗指南;小儿免疫性血小板减少症
中图分类号:R554^{+}.6　　文献标志码:A　　文章编号:1673-4297(2016)04-0001-05
DOI:10.16840/j.issn1673-4297.2016.04.01

1　说明

本指南为国家中医药管理局立项的《2014 年中医药部门公共卫生服务补助资金中医药标准制修订项目》之一,项目负责部门中华中医药学会,在中医临床诊疗指南制修订专家总指导组和儿科专家指导组的指导、监督下实施。

1.1　临床证据的检索策略

以"免疫性血小板减少症""原发性血小板减少性紫癜""特发性血小板减少性紫癜""紫癜""肌衄""诊断""治疗""中医药""中西医结合"等作为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(维普)、万方全文数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库等,检索年限从建库到 2015 年 2 月。以"Immune Thrombocytopenia""Idiopathic Thrombocytopenic Purpura""Immune Thrombocytopenic Purpura""ITP""Diagnosis""Chinese Medicine""Integrated Traditional and Western Medicine"等作为检索词,检索 MEDLINE、COCHRANE 图书馆、Clinical Trial、美国国立指南库(The National Guideline Clearinghouse,NGC)等,检索年限近 25 年内,选择中医及中西医结合治疗性文献作为评价对象,对于来自同一单位、同一时间段的研究和报道以及署名为同一作者的实质内容重复的研究和报道,则选择其中 1 篇作为目标文献。同时手工检索中西医儿科教材、诊疗指南、标准、规范、药品说明书、专利说明书以及相关专著。

在形成草案前,以"免疫性血小板减少症""原发性血小板减少性紫癜""特发性血小板减少性紫癜""紫癜""肌衄""血康口服液""维血宁颗粒""升血小板胶囊""知柏地黄丸""贞芪扶正颗粒"等作为检索词,补充检索至 2016 年 3 月的文献,选择中医及中西医结合治疗、预防类文献作为评价对象。

根据以上检索策略,项目工作组在文献检索阶段共搜集到与本病相关的文献 1 115 篇。

1.2　文献评价

具体内容见《中医儿科杂志》2016 年第 12 卷第 1 期第 1~2 页相关内容。

1.3　证据评价分级和文献推荐级别

具体内容见《中医儿科杂志》2016 年第 12 卷第 1 期第 1~2 页相关内容。

1.4　指南工作组

2015 年中医临床诊疗指南儿科专家指导组成员名单如下。组长:汪受传。副组长:马融、沈同、俞景茂。成员:丁樱、王孟清、王素梅、艾军、李新民、李燕宁、闫慧敏、赵琼、赵霞、胡思源、俞建、虞舜、虞坚尔。秘书:王雷。

《中医儿科常见病诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症(制订)》起草人:戴启刚、余惠平、宋建芳。

《中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症(制订)》2015 年工作组组长:戴启刚。副组长:余惠平。秘书:宋建芳。成员:向希雄、刘竹云、李辉、杨昆、杨京华、何平、张奕星、陈梅、郭庆寅。

收稿日期:2016-06-22
基金项目:国家中医药管理局《2014 年中医药部门公共卫生服务补助资金中医药标准制修订项目(67)》。
作者简介:戴启刚(1977-),男,副教授,医学博士。研究方向:小儿肺脾系疾病、中医药标准化研究。

《中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症(制订)》(草稿)专家论证会组长:汪受传。成员:王孟清、孔勉、李敏、李小珊、李钟军、杜春雁、杨月艳、吴云川、何丽、赵霞、袁斌、徐玲、鲁艳芳、虞舜、翟文生。

1.5 起草和评审

《中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症(制订)》在完成文献检索、文献评价、文献研究总结后,按照德尔菲法,筛选专家,起草问卷,进行了 3 轮专家问卷调查,分别对答卷进行了统计分析总结,形成了指南草稿。

草稿完成后召开了专家论证会,工作组成员认真按专家论证意见修改形成了指南初稿。撰写初稿形成推荐建议时考虑了推荐的治疗、预防方案对健康的益处、不良反应以及危险。

工作组将指南初稿向行业内专家学者征求意见,对专家反馈意见进行了集中整理、讨论,确定是否采纳并提出理由,修改完善形成了指南评价稿。

指南评价稿提交儿科专家指导组组织的 4 人评估小组(项目工作组以外成员),包括临床领域和方法学方面的专家,对指南评价稿进行评价,专家评估小组对指南总体质量的评分均为 7 分,4 位专家均表示"愿意推荐使用该指南"。同时选取不同地域 11 家三级医院作为评价单位,完成了 226 例指南一致性评价,中医诊断、西医诊断及调摄与预防一致率均达到 98%以上,辨证分类中的证候分类、证候诊断依据以及治则的一致率分别为 93.3%,92.1%,93.4%,方药、主要药物组成与用法、中成药、其他疗法的一致率分别为 86.2%,84.3%,73.2%,85.2%,说明评价稿与中医临床一致性较高,符合临床实践。

