

R. 10.927

V/14

UNIVERSIDAD DE SEVILLA - FACULTAD DE MEDICINA

Cátedra de Farmacología y Terapéutica General



APORTACION DE LA FLUPREDNISOLONA EN EL
TRATAMIENTO DE LAS TROMBOPENIAS
MEGACARIOCITICAS IDIOPATICAS

Antonio Vaquero Franco

1977

UNIVERSIDAD DE SEVILLA-FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA GENERAL



"APORTACION DE LA FLUPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO
DE LAS TROMBOPENIAS MEGACARIOCITICAS IDIOPATICAS".

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, sweeping curve that loops back down and then up to form a stylized 'A' or similar shape.

ANTONIO VAQUERO FRANCO

1977



D. Gabriel Sanchez de la Cuesta Gutierrez,
Catedrático de Farmacología y Terapéutica General
de la Facultad de Medicina de Sevilla.

CERTIFICA: Que ha dirigido el trabajo que D. Antonio
Vaquero Franco presenta como tesis doctoral con el
titulo de "APORTACION DE LA FLUPREDNISOLONA EN EL
TRATAMIENTO DE LAS TROMBOPENIAS MEGACARIOCITICAS
IDIOPATICAS".

A mis hijas, Iciar y Maite.



La presente tesis ha sido realizada en la Sección de Hemostasia y Trombosis del Centro Regional de Hematología y Hemoterapia de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocio" de Sevilla. Jefe de Sección Dr. E. Martín, Jefe de Servicio y profesor de la Cátedra de Farmacología Dr. Diaz de Iraola.

Se proyectó su realización en Noviembre de 1974 y se terminó el 15 de Junio de 1977.

Ha sido dirigida por el Catedrático de Farmacología y Terapéutica General de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, Dr. SANCHEZ DE LA CUESTA Y GUTIERREZ.

I N D I C E

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
1.- INTRODUCCION	8
Historia de la Púrpura Trombopénica Idiopática	9
Morfología, origen, función y antígenos plaquetarios	32
Acción de la fluprednisolona en el sistema inmunológico	42
2.- MATERIAL Y METODOS	56
Material	57
Métodos	64
Presentación de 21 casos	74
3.- RESULTADOS	139
4.- COMENTARIO	153
5.- CONCLUSIONES	169
6.- AGRADECIMIENTOS	175
7.- BIBLIOGRAFIA	177
8.- ICONOGRAFIA	208

INTRODUCCION

La existencia de trombopenia y megacariocitos en médula ósea son los datos analíticos más importantes para hacer el diagnóstico de la enfermedad conocida actualmente como Púrpura Trombopénica Idiopática.

La bibliografía actual confunde al hematólogo y al médico en general, porque unos consideran como Púrpura Trombopénica Idiopática (P.T.I.) la trombocitopenia que aparece sin causa aparente o es secundaria a un proceso infeccioso comunmente virico y otros si la trombocitopenia no se relaciona con drogas ni con ningún tipo de infecciones.

¿A qué llamamos Púrpura Trombopénica Idiopática (P.T.I.)?
¿Cuál es su tratamiento?, ¿Cuál es su pronóstico? .

Es propósito de esta tesis intentar aclarar estas dudas, mediante la revisión bibliográfica de 128 trabajos relacionados con el tema, la experiencia clínica de 91 pacientes con trombopenia megacariocitica, vistos por nosotros y principalmente tras el estudio de la evolución de 21 pacientes diagnosticados de P.T.I. que han sido tratados con fluprednisolona a la misma dosis y durante el mismo tiempo.

HISTORIAS DE LAS

PURPURAS TROMBOPENICAS IDIOPATICAS

En su libro Opera Omnia, publicado en 1775, PAUL GOTTLIER WERLHOF, dedicó un capítulo al "Morbus maculosus hemorrhagicus" Escribió:

"Una muchacha adulta, sin causa manifiesta, sufrió súbitamente con la menstruación, una severa hemorragia por la nariz junto con un vómito de sangre negra. Inmediatamente apareció cerca del cuello y en los brazos manchas parcialmente negras, parcialmente violáceas o púrpura, tales como a menudo se ven en la viruela maligna..., además el número de manchas aumentaron y rodearon completamente ambos ojos, la base de la nariz y la piel de alrededor de la boca y barba, con un color lívido, parecido a las contusiones".

