

## PURPURA TROMBOCITOPENICA

SAMUEL DORANTES-MESA<sup>1</sup>

SE LLAMA PÚRPURA trombocitopénica, a un cuadro hemorrágico de intensidad variable explicable por la plaquetopenia, que en éstos enfermos constituye la anomalía fundamental del proceso de la hemostasis.<sup>1</sup> Aunque este concepto conserva plena validez, es importante señalar que durante los últimos años, se descubrió que algunos pacientes con púrpura trombocitopénica, no solamente tenían disminución en la cuenta de plaquetas, sino que simultáneamente presentaban alteraciones funcionales de éstos corpúsculos, semejantes a las observadas en ciertas entidades hereditarias.<sup>2-5</sup>

La disminución de la cantidad de plaquetas circulantes, es el resultado de la acción de varios mecanismos, independientes entre sí, aunque ocasionalmente podrían coincidir dos o aún más de ellos en el mismo enfermo.

Se han identificado con toda precisión las siguientes causas de plaquetopenia: 1) Plaquetopenia por ausencia de megacariocitos; como ejemplos de

esta situación puede mencionarse la ausencia de megacariocitos observada en la mayor parte de pacientes con leucemia aguda y de pacientes con anemia refractaria (anemia aplásica); pueden también mencionarse dos condiciones poco frecuentes, a saber, la embriopatía ocasionada por la rubéola y la embriopatía de causa desconocida que se caracteriza por anomalías del esqueleto y del aparato cardiovascular.<sup>6-18</sup> 2) Plaquetopenia causada por la acción de un autoanticuerpo antiplaquetario o por la acción de un anticuerpo inducido por un agente externo, que requiere la presencia de éste para determinar plaquetopenia.<sup>19-26</sup> 3) Consumo intravascular de plaquetas; como ejemplos de esta condición, podría señalarse el síndrome de Kasabach y Merritt en el que se observa púrpura, por lo menos en parte, por consumo de las plaquetas a nivel del hemangioma. Podrían señalarse también los casos de púrpura fulminante, con plaquetopenia y disminución de varios factores de la coagulación, como consecuencia de la misma en bloque que afecta a varias zonas del cuerpo, y a los pacientes con coagulación intravascular por septic-

<sup>1</sup> Académico numerario. Hospital Infantil de México.

mia o por paso a la sangre de sustancias con actividad tromboplásica.<sup>27-33</sup>

4) Finalmente puede mencionarse como otra causa bien definida de plaquetopenia a la disminución de la sobrevida plaquetaria por un defecto en la constitución bioquímica de las mismas.<sup>34, 35</sup> Aunque las plaquetopenias atribuibles a esta situación tienen poco interés práctico, por limitarse a un número muy reducido de pacientes con enfermedades hereditarias poco frecuentes, sus implicaciones teóricas son muy trascendentes.

Salta a la vista que la púrpura trombocitopénica es un síndrome inducido por un gran número de causas. En unos pacientes el síndrome constituye todo el cuadro patológico del enfermo y no es posible descubrir síntomas o signos asociados; son ejemplo los enfermos con púrpura trombocitopénica, causada por anticuerpos sin otras alteraciones autoinmunes, que se pueden agrupar en una entidad bien definida, bajo el nombre de púrpura trombocitopénica idiopática crónica. En cambio, en otros pacientes, el síndrome está asociado a otras manifestaciones, las que incluso, pueden ocupar en un momento dado, el primer plano en el cuadro clínico, por ejemplo la infiltración de algunas estructuras en la leucemia aguda y las infecciones en el síndrome de Wiscott-Aldrich. Parece entonces muy lógica la preocupación del médico tratante, en llegar al diagnóstico de estos pacientes en dos etapas: en la primera se establece la existencia de un síndrome de púrpura trombocitopénica y en la segunda, se sitúa el síndrome

dentro de una de las categorías nosológicas, divididas en los cuatro grandes grupos de la tabla 1.

#### *PRIMERA ETAPA: SE ESTABLECE LA EXISTENCIA DE UN SÍNDROME DE PURPURA TROMBOCITOPÉNICA*

La manifestación fundamental está constituida por puntos hemorrágicos que no determinan ningún relieve. Afectan indistintamente toda la superficie del cuerpo, pero predominan en las zonas donde la presión venosa es más elevada y en aquellas sujetas a presión del exterior. Con alguna frecuencia se agrupan en trayecto lineal siguiendo los pliegues de la ropa. A pesar de toda su importancia en el diagnóstico, los puntos hemorrágicos no son característicos del síndrome de púrpura trombocitopénica, dado que se presentan en forma indistinguible en los pacientes con alteraciones plaquetarias y también en algunos pacientes con un proceso infeccioso o sujetos a la acción de una droga; en estos últimos pacientes pueden existir tanto alteraciones vasculares como alteraciones de las funciones plaquetarias. Por otra parte, pueden presentarse aún en sujetos sanos, por ejemplo, aquellos puntos hemorrágicos que se limitan única y exclusivamente a la zona de presentación de un recién nacido,<sup>36</sup> o los que se observan en algunas personas sometidas a la acción de juegos mecánicos, aunque en este último caso, sin embargo, sería necesario someter al paciente a estudio cuidadoso antes de considerar que su situación no es trascendente.

TABLA 1

 CLASIFICACION DE LAS TROMBOCITOPENIAS TOMANDO EN CUENTA  
 SU ASOCIACION A OTRAS MANIFESTACIONES Y SU CARACTER  
 HEREDITARIO

	<i>Púrpuras trombocitopénicas hereditarias</i>	<i>Púrpuras trombocitopénicas no hereditarias</i>
Síndrome purpúrico aislado	Púrpura trombocitopénica familiar <sup>40, 41</sup> (carácter dominante). Trombocitopenia trombopática hereditaria. <sup>42, 43</sup> Púrpura trombocitopénica hereditaria. <sup>44, 45</sup> (Carácter somático recesivo) Deficiencia congénita de trombopoyetina. <sup>46</sup>	Púrpura trombocitopénica neonatal primaria. <sup>47-49</sup> Púrpura trombocitopénica en hijos de madres con púrpura. <sup>49</sup> Púrpura trombocitopénica por droga. <sup>25, 26, 50</sup> Púrpura trombocitopénica idiopática. <sup>19, 20, 23, 24</sup>
Síndrome purpúrico asociado a otras manifestaciones	Síndrome de Wiskott-Aldrich. <sup>51-56</sup> Anomalia de May-Hegglin. <sup>57, 58</sup> Anemia de Fanconi. <sup>59</sup>	Lupus eritematoso diseminado. <sup>60-65</sup> Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. <sup>66, 68</sup> Síndrome de Evans. <sup>20</sup> Anemia megaloblástica. <sup>69</sup> Desnutrición de tercer grado. <sup>70-71</sup> Anemia refractaria. <sup>72</sup> Hemoglobinuria paroxística nocturna. <sup>73</sup> Procesos hematológicos malignos. Púrpura en procesos infecciosos. <sup>9, 74, 76</sup> Coagulación intravascular diseminada. <sup>29-33</sup> Síndrome de Kasabach-Merritt. <sup>27, 28</sup> Embriopatía. <sup>12-18</sup>

La asociación de los puntos hemorrágicos descritos a equimosis, pequeños hematomas y sangrado de las mucosas, es prácticamente patognomónica de púrpura por plaquetopenia o por alteración funcional de las plaquetas.

En algunos pacientes, con anomalías de otras células sanguíneas, la búsqueda intencional y el hallazgo de unos cuantos puntos hemorrágicos en el paladar, en las conjuntivas o en el

fondo del ojo, pueden ser muy sugestivas de la existencia concomitante de plaquetopenia; por ejemplo, en los enfermos en que ya se ha establecido la existencia de neutropenia o de depresión de la serie roja.

Las manifestaciones descritas son claramente diferenciables de las causadas por defecto grave de los factores de la coagulación. En efecto, en estos pacientes no se observan puntos hemorrágicos

y cierta proporción de ellos presenta en algún momento de su evolución: hemartrosis, grandes colecciones sanguíneas capaces de aumentar el volumen de un miembro en forma clara, extravasaciones en masas musculares (por ejemplo, hemorragia en el psoas-iliaco) y colecciones subaponeuróticas o subperiósticas, con deformación circunscrita de la cabeza por períodos prolongados.<sup>37</sup> Con dos excepciones, estas lesiones no se han observado en los pacientes con púrpura trombocitopénica del Hospital Infantil de México en un período de observación de 17 años; las excepciones comprenden la observación de una colección subperióstica en región parietal en un niño con púrpura trombocitopénica asociada a lupus eritematoso oligosintomático y la de un gran aumento de volumen de la pierna en un niño con púrpura trombocitopénica idiopática crónica.