本指南形成推荐治疗方案过程中,工作组成员及参与论证的有关专家通过医保政策、临床经验、随访调研等考虑了患者及其家属的观点和选择意愿,兼顾有效性、安全性和经济性。

本指南通过审评后,将通过发布会、指南应用推广培训班、继续教育学习班、学术会议、学术期刊等多种渠道宣传、贯彻、实施,在行业推广应用。并编制《中医儿科临床诊疗指南·小儿免疫性血小板减少症·临床应用参考手册》供推广实施用。

本指南计划定期更新。由本指南工作组通过文献研究和专家讨论会相结合的方式实现更新。

本指南研制经费由国家中医药管理局提供。资助单位的观点或利益不会影响最终推荐建议的形成。

参与本指南开发小组的所有成员声明:他们与其他任何组织或个人无利益冲突。

2 范围

本指南提出了小儿原发性免疫性血小板减少症的诊断、辨证、治疗、预防和调护建议;本指南适用于 18 周岁以下人群原发性免疫性血小板减少症的诊断和防治;本指南适合中医科、儿科、血液科等相关临床医师使用。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

小儿免疫性血小板减少症[immune thrombocytopenia(ITP) in children],既往亦称特发性血小板减少性紫癜,是小儿最常见的免疫性出血性疾病。其主要临床特点是皮肤、黏膜出血和束臂试验阳性,血小板减少、出血时间延长和血块收缩不良[1-3]。ITP 分为原发性和继发性,本指南特指原发性 ITP。

古代医籍无此病名,可参见于中医"紫癜""血证""肌衄""虚劳"等病证。

4 诊断

4.1 病史[4]

本病发病前 1~3 周常有急性感染史,如疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、风疹病毒及肝炎病毒感染,幽门螺杆菌、肺炎支原体感染等。偶有预防接种史,部分可有家族性遗传因素。

4.2 临床表现

本病多为急性起病,也可反复发作或迁延不愈,见于各年龄小儿,1~5 岁多见,男、女无差异,冬、春季节多发[4]。

大多数患儿发病前无任何症状,部分可有发热。以皮肤和黏膜出血为突出表现,多为针尖大小的皮内或皮下出血点,或为紫癜、瘀斑,少数可见血肿。皮疹分布不均,通常以四肢为多,在易于碰撞的部位更多见。常伴有鼻衄或齿衄,胃肠道大出血少见,偶见肉眼血尿。青春期女性患儿可有月经过多。少数患儿可有结膜下和视网膜出血。颅内出血少见,一旦发生,则预后不良。一般肝、脾、淋巴结不肿大,出血严重者可致贫血、肝脾轻度肿大。

大约 80%~90%的患儿于发病后 1~6 月内痊愈,10%~20%的患儿呈慢性病程。病死率约为 0.5%~1.0%,主要致死原因为颅内出血[5]。

4.3 临床分型[3]

新诊断 ITP:病程<3 月。持续性 ITP:病程在 3~12月。慢性 ITP:病程>12 月。

4.4 实验室检查[3]

1) 血常规: 至少 2 次以上血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$,血细胞形态无异常,伴或不伴贫血。血小板计数作为诊断的首要标准,并排除可以引起血小板减少的其他疾病。

2) 凝血功能: 凝血时间正常,出血时间延长,束臂试验阳性。

3) 骨髓象: 新诊断 ITP、持续性 ITP 骨髓巨核细胞正常或增多; 慢性 ITP 骨髓巨核细胞显著增多,伴成熟障碍; 核浆发育不平衡; 胞浆出现空泡变性; 产血小板巨核细胞明显减少。

4) 血小板相关抗体测定: 血小板相关免疫球蛋白 G(PAIgG) 明显增多,PAIgM、PAIgA、血小板相关补体 3(PAC_3) 增多,特异性自身抗血小板膜糖蛋白抗体阳性。

5) 免疫因素: T 细胞亚群比例失调。

4.5 需与本病鉴别的病种

过敏性紫癜、急性白血病、再生障碍性贫血、溶血尿毒综合征、湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome),其他疾病所导致的继发性免疫性血小板减少症。

5 辨证[6-7]