SCHULTZE en 1865, observó en la sangre normal pequeños elementos, y pensó que eran de naturaleza protoplasmática. Estos tenían una fuerte tendencia a agruparse y a formar masas granulares. En 1874 OSLER comunicó que las masas granulares de Schultze resultaban de

la agrutinación de pequeños cuerpos independientes que había en la circulación. La existencia de las plaquetas como un elemento distinto de la sangre, fue confirmada por BIZZOZERO en 1882. Sin embargo quien introdujo el término "plaquette" fue HAYEN en 1883. A éste le debemos el primer cálculo de plaquetas. El número medio por m.m.c. de sangre generalmente aceptado hoy como normal, no difiere significativamente de 25 años 231.000.

Puesto que el caso que expuso Werlhof se recuperó espontáneamente, es muy probable, como muchas autoridades acordaron a finales del siglo pasado y comienzos de éste, se tratase de un caso de Púrpura Trombopénica Idiopática.

La gran disminución de las plaquetas en la enfermedad de Werlhof fue reconocida primero por KRAUS en 1883 y DENYS en 1887.

FOA y SALVIOLI observaron que la célula gigante de la médula ósea descrita primero por Bizzozero en 1869 y llamada en 1890 megacariocito por HOWELL, se fragmentaba en muchos cuerpos hialinos. DOMINICI dijo que las plaquetas eran "organitos" liberados y que les faltaba un núcleo. En 1906 WRIGHT descubrió que el megacariocito de la médula ósea, por fragmentación de su citoplasma se originaban las plaquetas.

DUKE en 1912 mostró claramente el papel de las plaquetas en la hemostasia primaria y propuso el tiempo de hemorragia como un test para conocer la tendencia general a las hemorragias.

FRANK en 1925, al observar una disminuida granularidad y producción plaquetaria en los megacariocitos de la médula ósea, en pacientes con P.T.I., manifestó que el bajo cálculo plaquetario era debido a una disfunción de los megacariocitos. Sus estudios, muy completos, fueron desafortunadamente recibidos particularmente en su país, donde el concepto de una trombocitosis excesiva por el bazo tenía amplia creencia. Este concepto originado por KAZNELSON en 1916, lo basó en los resultados brillantes de la esplenectomía, practicada en estos pacientes. Esta fue llevada a cabo por los efectos espectaculares que la misma tenía en algunos casos de anemia hemolítica como lo describieron BANTI y MICHELI en 1913 y 1915.

Tras el estudio de 11 pacientes y la revisión que realizaron DAMESHECK y MILLER concluyen en 1946 que en la enfermedad conocida como P.T.I. o esencial:

- 1º.- Las plaquetas sanguíneas están considerablemente reducidas.
- 2º.- La médula ósea muestra normal o aumentado número de megacariocitos.
- 3º.- Los megacariocitos muestran una productividad grandemente disminuida de las plaquetas.
- 4º.- La esplenectomía conduce en muchos casos a un gran aumento de la producción plaquetaria.

Para el diagnóstico de P.T.I. usan los siguientes criterios: historia clínica, hemorragia espontánea en la piel y membranas mucosas, bajo cálculo plaquetario, prolongado tiempo de hemorragia, tiempo de coagulación normal, pobre retracción del coágulo, test del torniquete positivo, ausencia de anemia que no sea explicable por el grado de la pérdida sanguínea, y ninguna evidencia en la aspiración de médula ósea de la existencia de leucemia u otro desorden hematológico fundamental como aplasia, fibrosis e infiltración de células anormales. Postulan que la P.T.I. es una enfermedad primaria del bazo con efecto secundario sobre los megacariocitos de la médula ósea. Posiblemente el bazo produzca una hormona que impida la producción plaquetaria por los megacariocitos. La trombocitopenia puede considerarse como una forma de "hiperesplenismo" o "trombocitopenia hiperesplénica".