En lo que respecta al valor de los medios de laboratorio, para comprobar la existencia de plaquetopenia, puede señalarse lo siguiente: en todos los pacientes sometidos a estudio por esta condición, debe observarse un acuerdo satisfactorio entre la apreciación cuantitativa realizada en el frotis de la biometría hemática y la cuenta de plaquetas. La cuenta de plaquetas por el método directo de Brecher y Cronkite,<sup>38</sup> es altamente satisfactoria en laboratorios con un buen nivel de preparación; en cambio, es más probable que el método indirecto de Fonio sea dominado por una persona con un período de entrenamiento más corto, aunque desde luego cuidadosa y con sentido de responsabilidad. La retracción del coágu-

lo muestra buena relación con la plaquetopenia en cerca del 90% de los pacientes.<sup>1</sup> La prueba del torniquete resultó normal en cerca de la tercera parte de los pacientes con plaquetopenia,<sup>1</sup> mientras que el tiempo de sangrado de Ivy<sup>39</sup> dio tiempo normal en la cuarta parte de los estudios.<sup>1</sup>

#### SEGUNDA ETAPA: APROXIMACION AL DIAGNOSTICO NOSOLOGICO

Para definir si se trata de un síndrome aislado de púrpura trombocitopénica, o de un síndrome asociado a otras manifestaciones, puede dirigirse la atención en primer lugar, a los otros componentes de la sangre, ya que la mayoría de los casos de síndrome asociado, presentan otras alteraciones sanguíneas.

Se puede considerar en primer término, la serie roja. En púrpura trombocitopénica aislada, si existe anemia, ésta debe guardar una relación estricta en tiempo y en intensidad con la presencia de hemorragias. El estudio de la sangre, debe revelar además las características que corresponden a regeneración activa por efecto de la hemorragia.<sup>1, 72</sup> Si la anemia precedió con toda claridad a las hemorragias, si su intensidad no está justificada por la pequeña magnitud de éstas o si en el momento en que ya sería de esperar reticulocitosis y basofilia difusa, éstas no están presentes, se plantea la posibilidad de alteración de serie roja no justificada por el fenómeno hemorrágico; puede añadirse que en términos generales, la anemia es más grave y de manejo más difícil cuando existe la

asociación de púrpura trombocitopénica con alteración de la serie roja. Esta asociación se observa en procesos hematológicos malignos, en anemia refractaria (anemia aplásica), mielofibrosis, algunas enfermedades por atesoramiento y también puede observarse en hemoglobinuria paroxística nocturna,<sup>73</sup> en anemia megaloblástica, en niños con desnutrición avanzada y en procesos infecciosos generalizados graves.\*<sup>74</sup>

Por otra parte, en algunos pacientes, además de la falta de relación entre la intensidad de la anemia y la hemorragia, pueden observarse ictericia, o algunos datos de laboratorio que planteen la posibilidad de anemia hemolítica, como reticulocitosis, normoblastemia, alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos e hiperbilirrubinemia. Aunque puede observarse reticulocitosis y normoblastemia en relación con sangrado, las cifras muy elevadas de reticulocitosis hacen pensar fundamentalmente en anemia hemolítica.<sup>75</sup> Si bien es cierto que las grandes extravasaciones sanguíneas, como el cefalohematoma y las hemorragias pulmonares extensas, pueden acompañarse de ascenso en la cifra de bilirrubina indirecta, en general, no se observa hiperbilirrubinemia por extravasación de sangre en los tejidos, en los pacientes con púrpura trombocitopénica aislada. La asociación de púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica se observa en síndrome de Evans,<sup>20</sup> en púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome he-

molítico urémico<sup>66-68</sup> y puede observarse en lupus eritematoso diseminado, en reticuloendoteliosis maligna y en algunos procesos infecciosos.<sup>9, 74, 76</sup>

Finalmente, en lo que respecta a alteraciones de otras células sanguíneas, puede señalarse que en una serie de pacientes con púrpura trombocitopénica aislada,<sup>1</sup> siempre se encontró una cifra de leucocitos superior a 5,000 y una cifra absoluta de neutrófilos superior a 1,000/mm<sup>3</sup>. Por tanto, la asociación de púrpura trombocitopénica y neutropenia obligan a plantear las siguientes posibilidades: anemia refractaria (anemia aplásica), procesos hematológicos malignos, anemia megaloblástica, lupus eritematoso diseminado, hemoglobinuria paroxística nocturna y algunas infecciones.

#### *Examen de datos que corresponden a otras alteraciones orgánicas*

En una serie de pacientes con púrpura trombocitopénica aislada,<sup>1</sup> uno de cada nueve tenía esplenomegalia de grado I, ya que en ninguno rebasaba más de 2 cm el borde costal. En la misma serie, de cada seis pacientes, uno presentaba hepatomegalia muy moderada. Puede postularse por tanto, que la presencia de crecimientos viscerales importantes, no corresponde al síndrome aislado de púrpura trombocitopénica y que por tanto, su descubrimiento en un paciente con púrpura trombocitopénica hace surgir la posibilidad diagnóstica de proceso hematológico maligno, de enfermedad por atesoramiento y de proceso infeccioso generalizado. En cuanto a la asociación de púrpura trombocitopénica y le-

\* Puede observarse desde luego, púrpura trombocitopénica en un paciente previamente anémico, sin que exista relación entre las dos entidades, pero esta eventualidad no es frecuente.

siones de otras vísceras, puede señalarse que en procesos malignos puede haber lesión prácticamente de cualquier órgano del cuerpo por infiltración; en procesos infecciosos generalizados se pueden encontrar lesiones multiviscerales de carácter inflamatorio; también en lupus eritematoso diseminado, puede afectarse prácticamente cualquier órgano del cuerpo, y finalmente en púrpura trombocitopénica trombótica los órganos fundamentalmente afectados son el riñón, cerebro y corazón.<sup>6, 9, 66, 68, 72, 74, 76, 98</sup>

En el paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich (que se transmite como carácter ligado al cromosoma X y que por tanto tiene un árbol genealógico igual a la hemofilia), el síndrome de púrpura trombocitopénica, está asociado a eczema, susceptibilidad a infecciones y alteraciones del sistema inmunitario; en la forma clásica del síndrome la iniciación de las manifestaciones clínicas es muy temprana.<sup>51-53</sup>

Finalmente, debe mencionarse la asociación a manifestaciones de desnutrición grave en el caso de niños con desnutrición de tercer grado y púrpura y a lesiones congénitas en la embriopatía por rubéola.<sup>6, 9, 70, 71</sup>

Para establecer el diagnóstico diferencial entre síndromes purpúricos hereditarios y no hereditarios, pueden tomarse en cuenta los datos siguientes: a) Sumando los casos de púrpuras trombocitopénicas crónicas que correspondían a formas oligosintomáticas de lupus, púrpuras trombocitopénicas idiopáticas crónicas, y púrpuras trombocitopénicas hereditarias, observadas en el Hospital Infantil de México durante

12 años, las últimas correspondieron al 8.4% del total, lo que hace ver que si bien no son entidades frecuentes, tampoco se les puede considerar como razas extremas y dejarlas a un lado en la discusión del diagnóstico en niños.

b) En cuanto a la frecuencia de antecedentes familiares positivos de los pacientes con púrpuras trombocitopénicas hereditarias, puede servir de ilustración el hecho que de tres familias con la forma clásica de síndrome de Wiskott-Aldrich y dos con la forma atenuada, en dos familias sólo estaba afectado un paciente; por tanto, la ausencia de otras personas afectadas, no excluye la posibilidad de que se trate de una entidad que se transmite como carácter ligado al cromosoma X. En cambio en las formas que se transmiten como carácter dominante es de esperar la enfermedad en alguno de los progenitores, aunque sea en forma atenuada. c) No necesariamente las formas hereditarias son de iniciación precoz; así por ejemplo, algunas formas atenuadas de síndrome de Wiskott-Aldrich se han iniciado en la edad preescolar.<sup>56</sup> d) Algunas formas hereditarias tienen alteraciones clínicas o de laboratorio que pueden considerarse características, por ejemplo, la asociación de plaquetopenia y defectos del sistema inmunitario en el síndrome de Wiskott-Aldrich,<sup>53</sup> la asociación de inclusiones leucocitarias en el síndrome de May-Hegglin<sup>57, 68</sup> o la demostración de bajo contenido de ácido siálico en la membrana plaquetaria en una forma de trombocitopenia trombopática.<sup>34</sup>

Es aparente de esta revisión, que se ha modificado nuestro concepto del es-

tudio de un paciente con púrpura trombocitopénica en el sentido de que ante el número tan grande de posibilidades que se plantean, es necesario un estudio muy cuidadoso del paciente; con frecuencia, es necesario recurrir a un conjunto de exámenes complementarios, cuidadosamente seleccionados, que permitan definir el problema.