5.1 风热伤络证

有外感病史,起病急,初有发热、微恶风寒、咳嗽、咽红肿痛等,后见皮肤瘀点瘀斑,色鲜红,或伴鼻衄、齿衄、尿血等,舌红、苔薄黄,脉浮数。

5.2 血热妄行证

有外感病史,起病急,出血重,皮肤紫斑,常密集成片,多伴有鼻衄、齿衄、尿血、便血或呕血,颜面红赤,口干欲饮,心烦不宁,便干尿赤,舌红绛、苔黄干燥,脉洪数或滑数。

5.3 气不摄血证

皮肤瘀点、瘀斑反复出现,色淡,或伴有衄血,头晕,心悸,面色苍白或萎黄,神疲乏力,自汗,气短懒言,纳少,唇淡,舌淡胖有齿痕,脉细弱。

5.4 阴虚火旺证

皮肤瘀点、瘀斑时发时止,以下肢多发,或伴有鼻衄、齿衄或尿血,低热颧红,手足心热,盗汗,心烦,口干咽燥,舌红、少苔,脉细数。

5.5 脾肾阳虚证

久病迁延,反复出血,皮肤散在瘀斑,以下肢多发,或伴有鼻衄、齿衄,精神倦怠,头晕气短,心悸乏力,畏寒肢冷,手足不温,面目虚浮或㿠白,腰膝酸软,夜尿频繁,纳少便溏,舌淡胖边有齿痕、苔薄白,脉沉细。

6 治疗

6.1 治疗原则

本病治疗原则以止血为要,但并非见血止血,而是要针对出血主症,血热、血虚、血瘀的不同病机分别论治。实热者宜清热凉血止血,虚损者宜补气摄血、滋阴凉血。急性型首要祛风清热、解毒凉血,使血络安宁; 慢性型主要补益脾肾,使血有所化,髓有所生; 兼有瘀血者,配合活血化瘀法,止血而不留瘀; 久病伤阴者,治以滋阴清热。当血小板数 $< 20 \times 10^9/L$ 和(或) 伴活动性出血者,参照西医诊疗指南配合治疗[3]。

6.2 分证论治

6.2.1 风热伤络证 治法: 清热疏风、凉血止血。主方: 银翘散(《温病条辨》) 加减。(推荐级别: D)[8] 常用药: 金银花、连翘、薄荷(后下)、淡竹叶、牛蒡子、紫草、茜草、牡丹皮、生地黄。加减: 皮肤瘙痒者,加浮萍、蝉蜕、地肤子; 尿血者,加小蓟、白茅根、藕节炭。

6.2.2 血热妄行证 治法: 清热解毒、凉血止血。主方: 犀角地黄汤(《备急千金要方》) 加减。(推荐级别: D)[9-11] 常用药: 水牛角(先煎)、生地黄、赤芍、牡丹皮、玄参、金银花、连翘、紫草、黄芩、白茅根。加减: 齿衄、鼻衄者,加栀子、白茅根; 尿血者,加大蓟、小蓟; 大便出血者,加地榆炭、槐花; 腹中作痛者,重用白芍、甘草; 发热烦渴者,加石膏(先煎)、知母; 瘀点成片者,加蒲黄(包煎)、侧柏叶。

6.2.3 气不摄血证 治法: 益气健脾、摄血养血。主方: 归脾汤(《济生方》) 加减。(推荐级别: C)[12-13] 常用药: 白术、当归、茯苓、黄芪、人参、远志、酸枣仁、龙眼肉、炙甘草。加减: 出血不止者,加云南白药粉(水调服)、白及、蒲黄炭(包煎); 纳呆便溏者,去酸枣仁、龙眼肉,加焦山楂、炒谷芽、陈皮、山药; 神疲肢冷、畏寒恶风、腰膝酸软、面色苍白者,加鹿茸(研末冲服)、肉苁蓉、巴戟天。

6.2.4 阴虚火旺证 治法: 滋阴降火、凉血止血。主方: 知柏地黄丸(《医宗金鉴》) 加减。(推荐级别: D)[14] 常用药: 黄柏、知母、熟地黄、山茱萸、牡丹皮、龟甲(先煎)、茜草、地黄、地骨皮。加减: 齿衄、鼻衄者,加栀子、白茅根、仙鹤草; 低热者,加青蒿、银柴胡; 盗汗者,加五味子、煅龙骨(先煎)、煅牡蛎(先煎)。

6.2.5 脾肾阳虚证 治法: 养血生髓、温补脾肾。主方: 右归丸(《景岳全书》) 加减。(推荐级别:

D)[6,10] 常用药: 熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、鹿角胶(烊化兑服)、杜仲、当归、附子(先煎)、肉桂。加减: 气虚者,加党参、黄芪; 瘀斑久不消退者,加三七粉(水调服)、丹参。