EVANS (1949), tras el estudio de 11 pacientes con anemia hemolítica adquirida, informa que a diferencia de los pacientes con ictericia hemolítica congénita, éstos inhibían una sensibilización de sus eritrocitos por un agente parecido a un anticuerpo. La esplenectomía parecía ejercer un efecto curativo, por una reducción brusca de la cantidad del agente sensibilizante, sugiriendo que el bazo es el primer lugar de producción del agente sensibilizante. Por la asociación de anemia hemolítica con trombopenia en 5 pacientes de su serie, sugiere que ésta es debida a la presencia de un cuerpo inmune, con un más amplio nivel de actividad, afec

tando no solo a los hematies sino a las plaquetas, o lo que es más probable, que sean sustancias inmunes más específicas para las plaquetas, puesto que no hay ninguna correlación entre la severidad del proceso hemolítico y el grado de trombocitopenia. Postula que la P.T. es debida a la formación de una sustancia parecida a un anticuerpo, similar al demostrado en la anemia hemolítica autoinmune, que produce una deficiente formación de plaquetas por lesión del citoplasma del megacariocito y una excesiva destrucción, produciendo la excesiva trombocitopenia a veces observada.

ANGLE y cols. (1950) comunica un caso de P.T. junto con mononucleosis infecciosa. Revisando la literatura, encuentra púrpuras trombocitopénicas de tipo transitorio en una variedad de infecciones viricas como sarampión, influenza, pneumonia, y sugiere que la trombocitopenia en estos casos puede ser debida a un estado de hiperesplenismo.

ROBSON y DAVIDSON (1950) comunican la aparición de trombocitopenias y púrpura en 18 de los hijos recién nacidos de 32 madres con el diagnóstico de P.T.I. Estos resultados sugieren la transmisión de algún factor circulante de la madre al niño. Murieron 4 niños; y el curso común en el recién nacido, es la aparición de púrpura a las pocas horas del parto, persistiendo durante algunos días y recuperándose espontáneamente.

La revisión de 89 casos de Trombocitopenia "Idiopática" por parte de HIRSCH y DAMESHEK (1951) los anima a dividir la enfermedad en dos entidades clínicas diferentes: la forma aguda, limitada a sí misma, y la forma crónica. En la primera la recuperación es la regla, comunmente ocurre a los 4 meses del comienzo de la enfermedad y se asocia con idiosincrasia o alegria a drogas y otros factores extrínsecos como las infecciones víricas. En su serie exponen 5 casos de púrpura producidas por drogas, entre ellas la quinidina y el alilisopropilacetilurea (Sedor - mid). Con anterioridad, en el año 1948 GRANDJEAN comunicó un caso de P.T. debido a la quinina y en 1949 ACKROYD explicó el mecanismo de la púrpura trombocitopénica en las personas que toman Sedormid. Dijo que la droga se comporta como un hapteno que se combina con algún constituyente plaquetario formando un antígeno completo y el anticuerpo formado tendría especificidad celular.

Los estudios de EVANS en 1951, demuestran la existencia de un factor sérico que aglutina a los trombocitos de pacientes con P.T. primaria, apoyando la teoría de que la enfermedad se produce por un auto-anticuerpo plaquetario. Igual que sugirió el término de anemia inmunohémolítica para la anemia hemolítica adquirida, en la cual el mecanismo inmune anormal es evidente, indica que el término púrpura inmunotrombocitopénica es preferible al término primaria o idiopática.

HARRINGTON y cols. (1951) manifestaron la existencia de un factor circulante trombocitopénico en 8 de 10 pacientes con P.T.I., transfundiendo 250 a 500 c.c. de su sangre a sujetos normales o en pacientes con enfermedades incurables. Se observó un descenso plaquetario en los receptores al cabo de 30 minutos y frecuentemente fue menos de 10.000 por mmc. al cabo de 1 o 2 h. La trombocitopenia persistió durante 4 a 6 días y los megacariocitos mostraron características de inmadurez. Comprobaron que este factor trombocitopénico era una globulina, que posiblemente lesionaba a las plaquetas y a los megacariocitos.

HIRSCH y cols. (1952) comprobaron que la transfusión de sangre normal o policitémica sin anticoagulante y por medio de jeringas cubiertas con silicona a pacientes trombocitopénicos subía el cálculo plaquetario y cesaba la hemorragia espontáneamente. Las plaquetas transfundidas permanecían en la circulación durante 5 a 6 días en pacientes con aplasia, sin embargo en los pacientes con P.T.I. y en los politransfundidos, la destrucción de las plaquetas ocurría rápidamente.