Para concluir esta serie de notas sobre diagnóstico diferencial, pueden abordarse otros dos temas de interés. El primero de ellos, se refiere a la clasificación de las púrpuras aisladas, no hereditarias, en formas agudas y formas crónicas;<sup>77</sup> la experiencia ha demostrado que esta división no solamente es valiosa en cuanto a conducta terapéutica (en principio no se justifica un tratamiento agresivo como es la esplenectomía en un paciente con una enfermedad autolimitada, como es la forma aguda), sino que también ha revelado que la mayor parte de las formas agudas son causadas por un agente del exterior, que por razones epidemiológicas o inmunológicas, no puede volver a producir el cuadro; mientras que en las formas crónicas, esta relación de causa a efecto con agente químico o biológico del exterior es excepcional, siguiendo la enfermedad una evolución que sugiere fuertemente una enfermedad del sistema inmunitario. El segundo tema, se refiere al diagnóstico en el caso de púrpura trombocitopénica del recién nacido, en el que se siguen unas vías cortas: se investiga en primer término si ocurre un problema similar en la madre, y si existe, automáticamente se establece el diagnóstico de púrpura neonatal por

paso de anticuerpos antiplaquetarios de la madre al niño (la posibilidad de una forma hereditaria, transmitida como carácter dominante, es menos probable). Si la madre no padece púrpura, se considera en primer lugar, la posibilidad de que el niño tenga un proceso infeccioso, dado que éste puede ponerlo en peligro y si se elimina esta posibilidad, se podrá continuar el estudio tomando en consideración, púrpura neonatal primaria, púrpura por hemangioma y púrpura por embriopatía.<sup>78</sup>

#### PROGRESOS REGISTRADOS EN ALGUNOS CAMPOS EN ESPECIAL

##### 1. *Forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich.*

No hay duda sobre la utilidad de la esplenectomía en la púrpura trombocitopénica crónica idiopática, ya que determina la remisión en 60 a 80% de los pacientes, siempre que el enfermo reúna las características que permitan situarlo con certeza dentro del grupo mencionado y que la gravedad de las manifestaciones, justifique la intervención. Al reunirse varios informes sobre muertes por proceso infeccioso de evolución muy corta, en pacientes que habían sido sometidos a la esplenectomía días o meses antes, la decisión de esplenectomía se convirtió en un problema difícil.<sup>79-86</sup> Sin embargo, como podrá verse en los párrafos siguientes, este problema parece que se ha solucionado satisfactoriamente en el grupo de pacientes con púrpura trombocitopénica, ya que por lo menos en algunos de los pacientes que han fallecido por infección postesplenectomía, se han

aportado datos que hacen pensar que no tenían púrpura trombocitopénica idiopática sino una forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>56</sup>

En cuanto al problema en general de esplenectomía e infección, puede recordarse que la primera muerte registrada por infección después de esplenectomía, ocurrió en un niño prematuro a los 21 días de la intervención. Años después se observaron infecciones severas en cinco lactantes menores, en quienes se había practicado esplenectomía antes de los seis meses de edad por microsferocitosis hereditaria.<sup>79</sup> Estos informes determinaron que se preferiera posponer la esplenectomía para dar lugar a que se efectuara cuando los niños tuvieran más de cuatro años de edad. Sin embargo, surgió cierto grado de escepticismo sobre los primeros informes, porque el estudio a largo plazo de 19 pacientes esplenectomizados por ruptura traumática del bazo no había revelado previamente efectos peligrosos.<sup>80</sup> Siguieron después informes contradictorios,<sup>81, 82</sup> hasta que finalmente, al estudiar la incidencia de infección post-esplenectomía en pacientes agrupados según su enfermedad primaria, se hizo aparente que de acuerdo con ésta, existía o no aumento en la susceptibilidad a infecciones después de la intervención. Quedó claro que no existía peligro cuando se practicaba por lesión traumática del bazo y que en cambio, algunos padecimientos como hipertensión porta intrahepática, anemia hipoplástica, proceso maligno y otros, se acompañaban de un alto riesgo de infección después de la intervención.<sup>83-86</sup>

Ya sobre el problema concreto de

púrpura trombocitopénica y aumento en susceptibilidad a infecciones después de la esplenectomía, se informó en 1963, que de 16 pacientes esplenectomizados por síndrome de Wiskott-Aldrich (reunidos de varias publicaciones), 11 habían fallecido dentro de los meses siguientes por infección fulminante.<sup>87</sup> En una serie de 82 esplenectomías por púrpura trombocitopénica, murieron cuatro, y se precisó que todos ellos presentaban síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>86</sup> De acuerdo con estos informes, se estableció que la esplenectomía estaba formalmente contraindicada en estos pacientes. En el Hospital Infantil de México, de 51 pacientes esplenectomizados con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática crónica murió sólo uno, muy probablemente por infección que evolucionó en unas horas. Tiempo después, se presentó al hospital un hermano menor de este paciente, también con púrpura trombocitopénica y se planteó la existencia de una enfermedad genéticamente determinada; el estudio del segundo paciente y de la familia permitió concluir que se trataba de un cuadro de púrpura trombocitopénica hereditaria, transmitida probablemente por un gene anormal del cromosoma X. Considerando el tipo de transmisión, la demostración de IgM baja y de IgA elevada en el paciente, la deficiencia de IgM en la madre y la elevación de IgA en varias mujeres de la rama materna de la familia, se pensó que el niño tenía un cuadro semejante al de Wiskott-Aldrich, del que difería por iniciación aparente tardía, por la historia poco llamativa de infecciones, por la ausen-

cia de eczema y por la sobrevida prolongada.<sup>56</sup> En la revisión de la literatura, se localizaron 16 pacientes con trombocitopenia hereditaria, que tienen en común con los dos casos descritos previamente, los datos siguientes: *a*) Transmisión ligada a cromosoma X. *b*) Iniciación de manifestaciones hemorrágicas en la lactancia en unos casos, y en la edad preescolar en otros. *c*) Ausencia de eczema en la mayor parte de los casos. *d*) Historia poco impresionante de infecciones. *e*) Alteración de globulinas gama en 5 pacientes estudiados.<sup>88-90</sup> Pareció lícito por tanto, tomando en cuenta las características comunes, formar un solo grupo con estos 18 enfermos, e integrar una entidad bajo el nombre no comprometedora de forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>56</sup> La trascendencia de crear este nuevo síndrome, radica en que de estos 18 enfermos, siete han sido sometidos a esplenectomía y en tres ha ocurrido la muerte por infección en los meses siguientes. Es por tanto fundamental, eliminar la posibilidad de una forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich en todo niño del sexo masculino en quien se plantee la esplenectomía bajo el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática crónica. En este sentido, es valioso el estudio familiar, y la determinación de inmunoglobulinas. En la familia estudiada en el Hospital Infantil de México, se demostró además deficiencia de factor plaquetario 3; el estudio de otras familias permitirá saber en el futuro, si esta otra anomalía tiene o no valor en el diagnóstico.

## 2. *Alteración de la constitución bioquímica de la membrana plaquetaria, como causa de disminución de la sobrevida de las plaquetas y de púrpura trombocitopénica.*

En el estudio de tres pacientes no emparentados entre sí, que tenían cuadros muy sugestivos de púrpura trombocitopénica hereditaria, Grøttum y Solum encontraron plaquetas más grandes que las normales, con mayor número de vacuolas; estas plaquetas exhibían disminución de su sobrevida en la circulación, reducción en la movilidad electroforética y disminución del contenido de ácido siálico en los dos enfermos estudiados. Dado que se había señalado previamente que la carga eléctrica de las plaquetas dependía principalmente del grupo carboxilo del ácido siálico, los autores postularon que la plaquetopenia podía explicarse por disminución en la sobrevida de las plaquetas y que ésta a su vez podría deberse a la alteración bioquímica de la membrana. Esta es la primera ocasión en que se propone un defecto bioquímico específico como causa de plaquetopenia; la confirmación y extensión de estos hallazgos, permitirá establecer una similitud evidente entre las anemias hemolíticas hereditarias por alteraciones bioquímicas del glóbulo rojo y las plaquetopenias también hereditarias con una patogenia similar.<sup>91</sup>