6.3 中成药

1) 升血小板胶囊(青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草): 胶囊剂,每粒装 0.45 g。口服,成人每服 4 粒,每日 3 次。建议用法、用量: <3 岁每次 1 粒,3~6 岁每次 2 粒,>6 岁每次 3 粒,每日 2 次。用于血热妄行证。(推荐级别: C)[15-16]

2) 维血宁颗粒(虎杖、白术、仙鹤草、地黄、鸡血藤、熟地黄、墨旱莲、太子参): 每袋装 8 g。开水冲服,成人每服 1 袋,每日 3 次。建议用法、用量: <3 岁每次 1/3 袋,3~6 岁每次 2/3 袋,>6 岁每次 1 袋,每日 2 次。用于气不摄血证。(推荐级别: C)[17]

3) 知柏地黄丸(知母、黄柏、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻): 水蜜丸,每 30 粒 6 g。口服,成人每服 30 粒,每日 2 次。建议用法、用量: <3 岁每次 10 粒,3~6 岁每次 15 粒,>6 岁每次 20 粒,每日 2 次。用于阴虚火旺证。(推荐级别: D)[8]

4) 贞芪扶正颗粒(黄芪、女贞子): 每袋装 5 g。口服,成人每服 1 袋,每日 2 次。建议用法、用量: <3 岁每次 1/3 袋,3~6 岁每次 2/3 袋,>6 岁每次 1 袋,每日 2 次。用于气不摄血证、气阴两虚证。(推荐级别: D)[18]

5) 血康口服液(肿节风浸膏): 每支装 10 mL。成人每服 1~2 支,每日 3~4 次。建议用法、用量: <3 岁每次 1/2 支,3~6 岁每次 2/3 支,>6 岁每次 1 支,每日 3 次。用于气不摄血证。(推荐级别: D)[19-20]

6.4 饮食疗法(推荐级别: E)[6,21]

1) 取鹿衔草 100 g、还阳参 100 g、紫丹参 50 g,共研为细末,另取鲜猪肝 50 g 剁细末,与上药末10 g 拌匀后,蜂蜜 1 茶匙,加水半小碗,隔水蒸熟服用。每日或隔日 1 次,10 次为 1 个疗程。用于气不摄血证。

2) 黑芝麻(捣碎) 30 g,鸡蛋 2 枚(去壳),加白糖、食盐少许,煮熟食用。每日 1 剂,连服 10 d。

3) 猪蹄 1 只、大枣 20 枚,加水炖至极烂。每日 1 次,吃肉饮汤。用于气不摄血证。

4) 藕节 50 g,洗净,加水适量煎至稠,再放入大枣 200 g 煎至熟,捡去藕节,吃大枣,随时食用。连续吃 3~5 月。用于各证型。

5) 枸杞子 15 g、大枣 10 枚、鸡蛋 2 只,煮熟后,食蛋饮汤。每日或隔日 1 次。用于气阴亏虚证。

6) 鲜牛脊髓 1 根,不加油盐,炖汤喝。每日或隔日 1 次,连服 1~2 月。用于脾肾阳虚证。

7 预防和调护(推荐级别: E)[22-25]

7.1 预防

1) 预防各种感染性疾病。2) 避免使用抑制血小板功能药物等。

7.2 调护

1) 急性期卧床休息,避免外伤。恢复期积极锻炼,增强体质。2) 进食易于消化、富含营养的食物; 多食花生衣; 避免过食生硬及刺激性食物。3) 保持大便通畅,不可过于用力。4) 消除患儿紧张情绪。5) 慎作预防接种。6) 指导患儿及家属观察皮肤等部位的出血情况。

参考文献:

[1] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011,117(16): 4190-4207.

[2] Geddis A E, Balduini C L. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children [J]. Curr Opin Hematol,2007, 14(5): 520-525.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志,2013,51(5): 382-384.

[4] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M].8 版.北京: 人民卫生出版社,2015: 1896-1899.

[5] 王卫平. "十二五"普通高等教育本科国家级规划教材·儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2013: 366-369.

[6] 汪受传,虞坚尔. 普通高等教育"十二五"国家级规划教材·全国高等中医药院校规划教材·中医儿科学 [M]. 9 版.北京: 中国中医药出版社,2012: 166-167.

[7] 王雪峰. 中西医结合儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社,2012: 215.

[8] 熊吉龙. 丁樱教授分期辨治特发性血小板减少性紫癜的临床经验 [J]. 中医学报,2012,27(1): 41-42.