El Tribunal Hematológico nombrado por el Consejo de Investigación Médica de Gran Bretaña, para estudiar la acción del ACTH y cortisona en el tratamiento de las enfermedades de la sangre entre ellas la P.T.I., informó en 1953, la respuesta favorable, incluida la remisión completa, en una alta proporción de pacientes con P.T.I., pero apuntó tam -

bién que los buenos efectos del tratamiento eran a veces temporales y podrían mantenerse solamente por la administración continuada de las hormonas.

JACOBSON (1953) dando 300 mg. de cortisona diario, con sigue que el tiempo de hemorragia alargado y la fragilidad capilar aumenta da en pacientes trombocitopénicos, se normalice después de 4 días de tra- tamiento.

STEFANINI y cols. (1953) estudiaron un paciente con P.T.I. cuyo suero contenía una aglutinina plaquetaria. Esta pudo demos- trarse a través de su capacidad para aglutinar varias preparaciones pla- quetarias y pudo ser separada por elución. Cuando el plasma del paciente se inyectó a receptores normales se produjo una serie de efectos: 1-sor- prendentes cambios degenerativos en los megacariocitos con la falta de for- mación de plaquetas, 2-extremo grado de reducción plaquetaria con el desa- rrollo de fenómenos hemorrágicos 3-detectable aglutinina plaquetaria en el suero del receptor persistiendo durante 12 a 40 días.

LEEKSMAN y COHEN en 1956 determinan que la vida media plaquetaria en sujetos normales, marcando las plaquetas con diisopropilfluorofosfonato (DFP 32), es de 8 a 9 días.

VAZQUEZ y LEWIS (1960) evidencian directamente la pre- sencia de un antígeno común en las plaquetas y megacariocitos, mediante

un suero anti-humano plaquetario marcado con fluoresceína. Esta misma observación, fue hecha por HUMPHREY en 1955.

STEFFEN (1960) informa que el anticuerpo unido específicamente a las plaquetas, puede ser separado por elución. Comprobó que el anticuerpo plaquetario, purificado por elución emigra electroforéticamente con la mayor parte de las gamma globulinas. Inmunoelectroforéticamente el anticuerpo es precipitado por el suero anti gamma globulina, mientras el suero antialbúmina, antialfa y antibeta globulina sérica no causa precipitación. Estudios ultracentrifugales muestran que los anticuerpos plaquetarios poseen una S de 7 a 7,5. Incubando el anticuerpo aislado de los eluidos junto con plaquetas como antígeno da un test de consumo de antiglobulina positivo. Utilizando este test le dió un 66 % de resultados positivos.

NELKEN y cols. (1961) critica este test por ser un método de resultados inconstantes y aconseja el test directo previo repetidos lavados de las plaquetas sospechosas de estar sensibilizadas in vivo.- DAUSSET y cols. utilizando el test directo detecta la presencia de un anticuerpo plaquetario en cerca del 50 % de los casos de P.T.I.

SHULMAN y cols. informaron en 1961 dos casos indistinguibles clínicamente y analíticamente de la P.T.I. Basándose en que la púrpura trombocitopénica la habían desarrollado una semana después de una trans

fusión y que el anticuerpo presente en el suero reaccionaba con las plaquetas del donante, pero no con las propias plaquetas del paciente, una vez recuperado, sugieren que un isoanticuerpo era provocado por algún antígeno plaquetario heredado. Al anticuerpo que reaccionaba con el antígeno plaquetario lo llamaron P1 A1. Van LOGHEM y cols. en 1959 describieron un caso similar. El suero en este caso aglutinaba al 97,6% de las plaquetas de individuos normales y al antígeno plaquetario que reaccionaba con el anticuerpo, lo llamaron Zw. Se comprobó que el anticuerpo P1 A1 reacciona con plaquetas Zw positivas pero no con plaquetas Zw negativas. De manera que el antígeno P1 A1 es el mismo que el Zw. De esta manera la púrpura postransfusional era la segunda entidad inmunológicamente definida para diferenciarla del síndrome P.T.I. La primera fue la púrpura por drogas.