## 3. *Antígenos plaquetarios.*

Varias observaciones plantearon la existencia de antígenos plaquetarios. Por una parte se describió una forma,

de púrpura trombocitopénica neonatal (que posteriormente recibió el nombre de púrpura neonatal primaria), en niños que nacían de madres que no padecían púrpura trombocitopénica; las manifestaciones aparecían en las primeras 24 horas de la vida y tenían curso autolimitado, sin relación a una enfermedad primaria. Para explicarla se planteó la posibilidad de que la madre desarrollara un anticuerpo contra las plaquetas del producto; planteamiento que ha sido demostrado en forma indudable.<sup>47-49, 91</sup> Por otra parte, se demostró que en pacientes con anemia refractaria (anemia aplásica), la sobrevida de plaquetas procedentes de diferentes donadores, se acortaba en forma significativa después de cierto número de aplicaciones.<sup>92, 93</sup> El interés evidente de estas observaciones, determinó el estudio de este problema por varios grupos, que condujo a las siguientes conclusiones: las plaquetas comparten los antígenos del sistema A-B-O con los eritrocitos.<sup>94</sup> En cambio no se ha logrado ningún resultado concluyente en lo que toca a los antígenos del sistema Rh-Hr del glóbulo rojo.<sup>91, 95</sup> Utilizando los sueros de las madres que habían tenido hijos con púrpura neonatal primaria y los sueros de personas multitransfundidas con problemas posttransfusionales, pudo establecerse en las plaquetas la existencia de varios sistemas antigénicos propios que se conocen con los nombres de Duzo, Zw, Ko y Pl. Finalmente, se demostraron varios sistemas antigénicos comunes a las plaquetas y a los leucocitos, por ejemplo los sistemas La, X, Y.<sup>91, 96, 97</sup>

#### 4. *Isoanticuerpos y autoanticuerpos antiplaquetarios.*

El estudio de los isoanticuerpos antiplaquetarios, presentes en las madres que habían tenido hijos con púrpura neonatal primaria, mostró que se trataba tanto de globulinas 19S, como de globulinas 7S; los anticuerpos 19S se han podido demostrar mediante la aglutinación de plaquetas, el consumo de antiglobulina humana y la fijación del complemento y los anticuerpos 7S, a través del consumo de antiglobulina humana y por la inhibición de la fijación del complemento. Estos últimos anticuerpos son los responsables de la púrpura neonatal primaria.<sup>91</sup> La búsqueda de isoanticuerpos en los pacientes politransfundidos, ha mostrado que un número importante de ellos los desarrollan y que muy probablemente la mitad de los casos escapan a la detección, dado que en varios pacientes en los que se observa una disminución evidente de la sobrevida de las plaquetas transfundidas, no se puede demostrar la presencia de los isoanticuerpos. La formación de los isoanticuerpos antiplaquetarios, explica que la cuarta parte de los enfermos con sangrado por plaquetopenia de larga evolución, no respondan bien a la aplicación de plaquetas después de la décima transfusión y que la falta de respuesta afecte a la mitad de los pacientes, después que han recibido 50 transfusiones.<sup>91</sup>

*Autoanticuerpos antiplaquetarios.* Se acepta en el momento actual, que un número importante de las púrpuras trombocitopénicas crónicas "idiopáticas", son causadas por autoanticuerpo

antiplaquetario. Este concepto se integró en forma progresiva a partir de algunas observaciones y de trabajo experimental. La observación de púrpura trombocitopénica transitoria en hijos de enfermas con púrpura trombocitopénica idiopática crónica, sugirió la transmisión transplacentaria del agente causal<sup>47</sup> e incluso se pensó que este agente podría ser un anticuerpo o una hormona que deprimía la formación de plaquetas;<sup>22</sup> años después, pudo demostrarse en el suero de una madre y de su niño, que se trataba de una aglutinina antiplaquetaria, tanto por métodos directos, como utilizando la técnica de hemaglutinación.<sup>99</sup>

Desde otro punto de vista, resultó muy trascendental el experimento de Harrington: aplicó en sí mismo el plasma separado de una unidad de sangre obtenida de una enferma con púrpura trombocitopénica idiopática y se produjo cuadro clínico y de laboratorio de púrpura trombocitopénica que evolucionó en unos pocos días a la curación total; este experimento, confirmado con otros cinco similares, llevados a cabo con el plasma de otros pacientes en otros receptores, estableció la existencia de un factor circulante en estos enfermos, capaz de inducir plaquetopenia.<sup>19</sup> En el mismo sentido, se pueden mencionar los siguientes trabajos: *a)* Se demostró que el suero de una enferma con púrpura, era capaz de aglutinar y lisar plaquetas normales y de inhibir la retracción del coágulo de una sangre normal.<sup>100</sup> *b)* Se encontró que las plaquetas normales tenían una sobrevivida muy corta en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopá-

tica, lo que sugería que en estas formas, existía un mecanismo destructivo que no estaba presente en los síndromes purpúricos asociados estudiados (anemia refractaria y leucemia)<sup>101</sup> *c)* Se encontró en el suero de un paciente, una aglutinina antiplaquetaria a un título muy elevado; esta aglutinina era adsorbida por plaquetas empacadas, pero podía ser eluida de éstas, sin alteración de su capacidad aglutinante; reaccionaba con antiglobulina humana de conejo y se localizaba en el área de las globulinas beta índice dos.<sup>102</sup> *d)* Se encontraron datos que sugerían una verdadera reacción de conglutinación, en un sistema formado por suero de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática, plaquetas y suero fresco bovino o de caballo; esto apoyaba la hipótesis de que la aglutinación plaquetaria se efectuaba a través de un mecanismo inmunológico.<sup>49</sup> *e)* Se encontró que el suero antiglobulina humana, marcado con fluoresceína, se fijaba a los megacariocitos en 5 de 11 enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y en tres pacientes con lupus eritematoso disseminado.<sup>103</sup> *f)* Ante el hecho, de que en unos laboratorios se lograban demostrar anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con púrpura idiopática y en otros no, tiene especial trascendencia el hallazgo de que dosis de anticuerpo antiplaquetario, aplicado en sujetos normales, no eran detectables por ninguna de las técnicas aplicadas, incluyendo la fijación del complemento, a pesar de que las dosis menores determinaban secuestro de las plaquetas en bazo y las dosis más altas la secuestro en hí-

gado.<sup>21</sup> g) Después de confirmar los experimentos de Harrington con el plasma de 3 de 4 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, Shulman y sus colaboradores<sup>23</sup> tomaron el plasma de un paciente en plena actividad y lo almacenaron; cuando el enfermo ya estaba en remisión demostraron que este plasma determinaba recaída transitoria pero evidente en el enfermo (actuaba como autanticuerpo), pero no provocaba plaquetopenia en animales (especificidad de especie); era adsorbido por plaquetas y se trataba de una globulina 7S. h) Siete de 13 sueros de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica dieron positiva la prueba del consumo de antiglobulina gama.<sup>104</sup> i) Utilizando simultáneamente una técnica modificada de aglutinación y una técnica que estudia la acción de una fracción globulínica procedente del suero en estudio sobre la actividad del factor 3 de plaquetas normales, Karpatkin y Siskind encontraron anticuerpos antiplaquetarios en el 85% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y en el 88% de los pacientes con lupus eritematoso diseminado.<sup>105</sup>

También contribuyó al concepto de que cierto porcentaje de las púrpuras idiopáticas son causadas por un autoanticuerpo antiplaquetario, el estudio de pacientes con presencia simultánea o sucesiva de anemia hemolítica adquirida con demostración de autoanticuerpos antieritrocitarios y púrpura trombocitopénica (síndrome de Evans).<sup>20</sup> Tal vez en el mismo sentido, podría considerarse la relación entre púrpura

trombocitopénica y lupus eritematoso diseminado.<sup>60, 65, 106</sup>

Finalmente, en el caso de púrpuras trombocitopénicas inducidas por droga, se demostró la presencia de un anticuerpo que actuaba en presencia de la droga, la cual funcionaba como hapteno.<sup>25, 107, 108</sup>