[9] 邓玉萍,齐铮. 中药联合激素治疗儿童特发性血小板减少性紫癜 40 例疗效观察 [J]. 中国中医急症,2007,16(9): 1076-1077.(证据分级: Ⅲ。MINORS 条目评价: 13 分。)

[10] 周红,王沁. 中西医结合治疗小儿原发性血小板减少性紫癜 63 例疗效观察 [J]. 新中医,2005,37(10): 57-58.(证据分级: Ⅲ。MINORS 条目评价: 13 分。)

[11] 刘凌,冯莹,庞缨,等. 升血小板胶囊治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析,2004,4(4): 233-235.(证据分级: Ⅲ。MINORS 条目评价: 14 分。)

[12] 方国全,赵家明,徐源,等. 健脾止血汤治疗鼻衄 24 例疗效分析 [J] .中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2001,9(2):72-73.(证据分级:Ⅲ。MINORS 条目评价:13 分。)
[13] 于小普,杨娜. 归脾汤治疗顽固性血小板减少性紫癜 29 例 [J] . 中国中医药现代远程教育,2013,11(22):42-43.(证据分级:Ⅲ。MINORS 条目评价:13 分。)
[14] 高军,孙浩. 孙浩教授治疗小儿原发性血小板减少性紫癜的经验 [J] . 中国中西医结合儿科学,2012,4(5):414-416.
[15] 何牧卿,何牧群. 升血小板胶囊对免疫性血小板减少性紫癜 $CD_4^+CD_5^+$Treg 细胞的影响 [J] . 中华中医药学刊,2015,33(2):422-425.(证据分级:Ⅱ。改良 Jadad 量表评分:3 分。)
[16] 杜辉. 升血小板胶囊联合激素治疗特发性血小板减少性紫癜 [J] . 基础医学论坛,2014,18(7):867-868.(证据分级:Ⅱ。改良 Jadad 量表评分:3 分。)
[17] 沈继春,陈艳鑫,岑冰,等. 维血宁颗粒联合泼尼松治疗原发免疫性血小板减少症的临床疗效观察 [J] . 中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):147-150.(证据分级:Ⅱ。改良 Jadad 量表评分:3 分。)
[18] 封青海. 贞芪扶正胶囊治疗慢性血小板减少性紫癜 32 例 [J] . 陕西中医,2005,26(12):1312-1313.(证据分级:Ⅲ。MINORS 条目评价:14 分。)
[19] 朱令元,万阜昌,方全吕,等. 血康口服液治疗紫癜 151 例的疗效观察 [J] . 中药药理与临床,1991,7(3):37-38.(证据分级:Ⅲ。MINORS 条目评价:14 分。)
[20] 师锦宁. 血康口服液治疗血小板减少性症临床疗效观察 [J] . 中国现代药物应用,2009,3(22):110-111.(证据分级:Ⅲ。MINORS 条目评价:14 分。)
[21] 胡献国. 原发性血小板减少性紫癜的饮食疗法 [J] . 药膳食疗,2005(5):11.(证据分级:Ⅴ。)
[22] 党春玲,杨传玲,王园园. 原发性血小板减少性紫癜临床护理 [J] . 吉林医学,2008,29(4):336.(证据分级:Ⅴ。)
[23] 郝淑荣,宫振翠. 原发性血小板减少性紫癜的护理 [J] . 中国中医急症,2005,14(6):596-597.(证据分级:Ⅴ。)
[24] 陈婉荷. 20 例慢性特发性血小板减少性紫癜的中医辨证施护健康教育方法与效果 [J] . 中医临床研究,2010,2(13):98-99.(证据分级:Ⅴ。)
[25] 徐家新,钟志戎. 进食花生衣治疗血小板减少性紫癜 42 例疗效观察 [J] . 中国社区医师,2012,14(8):233.(证据分级:Ⅴ。)

[编辑:于 霞]

Guideline for clinical diagnosis and treatment of pediatrics of traditional Chinese medicine · immune thrombocytopenia(ITP) in children (formulation)

DAI Qigang[1], YU Huiping[2], SONG Jianfang[1]
(1.Pediatric Research Institute of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;
2.Pediatric Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

Abstract: *Guideline for Clinical Diagnosis and Treatment of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine · Immune Thrombocytopenia(ITP) in Children* was completed on the basis of literature retrieval, literature evaluation, literature review, three rounds of expert questionnaire, expert argumentation, evaluation and clinical consistency evaluation, proposed guidelines for the diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in children, including range, terms, definitions, diagnosis, syndrome differentiation, treatment, prevention and nursing, for use in pediatrics of Chinese medicine.

Key words: pediatrics of Chinese medicine; guideline for clinical diagnosis and treatment; immune thrombocytopenia in children