GORN y cols. (1962) después de utilizar 5 métodos *in vitro* como son: la conjugación con fluoresceína, aglutinación plaquetaria, difusión en gel de agar, efecto sobre la retracción del coágulo y capacidad para bloquear el efecto del suero de conejo antiplaquetario humano y dos métodos *in vivo*, como son anafilaxia cutánea pasiva en el cobayo y transfusión de plasma a perros. Concluye que ninguno de los procedimientos propuestos han ganado aceptación amplia y que por el momento no hay evidencia sustancial de que un anticuerpo antiplaqueta, sea el responsable de la trombocitopenia en la P.T.I.

La posibilidad de que iso-anticuerpos plaquetarios pueden causar trombocitopenia neonatal fue considerada por MOULINIER en 1957, que estudió el suero de una madre francesa normal, que tuvo 4 niños muertos de púrpura neonatal. Mediante el test de consumo de antiglobulina concluyó que el 22% de las plaquetas eran positivas para el antígeno al que llamó "duzzo". SHULMAN en 1962, mediante el test de fijación del complemento, demuestra que la púrpura trombocitopénica neonatal en 6 niños, nacidos de 4 madres normales, es producida por la inmunización materna contra los antígenos plaquetarios del feto, Sugiriendo que las plaquetas pueden cruzar la placenta e inducir sensibilización.

WALLACE (1963) expone 5 casos de púrpura trombocitopénica después de la rubeola. Hasta entonces se habían descrito 24 casos, siendo PITTEN en 1929, el primero que la describió. De los 5 casos cuatro tuvieron una mejoría espontánea y el otro necesitó tratamiento con corticoides debido a sus síntomas dramáticos, mejorando después de 10 días de tratamiento. Episodios comparables de trombocitopenia han sido descritas en un número de infecciones víricas. Se sospecha que en estos casos, los virus sensibilizan a las plaquetas con la subsiguiente formación de auto-anticuerpos que pueden o no circular libremente.

NAJEAN y cols. (1963), usando plaquetas marcadas con Cr 51, determinan el tiempo de sobrevivencia media plaquetaria en sujetos

normales, que fue de 7-11 días. En 85 pacientes con P.T.I. no tratados y con cálculos plaquetarios por debajo de 120.000 por m.mc., el tiempo de sobrevivencia plaquetaria estaba acortada entre 1 y 2,6 días; en 29 pacientes tratados con corticoides el tiempo de sobrevivencia estaba ligeramente aumentado entre 4 y 6 días. En 30 pacientes que sufrieron esplenectomía, a excepción de 9, el tiempo de sobrevivencia plaquetaria estaba por encima de 4 días. En 39 pacientes que tuvieron recuperación espontánea, la restauración de los cálculos plaquetarios a la normalidad se acompañó con la normalización del tiempo de sobrevivencia. La radiactividad medida sobre las áreas esplénica y hepática por contaje externo corporal, una hora después de la inyección de las plaquetas marcadas, fue más alta que en los sujetos normales. En 11 pacientes esplenectomizados tres semanas después del estudio isotópico, se comprobó que la radiactividad localizada en el bazo eliminado coincidía con los datos obtenidos por contaje corporal externo. En los pacientes cuyos datos de contaje externo habían mostrado localización esplénica, el 60-80% de la radiactividad inyectada se localizó en el bazo, mientras se encontró solo el 10-20% en los casos cuyo contaje externo habían mostrado localización hepática.

SHULMAN en 1964 defiende que la trombocitopenia producida por drogas no son autoinmunes sino inmuno-alérgicas, porque la droga actuaría como un hapteno que al unirse con una macromolécula plasmática, habitualmente una proteína, adquiere capacidad antigénica. El anti -