##### 5. *Relación entre púrpura trombocitopénica idiopática y lupus eritematoso diseminado.*

Desde 1872 es reconocido que con cierta frecuencia, el paciente con lupus eritematoso diseminado presenta púrpura trombocitopénica como parte del cuadro clínico.<sup>60-64</sup> A partir de 1931, se sucedieron informes procedentes de diferentes observadores, que establecieron que algunos pacientes con púrpura trombocitopénica aparentemente idiopática, desarrollaban después de un período variable, el cuadro clínico de lupus eritematoso diseminado.<sup>106, 109-114</sup> Con el fin de valorar la importancia de la relación entre estas entidades, a partir de 1960, todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil y que llenaron el criterio diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática,<sup>1</sup> fueron sometidos a un estudio muy minucioso de ojos, sistema nervioso, aparato respiratorio, aparato cardiovascular, riñón, sangre e hígado; además, se les practicó la búsqueda de células LE y de anticuerpos antinucleares; en el curso de 8 años se reunieron y fueron seguidos en su evolución 36 enfermos, de los cuales 5 tuvieron células LE en algún momento de su evolución; cuando se formó un grupo con estos 5 en-

fermos y se compararon con los 31 pacientes restantes, se encontró que diferían por presencia de pruebas funcionales hepáticas anormales en cuatro, de artralgias en cuatro, de edema en dos, de calambres y parestesias en uno, de Coombs directo positivo en uno, y de reacción de Paul y Bunnell en uno; debe señalarse que ninguna de estas alteraciones estaba presente en el grupo de los 31 pacientes restantes, excepto artralgias en un paciente en quien se estableció el diagnóstico de fiebre reumática. Se consideró por tanto que existían bases suficientes para establecer en estos pacientes el diagnóstico de lupus eritematoso oligosintomático y que era necesario vigilarles en forma indefinida porque su evolución no era predecible.<sup>106</sup> Fue especialmente ilustrativo, lo que ocurrió con una niña que en el estudio antes mencionado, quedó dentro del grupo de 31 pacientes en los que nunca se encontraron células LE ni otras alteraciones que permitieran establecer el diagnóstico de lupus eritematoso: esta niña continuó evolucionando durante cinco años con el cuadro clínico de púrpura trombocitopénica idiopática crónica; dos períodos de internamiento con fines de estudio sólo revelaron huellas de albúmina en todos los exámenes de orina practicados, microeritrocituria y cilindruuria en algunos estudios, alteraciones muy moderadas en el electroencefalograma e infección por estreptococo beta hemolítico en algunas ocasiones; el estudio del riñón en su primer internamiento comprendió biopsia percutánea, que no mostró alteraciones que permitieran llegar a otro

diagnóstico; sin embargo, a los cinco años de evolución, aparecieron en forma sucesiva: fiebre, artritis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal y células LE.<sup>65</sup> Como resultado de esta revisión puede concluirse que se pueden encontrar tres situaciones: 1. Lupus eritematoso disseminado con síndrome purpúrico. 2. Púrpura trombocitopénica idiopática con otras alteraciones descubribles por un estudio muy intencionado, que permiten el diagnóstico de lupus eritematoso oligosintomático. 3. La forma anterior, que después de un período variable, evoluciona a un cuadro clínico evidente de lupus eritematoso disseminado, aunque como en el caso descrito, el síndrome purpúrico se encuentre en remisión. Debe llamarse la atención al hecho de que en la serie estudiada en el Hospital Infantil de México, 16.6% de los casos de púrpura trombocitopénica crónica aparentemente idiopática, correspondió a la segunda o tercera forma de lupus eritematoso, cifra casi idéntica a la de 15.7% de pacientes con lupus eritematoso descubiertos en la revisión de 51 enfermos que habían sido esplenectomizados con diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica idiopática;<sup>114</sup> puede pensarse en consecuencia que el lupus eritematoso disseminado y la púrpura trombocitopénica crónica idiopática, están íntimamente relacionados en su patogenia, encontrando en el estudio de los pacientes: casos de lupus eritematoso disseminado sin púrpura de un lado y casos de púrpura trombocitopénica idiopática crónica en los que no es posible demostrar lupus y formando un puente entre las dos entidades, casos con todas las variantes

imaginables. Además del interés académico de este punto de vista, que permite prever que los avances en un campo serán aplicables al otro, existe una repercusión importante en la discusión de esplenectomía: aunque inicialmente se postuló que esta intervención producía reactivación del lupus eritematoso,<sup>113</sup> la revisión de un buen número de casos publicados no apoyó esta idea;<sup>115</sup> sin embargo, mientras que de un grupo de 28 esplenectomías en pacientes con púrpura trombocitopénica por lupus, sólo hubo fracaso en tres,<sup>115</sup> en otro grupo de 51 pacientes se observó fracaso en el 35.7%<sup>114</sup> y la corta experiencia sobre esplenectomía en este tipo de pacientes en el Hospital Infantil de México, tampoco ha sido alentadora,<sup>65</sup> por lo que quizá la conducta más prudente sea aquella dirigida al control del lupus por tratamiento médico, reservando la esplenectomía para casos en riesgo por sangrado incontrolable.

#### 6. *Progreso en algunos renglones del tratamiento.*

*Aplicación de plaquetas en el control de las hemorragias.* Es interesante mencionar que la escuela italiana desde principios del siglo recomendaba las transfusiones de sangre con jeringas parafinadas, en el manejo de la púrpura trombocitopénica, pero con la introducción en la técnica de la transfusión del citrato de sodio como anticoagulante y el empleo de material de cristal en su estado natural, se desacreditó el procedimiento.<sup>116</sup> Cuando se descubrió que las superficies de cristal recubiertas

de silicona eran relativamente inertes para iniciar el mecanismo de la coagulación, se emplearon en la transfusión de sangre y se encontró que con este sistema era posible elevar la cuenta de plaquetas del receptor y controlar las hemorragias de los pacientes con plaquetopenia; se logró efecto semejante utilizando equipos de plástico.<sup>14, 92, 101, 116-120</sup> Se demostró, que el efecto de las plaquetas transfundidas dependía del aumento logrado en la cuenta del receptor y del tiempo que persistía este aumento y que sólo se lograba elevar la cuenta si se aplicaban plaquetas íntegras desde el punto de vista morfológico y funcional,<sup>116, 121</sup> y que en general se lograban mejores resultados con el menor número de manipulaciones posibles de la sangre, ya que cada manipulación representaba una agresión a las plaquetas; por lo tanto, se ha considerado que el orden de efectividad es el siguiente: en primer lugar sangre fresca, en segundo lugar plasma rico en plaquetas (separado a baja velocidad) y en tercer lugar, concentrados de plaquetas.<sup>116</sup> Se encontró que el concentrado de plaquetas derivado de una unidad de plasma fresco tenía una actividad equivalente a la mitad o a la tercera parte de la actividad original del plasma rico en plaquetas;<sup>122, 123</sup> se logró conservar la actividad de las plaquetas concentradas en un 80-90% de la que tenía el plasma original, haciendo la concentración de plaquetas a partir del plasma previamente acidificado a pH 6.5 con ácido cítrico.<sup>123</sup> Se había considerado necesario centrifugar la sangre a 4°C para obtener plasma rico en plaquetas y emplear la misma

temperatura para centrifugar éste y preparar concentrados; sin embargo, recientemente se demostró que la manipulación y almacenamiento de las plaquetas a 4°C producía un marcado acortamiento de la sobrevivida de las plaquetas; en cambio se encontró que la temperatura adecuada era la de 22°C.<sup>124</sup> Un avance muy importante en el control de las hemorragias de estos pacientes, se logró mediante el desarrollo de una técnica de plasmaferesis repetidas; en esencia, se extrae la sangre del donador, se separa el plasma rico en plaquetas, se reinyectan los glóbulos rojos al donador y por el mismo equipo de extracción, que se ha mantenido permeable con solución de cloruro de sodio al 0.85%, que contiene 2 mg. de heparina por cada 100 cc, se hace una segunda extracción, se repiten las maniobras mencionadas en el párrafo anterior y se procede a una tercera toma de sangre, de tal modo que puede obtenerse de un donador tres veces la cantidad de plaquetas que se obtendrían con el método convencional y la maniobra puede repetirse hasta dos veces por semana.<sup>125</sup>

Aunque la muerte por sangrado intracraneano es en el momento actual una eventualidad rara en púrpura trombocitopénica idiopática, constituye una causa importante de muerte en los pacientes con púrpura trombocitopénica por leucemia o por anemia refractaria; se observó en el hospital, que si se iniciaba el tratamiento de un paciente con hemorragia intracraneana que presentaba un cuadro clínico indiscutible, la recuperación del paciente era excepcional y que en cambio, si se iniciaba el

tratamiento en el momento en que se sospechaba la hemorragia intracraneana, se lograba recuperar un buen número de pacientes. De tal manera, que se ha considerado indicado iniciar el tratamiento en un paciente con plaquetopenia severa y cualquiera de las siguientes manifestaciones: cefalea sin explicación, hipersomnio, cambio evidente en la actitud y desde luego, la aparición de una alteración súbita en la exploración neurológica. Dentro de este mismo orden de ideas, no puede permitirse que un paciente con plaquetopenia que acaba de sufrir un traumatismo craneano, se regrese a su domicilio porque la exploración neurológica inicial sea negativa; estos pacientes deben permanecer bajo vigilancia en una unidad de terapia intensiva. Estos principios se aplican a otras enfermedades hemorrágicas que no incluyen plaquetopenia.<sup>126</sup>

*Uso de antimetabolitos en púrpura trombocitopénica idiopática crónica.* Puede considerarse que los antimetabolitos, representan otra arma útil en el manejo de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica, Sin embargo, su empleo, está limitado a situaciones muy definidas. En el curso de este trabajo, se ha hecho notar la necesidad de definir en primer lugar si un paciente tiene púrpura trombocitopénica como un síndrome aislado (lo que algunos autores designan púrpura trombocitopénica primaria) o bien, si el paciente tiene un síndrome de púrpura trombocitopénica asociado a las manifestaciones de una enfermedad fundamental. En el segundo caso,

el tratamiento está regido por el diagnóstico principal.

En el caso de que el estudio de un enfermo, permita concluir que padece un síndrome de púrpura trombocitopénica como entidad primaria, se dejó ya señalado que los esfuerzos se dirigen a identificar todas las formas agudas de púrpura, que tienen un carácter autolimitado. Eliminadas éstas, se integra el grupo de púrpuras trombocitopénicas crónicas; dentro de este grupo quedan incluidas las púrpuras trombocitopénicas hereditarias, las formas oligosintomáticas de lupus eritematoso, las formas que corresponden a la acción de un agente no identificado del medio ambiente y finalmente, la púrpura trombocitopénica crónica idiopática. Solamente en ésta, está justificado plantear la esplenectomía, cuando su intensidad determina riesgo para el paciente. Los corticoesteroides permiten el control de los episodios activos de sangrado, pero no puede esperarse, que curen al enfermo.<sup>1</sup> En la discusión de la esplenectomía, puede tomarse en cuenta que esta intervención en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica, llevada a cabo por grupos calificados de anestesia y cirugía ofrece un riesgo mínimo y en lo que toca a infección postesplenectomía a largo plazo, ya se señaló que en grupos cuidadosamente estudiados sólo se ha presentado en los pacientes con la forma clásica o la forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>56, 86, 87</sup> Si la esplenectomía fracasa, puede pensarse en que pasó desapercibido en el estudio original un cuadro de lupus eritematoso o una forma hereditaria de púr-

pura trombocitopénica, aunque también se ha señalado recaída en un paciente con bazoos accesorios que no fueron removidos durante la esplenectomía o en el enfermo con púrpura trombocitopénica idiopática crónica con tal título de autoanticuerpos que la remoción de plaquetas sensibilizadas se lleva a cabo en el hígado. En el primer caso, el paciente queda sometido a las normas generales de tratamiento, que se siguen en lupus eritematoso. En el segundo caso no se obtendrá resultado con tratamiento inmunosupresivo; solamente son aplicables medidas de sostén. En el último caso, si los brotes de actividad son muy espaciados y poco importantes, se pueden controlar con corticoesteroides. En el caso en que la actividad del proceso sea permanente o por lo menos muy prolongada y que por su intensidad ponga en riesgo al paciente, está plenamente justificado emplear antimetabolitos. Se han empleado: azatioprine, a razón de 2 mg por kg de peso por día como dosis inicial para buscar posteriormente una dosis de mantenimiento; se ha empleado también ciclofosfamida a la misma dosis que la anterior y methotrexate a razón de un comprimido por día como dosis inicial de tanteo. Con cualquiera de estos medicamentos es necesario practicar biometría hemática una vez por semana hasta lograr la estabilización de la dosis y la respuesta; posteriormente pueden ampliarse los períodos de estudio. El descenso de la hemoglobina, los neutrófilos, o los linfocitos, deben valorarse para decidir si es prudente continuar la misma dosis o si es necesaria la suspensión transitoria o la dis-

minución del medicamento. También se justifica el empleo de antimetabolitos cuando la condición del paciente no permite practicar la esplenectomía o cuando fracasó ésta y no se pueden ensayar corticoesteroides. Se han obtenido buenos resultados aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes.<sup>126-129</sup>

## REFERENCIAS

1. Pastor, A. M.; Dorantes, S. y Soto, R.: *Púrpura trombocitopénica. Revisión de 47 casos.* Bol. méd. Hosp. inf. (Méx.) 17: 239, 1960.
2. Glanzmann, E.: *Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie.* Ann. Paediat. 88: 113, 1918.
3. Van Creveld, S. y Paulsen, M. M. P.: *A form of haemorrhagic diathesis characterised by the lack of the third clotting-factor, normally present in blood-platelets (Thrombopathia haemophilica).* Ann. Paediat. 181: 193, 1953.
4. Alexander, B.: *Estudio de una paciente en quien las alteraciones plaquetarias funcionales, precedieron un año la aparición de púrpura trombocitopénica.* Comunicación personal.
5. Bonnin, J. A.: *The management of thrombocytopenic states with particular reference to platelet thromboplastic fuction. I. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura.* Brit. J. Haemat. 7: 250, 1961.
6. Gregg, N. McA.: *Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella embryopathy.* Trans. Ophth. Soc. Aust. 4: 119, 1944.
7. Hugh-Jones, K.; Manfield, P. A. y Brewster, H. F.: *Congenital thrombocytopenic purpura.* Arch. Dis. Child. 35: 146, 1960.
8. Berge, T.; Brunnhage, F. y Nilsson, L. R.: *Congenital hypoplastic thrombocytopenia in rubella embryopathy.* Acta Paediat. 52: 349.
9. Cooper, L. Z.; Green, R. H.; Krugman, S.; Giles, J. P., y Mirichi, G. S.: *Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero.* Amer. J. Dis. Child. 110: 416, 1965.
10. Laffer, Ch. Z. y Morrison, A. N.: *Thrombocytopenic purpura progressing to transient hypoplastic anemia in a newborn with rubella syndrome.* Pediatrics 38: 499, 1966.
11. Greenwald, H. M. y Sherman, I.: *Congenital essential thrombocytopenia.* Am. J. Dis. Child. 38: 1245, 1929.
12. Emery, J. L.; Gordon, R. R.; Rendle-Short, J.; Varadi, S., y Warrack, A. J. N.: *Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leukemoid blood picture in the newborn.* Blood 12: 567, 1957.
13. Bernhard, W. G.; Gore, I., y Kilby, R. A.: *Congenital leukemia.* Blood 6: 990, 1951.
14. Bell, A. D.; Mold, J. W.; Oliver, R. A. M., y Shaw, S.: *Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia.* Brit. Med. 2: 692, 1956.
15. Gross, H.; Groh, C. y Weippl, G.: *Kongenitale hypoplastische Thrombopenie mit Radiusaplasie, ein Syndrom multipler Abartungen.* Neue Osterr. Ztschft. F. Kinderheilk. 1: 574, 1956.
16. Zetterström, R. y Strindberg, B.: *Sporadic congenital spherocytosis associated with congenital hypoplastic thrombocytopenia and malformations.* Acta Paediat. 47: 14, 1958.
17. Shaw, S. y Oliver, R. A. M.: *Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings.* Blood 14: 374, 1959.
18. Eisenstein, E. M.: *Congenital amegakaryocytic thrombocytopenic purpura.* Clin. Ped. 5: 143, 1966.
19. Harrington, W. J.; Hollingsworth, J. W.; Minnich, V., y Moore, C. V.: *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.* J. Clin. Invest. 30: 646, 1951.
20. Evans, R. S.; Takahashi, K.; Duane, R. T.; Payne, R. y Liu, C. K.: *Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology.* A. M. A. Arch. Intern. Med. 87: 48, 1951.
21. Robson, H. N. y Davidson, L. S. P.: *Purpura in pregnancy.* Lancet. 2: 164, 1950.
22. Epstein, R. D.; Lozner, E. G.; Cobbe, T. S., y Davidson, Ch. S.: *Congenital thrombocytopenic purpura.* Am. J. Med. 9: 44, 1950.
23. Shulman, N. R.; Marder, V. J. y Weinrach, R. S.: *Comparison of immunologic and idiopathic thrombocytopenia.* Tr. A. Am. Phys. 77: 65, 1964.