cuerpo formado reaccionaria con la droga, de manera que este anticuerpo no se puede llamar auto-anticuerpo, puesto que reacciona con un antígeno extraño. El complejo anticuerpo-droga sería absorbido de una manera inespecífica por las plaquetas sin involucrar antigenidad celular. Apoyan esta hipótesis el hecho de que la droga absorbida puede ser eliminada por un rápido lavado salino, indicando que la asociación droga-célula es mucho más débil que la firme combinación necesaria para la antigenidad hapténica y que mezclando la droga con las células no se produce la fijación y sin embargo si se produce entre la droga y el anticuerpo. Dice SHULMAN, el fenómeno de adsorción de complejos inmunes por parte de la superficie plaquetaria, puede ser una reacción teleológica para limpiar la circulación de antígenos extraños o complejos inmunes antígeno-anticuerpo. Serían los complejos droga-anticuerpo los que afectarían a las plaquetas. La base de la idiosincrasia puede ser heredada o adquirida y consistiría en que al degradarse metabólicamente la droga, algún compuesto formaría con las proteínas complejos muy estables que aumentarían la antigenidad del hapteno.

ASTER y cols. (1964) critica las técnicas de aglutinación y consumo de antiglobulina, que se han seguido para el estudio serológico de las plaquetas sanguíneas, diciendo que son de baja sensibilidad, que dan frecuentes falsas positividades y que son difíciles de interpretar, aconsejando el test de fijación de complemento. Estos mismos autores compro-

baron que las plaquetas humanas marcadas con Cr 51, despues de la reaccion "in vivo" con varias cantidades de isoanticuerpos, procedentes de un paciente que habia sido repetidamente transfundido, eran destruidas en el bazo si se combinaban con pequenas cantidades de isoanticuerpos, pero se destruian en el higado si se mezclaban con grandes cantidades.

SHULMAN y cols. en 1965, demuestran que aunque el suero de pacientes diagnosticados de P.T.I. no den positivos los test inmunológicos in vitro como la fijación del complemento, aglutinación, y consumo de antiglobulina, el factor P.T.I. afecta a las plaquetas autólogas así como a las homólogas, parece específico de especie, se absorbe por las plaquetas, está presente en la fracción globulinica del plasma 7 S y produce efectos in vivo que son cuantitativa y cualitativamente similares a las producidas por los anticuerpos antiplaqueta conocidos. Sostiene que el factor P.T.I. no da positivos los test inmunológicos porque es un anticuerpo antiplaquetario incompleto. La efectividad de la esplenectomia la atribuye a que el bazo es el mayor lugar de secuestación de las plaquetas ligeramente sensibilizadas y el fracaso es debido a que existe un título más alto del factor P.T.I. y consecuentemente más pronunciada secuestación hepática. El éxito de los adrenocorticoides lo atribuye a que parecen inhibir la secuestación de las plaquetas sensibilizadas por el S.R.E. del bazo e higado.

TERADA (1966) infunde suspensiones víricas influencia a

conejos, produciendo una caída y sostenido descenso del cálculo plaquetario. En estos casos la sobrevivencia de las plaquetas marcadas radiactivamente estaba acortada. Este experimento, junto con el de LU en 1958, que observó, cómo el virus influenza podía ser absorbido por las plaquetas sanguíneas, y que cuando las plaquetas eran tratadas con antisuero vírico marcado con fluoresceína, la asociación del virus con las plaquetas era visible bajo el microscopio fluorescente, sugiere que las plaquetas sanguíneas pueden servir como portadoras de virus y que en este proceso las plaquetas son alteradas y destruidas.

SUSSMAN en 1967 utiliza un inmunosupresor, la azatioprina en el tratamiento de la P.T.I. crónicas que fracasan a la esplenectomía, basándose en el concepto generalmente aceptado de que la P.T.I. es un desorden autoinmune y en el éxito de este tipo de tratamiento por parte de SCHWARTZ y DAMESHEK en las anemias hemolíticas autoinmunes.

FALCAO y cols. (1969), tras el estudio ultraestructural de las alteraciones morfológicas en los megacariocitos en un caso de P.T.I. antes y después de la esplenectomía, sugieren que el anticuerpo antiplaquetario presente en estos casos, afecta a las membranas de demarcación, impidiendo su formación y que la liberación plaquetaria posterior sea anormal.

HARKER y FINCH (1969) por medios electrónicos y marcando las plaquetas con Cr 51, demuestran que en los pacientes con P.T.I.,

la producción plaquetaria en los megacariocitos por unidad nuclear era normal y que los niveles del "turnover" plaquetario, es decir la aparición de plaquetas nuevas en la circulación, bien procedentes de la médula ósea donde se originan o del bazo donde se almacenan, mostraba niveles de 4 a 9 veces lo normal, existiendo un correspondiente aumento de la masa megacariocítica.