25. Ackroyd, J. F.: *The pathogenesis of thrombocytopenic purpura due to hypersensitivity to Sedormid*. Clin. Sci. 7: 249, 1949.
26. Horowitz, H. I.; Rappaport, H. L.; Young, R. C., y Fujimoto, M. M.: *Change in platelet factor 3 as a means of demonstrating immune reactions involving platelets; its use as a test for quinidine induced thrombocytopenia*. Transfusion 5: 336, 1965.
27. Kasabach, H. H. y Merritt, K. K.: *Capillary hemangioma with extensive purpura*. Amer. J. Dis. Child. 59: 1063, 1940.
28. Petit, P.; Schweisguth, O.; Cotoni, A., y Cahpui, Y.: *Les angiomes géants du nourrisson avec thrombopénie*. Arch. Franc. Pediat. 14: 789, 1957.
29. Kenoch, E.: *Über Purpura fulminans*. Berl. Klin. Wschr. 24: 8, 1887.
30. Hjort, P. F.; Rappaport, S. I., y Jorgensen, L.: *Purpura fulminans*. Scand. J. Haemat. 1: 169, 1964.
31. Sanarelli, G.: *Les allergies hémorragiques en pathologie humaine et expérimentale*. Schweiz. med. Wschr. 16: 904, 1935.
32. Rodriguez, Erdmann, F.: *Studies on the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction*. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 12: 471, 1964.
33. Schneider, Ch. L.: *Disseminated intravascular coagulation, Thrombosis versus fibrination, in clinical disease states*. Thrombos. Diathes. haemorrh., Supl. 36: p. 1, 1969.
34. Gröttum, K. A. y Solum, N. O.: *Congenital thrombocytopenia with giant platelets; a defect in the platelet membrane*. Brit. J. Haemat. 16: 277, 1969.
35. Gröttum, K. A.; Hovig, T.; Holmsen, H.; Foss Abrahamsen, A.; Jeremic, M., y Seip, M.: *Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival*. Brit. J. Haemat. 17: 373, 1969.
37. Dorantes, S.: *Aspectos clínicos del diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas congénitas*. Libro Conmemorativo del Primer Centenario. México. Academia Nacional de Medicina. Vol. 2, 1964.
38. Brecher, G. y Cronkite, E. P.: *Morphology and enumeration of human blood platelets*. J. Appl. Physiol. 3: 365, 1950.
39. Ivy, A. S.; Shapiro, P. R., y Melnick, P.: *The bleeding tendency in jaundice*. Surg. Gynec. & Obst. 60: 781, 1935.
40. Witts, L. J.: *The hereditary haemorrhagic diathesis*. Guy's Hosp. Rep. 82: 465, 1932.
41. Wooley, E. J. S.: *Familial idiopathic thrombocytopenic purpura*. Brit. M. J. 1: 440, 1956.
42. Quick, A. J. y Hussey, C. V.: *Hereditary thrombotic thrombocytopenia*. Am. J. M. Sc. 245: 643, 1963.
43. Larrain, C. y Etcheverry, R.: *Trombopatía trombopática familiar*. Rev. Med. Chile. 90: 162, 1962.
44. Roberts, M. H.: *Thrombopenic purpura. Report of four cases in one family*. Am. J. Dis. Child. 79: 820, 1950.
45. Myllylä, G.; Pelkonen, R.; Ikkala, E., y Apajalahti, J.: *Hereditary thrombocytopenia. Report of three families*. Scand. J. Haemat. 4: 441, 1967.
46. Schulman, I.; Pierce, M.; Lukens, A., y Currimbhoy, Z.: *Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency*. Blood. 16: 943, 1960.
47. Bluestone, S. S., y Maslow, H. L.: *Essential thrombocytopenic purpura in the newborn infant*. Pediatrics 4: 620, 1949.
48. Akerren, Y., y Reinand, T.: *Thrombocytopenia in the newborn period*. Acta. Med. scand. Supl. 246: 281, 1950.
49. Harrington, W. J.: *The clinical significance of antibodies for platelets*. Le Sang. 25: 712, 1954.
50. Ibarra, S. y Sánchez-Medall, L.: *Púrpura trombocitopénica consecutiva a medicamentos*. Rev. Invest. Clin. 17: 65, 1965.
51. Wiskott, A.: *Familiärer angeborener Morbus Werlhofii?* Mschr. Kinderheilk. 68: 212, 1937.
52. Aldrich, R. A.; Steinberg, A. G., y Campbell, D. C.: *Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea*. Pediatrics 13: 133, 1954.
53. Palmgren, B. y Lindberg, T.: *Immunological studies in Wiskott-Aldrich syndrome*. Acta Paediat. Supl. 146: 116, 1963.
54. Cooper, M. D.; Chase, P.; St. Geme, J. W.; Krivit, W. y Good, R. A.: *Wiskott-Aldrich syndrome: A model of impaired defense mechanism*. J. Lab. & Clin. Med. 64: 849, 1964.
55. St. Geme, J. W.; Prince, J. T.; Burke, B. A.; Good, R. A., y Krivit, W.:

- Impaired cellular resistance to herpes-simplex virus in Wiskott-Aldrich syndrome.* New Engl. J. Med. 273: 229, 1965.
56. Alvarez-Amaya, C.; Dorantes, S.; Toro, A. H.; Bello, A., y Cuéllar J.: *Forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich y la trascendencia de su identificación en el pronóstico de la esplenectomía.* Bol. méd. Hosp. inf. (Méx.) 26: 633, 1969.
57. Hegglin, R.: *Gleichzeitige konstitutionelle Veränderungen an Neutrophilen und Thrombozyten.* Helv. med. Acta 12: 439, 1945.
58. Gausis, N.; Fortune, D. W. y Whiteside, M. G.: *The May-Hegglin anomaly.* Brit. J. Haemat. 16: 619, 1969.
59. Fanconi, G.: *Familiäre infantile perniziöse artige Anämie (perniziöse Blutbild und Konstitution).* Jahrbuch Kinderheilkunde, 1927, pp. 117 y 257.
60. Kaposi, M.: *Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus.* Arch. Dermat. u. Syph. 4: 36, 1872.
61. Harvey, A. Mc.; Shulman, L. E.; Tumulty, P. A.; Conley, C. L. y Schoenrich, E. H.: *Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases.* Medicine. 33: 291, 1954.
62. Dubois, E. L. y Tuffanelli, D. L.: *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.* J.A.M.A. 190: 104, 1964.
63. Cook, Ch. D.; Wedgwood, R. J. P.; Craig, J. M.; Hartmann, J. R., y Janeway, Ch. A.: *Systemic lupus erythematosus.* Pediatrics 26: 570, 1960.
64. Peterson, R. D. A.; Vernier, R. L. y Good, R. A.: *Lupus erythematosus.* Ped. Clin. N. Amer. 10: 941, 1963.
65. Dorantes, S.; Reyes J. L.; Berrón, R.; Sedas, T.; Paredes, R., y Zamudio, E.: *Púrpura trombocitopénica y lupus eritematoso disseminado.* Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 26: 607, 1969.
66. Moschcowitz, E.: *An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease.* A.M.A. Arch. Int. Med. 36: 89, 1925.
67. Gasser, C.; Gautier, E.; Steck, A.; Siebenmann, R. E., y Oeschlin, R.: *Hämolytisch-urämische syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien.* Schweiz. med. Wchnschr. 85: 905, 1955.
68. Dorantes, S.; Soto, R.; Esparza, H., y Castrejón, O.: *Púrpura trombocitopénica.* Bol. méd. Hosp. inf. (Méx.) 17: 199, 1960.
69. Bello, A.; Dorantes, S.; Soto, R.; Toro, A.; Vázquez, J.; Arias, N.; Ajuria, E.; Alvarez, C., y Paredes, R.: *Anemias megaloblásticas.* Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 22: 441, 1965.
70. Vázquez, J.; Dorantes, S.; Soto, R., y Zerpa, F.: *Estudio hematológico de niños con desnutrición severa.* Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 20: 143, 1963.
71. Dorantes, S.; Barrón, I.; Arias, N.; Vázquez, J. y Soto, R.: *Pathogenesis of purpura in the child with severe malnutrition.* J. Ped. 65: 438, 1964.
72. Canchola, J. G.; Dorantes, S., y Soto, R.: *Anemia refractaria. Aspectos clínicos de 30 casos.* Bol. méd. Hosp. inf. 17: 179, 1960.
73. Paredes, R.; Jiménez, R., y Dorantes, S.: *Síndrome anemia refractaria-hemoglobinuria paroxística nocturna.* Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 26: 615, 1969.
74. Dorantes, S.: *Cuadros hematológicos severos en brucelosis.* Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 24: 235, 1967.
75. Sánchez-Medal, L.; Pizzuto, J.; Rodríguez-Mayado, H., y Espósito, L.: *Haemolysis and erythropoiesis.* Brit. J. Haemat. 17: 343, 1969.
76. Wyatt, J. P.; Saxton, J.; Lee, R. S., y Pinkerton, H.: *Generalized cytomegalic inclusion disease.* J. Pediat. 36: 271, 1950.
77. Hirsch, E. O. y Dameshek, W.: *Idiopathic thrombocytopenia.* Arch. Int. Med. 88: 701, 1951.
78. Dorantes, S.: *Trastornos hemorrágicos.* En: De la Torre, J.: *Enfermedades del recién nacido.* México, Ed. Hosp. Inf. Mex., 1959, p. 279.
79. Kings, H. y Shumacker, H. B. Q.: *Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy.* Ann. Surg. 136: 239, 1952.
80. Ingvar, E. J. y Rayner, S.: *An analytical study of splenectomized cases after traumatic rupture of healthy spleens.* Acta med. Scand. 137: 417, 1950.
81. Laski, B. y MacMillan, A.: *Incidence of infection in children after splenectomy.* Pediatrics. 24: 523, 1959.
82. McKinnon, W. M. P.; Boley, S. J. y Maupel, J.: *Infection in children following splenectomy for traumatic rupture.* Am. J. Dis. Child. 98: 710, 1959.
83. Robinson, T. W. y Sturgeon, P.: *Post-*

- splenectomy infection in infants and children.* Pediatrics. 25: 941, 1960.
84. Lucas, R. V. y Krivit, W.: *Overwhelming infection in children following splenectomy.* J. Pediat. 57: 185, 1960.
  85. Horan, M. y Colebatch, J. H.: *Relation between splenectomy an subsequent infection: clinical study.* Arch. Dis. Childh. 37: 398, 1962.
  86. Eraklis, A. J.; Kevy, S. V.; Diamond, L. K., y Gross, R. E.: *Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood.* New Eng. J. Med. 276: 1000, 1967.
  87. Marchal, G.; Biiski-Pasquier, G.; Bonnet-Gajolos, M. y Samama, M.: *Le syndrome d'Aldrich (purpura thrombopenique familial, eczema, infections recidivantes).* Presse méd. 71: 2621, 1963.
  88. Schaar, F. E.: *Familial idiopathic thrombocytopenic purpura.* J. Pediat. 62: 546, 1963.
  89. Vestermark, B. y Vestermark, S.: *Familial sex-linked thrombocytopenia.* Acta Paediat. 53: 365, 1964.
  90. Canales, L. y Mauer, A. M.: *Sex-linked hereditary thrombocytopenia as a variant of Wiskott-Aldrich syndrome.* New England J. Med. 277: 899, 1967.
  91. Moulinier, J.: *Etat actuel de la définition des antigènes plaquetaires.* N. R. F. Hemat. 7: 434, 1967.
  92. Stefanini, M.; Dameshek, W. y Adelson, E.: *Studies on platelets: VIII. Shortened "platelet survival time" and development of platelets agglutinins following multiple platelet transfusions.* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80: 230, 1952.
  93. Stefanini, M.; Plitman, G. I.; Dameshek, W.; Chatterjea, J. B. y Mednicoff, I. B.: *Studies on platelets: XI. Antigenicity of platelets and evidence of groups and types in man.* J. Lab. & Clin. Med. 42: 723, 1953.
  94. Gurevitch, J. y Nelken, D.: *A-B-O groups in blood platelets.* J. Lab. & Clin. Med. 44: 562, 1954.
  95. Gurevitch, J. y Nelken, D.: *Studies on platelet antigens. III. Rh-Hr antigens in platelets.* Vox sanguinis. 2: 342, 1957.
  96. Svejgaard, A.; Borberg, T., y Kissmeyer-Nielsen, F.: *Iso-immune neonatal purpura caused by anti-Pl<sub>1</sub> Gr Ly B<sub>1</sub>.* Scand. J. Haemat. 4: 118, 1967.
  98. Taboada, C. y Dorantes, S.: *Aspectos clínicos del lupus eritematoso diseminado en niños.* Bol. méd. Hosp. inf. (Mex.) 26: 649, 1969.
  99. Vandembroucke, J. y Verstraete, M.: *Thrombocytopenia due to platelet agglutinins in the newborn.* Lancet. 1: 593, 1955.
  100. Dausset, J.; Delafontaine, P., y Fleuriot, I.: *Agglutination and destruction "in vitro" of normal platelets by serum from patient with acute thrombopenic purpura inhibition by serum of normal clot retraction.* San. 23: 373, 1952.
  101. Stefanini, M.; Chatterjea, J. B.; Dameshek, W.; Zannos, L., y Pérez Santiago, E.: *Studies on platelets. II. The effect of transfusion of platelet-rich polycythemic blood on the platelets and hemostatic function in "idiopathic" and "secondary" thrombocytopenic purpura.* Blood 7: 53, 1952.
  102. Stefanini, M.; Dameshek, W.; Chatterjea, J. B.; Adelson, E., y Mednicoff, I. B.: *Studies on platelets. IX. Observations on properties and mechanism of action of potent platelet agglutinin detected in serum of patient with idiopathic thrombocytopenic purpura (chronic).* Blood. 8: 26, 1953.
  103. McKenna, J. L. y Pisciotta, A. V.: *Fluorescence of megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) stained with fluorescent anti-globulin serum.* Blood 19: 664, 1962.
  104. Moulinier, J. y Servantie, B.: *La consommation d'antiglobuline non-gamma.* Vox Sang. 9: 103, 1964.
  105. Karpatkin, S. y Siskind, G. W.: *In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus.* Blood 33: 795, 1969.
  106. Dorantes, S.: *Púrpura trombocitopénica como manifestación inicial de lupus eritematoso diseminado.* Rev. Invest. Clin. 20: 331, 1968.
  107. Bigelow, F. S. y Desforgues, J. F.: *Platelet agglutination by an abnormal plasma factor in thrombocytopenic purpura associated with quinidine ingestion.* Am. J. Med. Sci. 224: 274, 1958.
  108. Ackroyd, J. F.: *Platelets agglutinins and lysins in the pathogenesis of thrombocytopenic purpura with a note on platelet groups.* Brit. med. Bull. 11: 28, 1955.
  109. Wise, F.: *Lupus erythematosus bullosus or pemphigoides; report of two cases with a discussion of the Senear-Usher syndrome.* M. Journal & Record. 134: 227, 1931.
  110. Keil, H.: *Relation between systemic lupus erythematosus and a peculiar*

- form of thrombocytopenic purpura.* Brit. J. Derm. 49: 221, 1937.
111. Ottaviani, P. y Pezzarossa, G.: *Esacerbazione acuta di lupus eritematoso cronico con porpora trombocitopenica ad esito letale.* Gior. Ital. Dermat. e Sif. 91: 220, 1950.
  112. Armas Cruz, R. y Arnecker, J.: *Experiencia en 50 casos de lupus eritematoso generalizado.* Rev. Méd. Chile. 82: 1, 1954.
  113. Dameshek, W. y Reeves, W. H.: *Exacerbation of lupus erythematosus following splenectomy in "idiopathic" thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia.* Amer. J. Med. 21: 560, 1956.
  114. Rabinowitz, Y. y Dameshek, W.: *Systemic lupus erythematosus after idiopathic thrombocytopenic purpura: a review.* Ann. Intern. Med. 52: 1, 1960.
  115. Best, W. R. y Darling, D. R.: *A critical look at the splenectomy S.L.E. controversy.* M. Clin. North America 46: 19, 1962.
  116. Cronkite, E. P. y Jackson, D. P.: *Use of platelet transfusions in hemorrhagic disease.* Progress in Hematology 2: 239, 1959.
  117. Hirsch, E. O. y Gardner, F. H.: *The transfusion of human platelets.* J. Lab. & Clin. Med. 39: 556, 1952.
  118. Maupin, B.: *Indications des dérivés du sang dans les affections de la série plaquettaire.* Le Sang 27: 29, 1956.
  119. Mustard, J. F. y Walker, C. B. V.: *The influence of blood collecting techniques on platelet numbers during blood storage.* Brit. J. Haemat. 3: 50, 1957.
  120. Dorantes, S.: *Transfusión de sangre y sus derivados en cuadros hemorrágicos.* En: *Urgencias Pediátricas.* Ed. Médicas Hospital Infantil de México, 1966, p. 353.
  121. Jackson, D. P.; Sorensen, D. K.; Cronkite, E. P.; Bond, V. P. y Fiedner, T. M.: *Effectiveness of transfusions of fresh and lyophilized platelets in controlling bleeding due to thrombocytopenia.* J. Clin. Invest. 38: 1689, 1959.
  122. Levin, R. H.; Pert, J. H. y Freireich, E. J.: *Response to transfusion of platelets pooled from multiple donors and the effects of various technics of concentrating platelets.* Transfusion 5: 54, 1965.
  123. Flatow, F. A. y Freireich, E. J.: *The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma.* Blood 27: 449, 1966.
  124. Murphy, S. y Gardner, F. H.: *Platelet preservation. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability. Deleterious effect of refrigerated storage.* New Engl. J. Med. 280: 1094, 1969.
  125. Kliman, A.; Gaydos, L. A.; Schroeder, L. R. y Freireich, E. J.: *Repeated plasmapheresis of blood donors as a source of platelets.* Blood 18: 303, 1961.
  126. Corley, C. C.: *Azathioprine therapy of "autoimmune" diseases.* Amer. J. Med. 41: 404, 1966.
  127. Sussman, L. N.: *Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.* J.A.M.A. 202: 259, 1967.
  128. Bouroncle, B. A. y Doan, Ch. A.: *Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.* J.A.M.A. 207: 2049, 1969.
  129. Parker, Ch. W. y Vavra, J. D.: *Immunosuppression.* Progress in Hematology 6: 1, 1969.