KARPATKIN en 1969 describe dos nuevas técnicas para detectar el anticuerpo plaquetario en pacientes con P.T.I. Una técnica de aglutinación plaquetaria macroscópica empleando dextrano que aumenta la sensibilidad de aglutinación y otra más sensible que mide el factor 3 plaquetario liberado por las plaquetas en contacto con el anticuerpo. Utilizando esta última detectó actividad antiplaqueta en el 73% de los pacientes con P.T.I.

FIRKIN y cols. (1969) demostraron por microscopia electrónica, la existencia de restos de plaquetas dentro de los histiocitos esplénicos en pacientes con P.T.I.

PIROFSKY en 1969 incluye a la P.T.I. en la clasificación de los desórdenes que se cree tener una relación primaria o secundaria con la autoinmunidad.

ROLEVIC y cols. (1970) estudian la megacariocitopoyesis de las ratas con timidina tritiada y autoradiografía de la médula ósea,

tras la administración de un suero potente antiplaqueta heteroinmune y observan que cuando se produce la trombocitopenia existe en los megacariocitos un aumento de la inmadurez, una falta de granulación en el citoplasma y cambios degenerativos.

WYBRAN en 1970 estudia la transformación blástica de los linfocitos, en presencia de varias cantidades de plaquetas autólogas de pacientes con P.T.I. Los resultados mostraron una estimulación significativa, que variaba de 2 a 170 veces por encima del nivel básico. Al contrario, los linfocitos de controles normales, no mostraron transformación en presencia de plaquetas autólogas. Esto sugiere una vez más que la P.T.I. es una enfermedad inmune.

Mc MILLAN y cols. (1971) sugieren un nuevo método para detectar en el suero anticuerpos antiplaquetas, mediante el PAI (inmunoglobulina asociada a las plaquetas) que está aumentada en los casos de P.T.I.

CLANCY en 1972, comprobó que mezclando linfocitos de pacientes con P.T.I. y plaquetas autólogas, se producían bajos índices de migración de los macrófagos así como de los polinucleares. La positividad de este test junto con la observación de la proliferación linfocitaria y transformación blástica en respuesta a las plaquetas autólogas, sugiere que en la patogenia de la P.T.I. interviene la hipersensibilidad de tipo

retardado o celular.

ASTER (1972) revisa los lugares de destrucción plaquetaria en pacientes con P.T.I., publicados por ocho laboratorios diferentes. El número relativo de pacientes que demostraron secuestación plaquetaria esplénica, hepática o indeterminada, están sorprendentemente de acuerdo los diferentes grupos y son el 59%, 14% y 27% respectivamente. El número de pacientes estudiados en cada laboratorio es pequeño a excepción de la serie de Najean y Ardaillou. Los resultados de la esplenectomía en 33 pacientes estudiados en todas las series, menos en la de Najean, es estimulante observar que solo uno de 18 pacientes que mostraban destrucción esplénica, tuvo un resultado pobre. Por otra parte el número de plaquetas volvió a la normalidad en 5 de 8 pacientes en los cuales la destrucción plaquetaria, se pensó que ocurría principalmente en el hígado. De 206 esplenectomías practicadas en la serie de Najean coincide con la experiencia de los otros 7 grupos, en lo que respecta a los casos con destrucción plaquetaria esplénica, que solo un 6% tuvieron una respuesta pobre; sin embargo 8 de 11 pacientes en los cuales la destrucción plaquetaria era hepática no se beneficiaron de la operación. Es significativo que 8 de 15 pacientes en los 7 primeros grupos con destrucción plaquetaria hepática fueron esplenectomizados, mientras solamente 11 de 75 casos fueron operados en la serie de Najean y Ardaillou. Basándose en que el beneficio de la esplenectomía es principalmente debido a la eliminación

de un órgano destructor de plaquetas, resume que es difícil sobre la base de lo publicado afirmar conclusiones acerca de la utilidad del examen de la superficie corporal que sigue a la inyección de las plaquetas marcadas, para decidir a favor o en contra de la esplenectomía en pacientes con P.T.I. En su opinión la decisión debe basarse todavía en criterios clínicos, así como en la respuesta y tolerancia a los corticoides y en la duración de la trombocitopenia, más que en el lugar donde las plaquetas marcadas pueden parecer que son destruidas en el momento del único estudio de la sobrevivencia plaquetaria. Si la utilidad del examen fuera establecida solo unos pocos laboratorios suficientemente experimentados en el marcaje de plaquetas y examen corporal podrían permitirse la interpretación de tales estudios.

DEYKIN y cols. (1972) describen una técnica para detectar anticuerpos antiplaqueta, mezclando suero de P.T.I. con plasma rico en plaquetas y observar una inhibición de la agregación plaquetaria al ADP y colágeno.

KARPATKIN y cols. (1972) incubando aminoácidos marcados con C 14 en extractos esplénicos de pacientes con P.T.A. (púrpura trombopénica autoinmune), obtiene anticuerpos marcados, que son absorbidos por las plaquetas humanas lavadas. Sugiere que el bazo de pacientes con P.T.A., es capaz de sintetizar anticuerpos específicos dirigidos contra las plaquetas.

HIRSCHMAN y SHULMAN (1973) descubren una nueva técnica para detectar anticuerpos antiplaqueta, mediante la suspensión de plaquetas normales marcadas con serotonina C14 en suero de sujetos sospechosos y midiendo a los 45 minutos la cantidad de serotonina liberada.

HANDIN y cols. (1974) demostraron que los granulocitos humanos normales fagocitan las plaquetas autólogas, si han sido previamente sensibilizadas con un suero que contenga anticuerpos. Estos resultados indican que los anticuerpos antiplaquetas actúan como opsoninas, para promover la fagocitosis de las plaquetas sensibilizadas.

COLABUIG y cols. (1974) utilizando la técnica de consumo de angiglobulina, le dan positivo en un 50 % de 30 pacientes diagnosticados de P.T.I. y en un 18 % de personas aparentemente normales. Utilizando la técnica de activación linfocitaria con PHA no se objetivó ninguna diferencia dinámica de la acción entre un grupo control y los pacientes con P.T.I.

WINTROBE y cols. en 1974 publican los agentes químicos demostrados, que provocan trombocitopenia por la formación de anticuerpos antiplaquetarios y que son: acetazolamida, alilisopropilacetilurea, antazolina, carbamacepina, centulin, clorotiazidas, clorpropamida, dexipramina, digitoxina, difenilhidantoina sales de oro, hidroxiloroquina, metildopa, novobiocina, arsenicales orgánicos, ácido paraaminosalicilico -

co, quinidina, quinina, rifampicina, stibofeno, sulfametazina, sulfatia - sol.

DIXON y cols. (1975) estudian la aplicación clínica de una técnica recientemente desarrollada que determina los anticuerpos anti - plaquetarios sobre la superficie plaquetaria y en el suero. La técnica consiste en determinar la cantidad de complemento que es consumido al enfrentar la IgG de la superficie plaquetaria con IgG antihumanp.

BRANEHOG y cols. (1975) confirman que el número de megacariocitos y volumen por microlitro de médula ósea, era significativa - mente más alto en la P.T.I. en comparación con los controles. El nivel de producción plaquetaria estaba significativamente aumentada en la P.T.I. y se relacionaba con el número de megacariocitos y su volumen.

VAQUERO y cols. (1976) presentan en la XIX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, un protocolo de tratamiento para la P.T.I. tras revisar 54 historias de pacientes tratados con corticoides a diferentes dosis y observar la evolución de 15 pacientes esplenectomizados y 5 que fueron tratados con inmunosupresores. El protocolo buscaba conseguir el máximo número de remisiones totales, en el mínimo tiempo y sin que aparecieran los efectos secundarios indeseables de los corticoides.

LIGHTSEY y cols. en 1976, estudiaron y comprobaron que la síntesis de IgG en cultivos de leucocitos esplénicos de 2 pacientes diagnosticados de P.T.I. y esplenectomizados eran 5 y 7 veces superior a los controles normales y tenían especificidad para las plaquetas homólogas y autólogas. Uno de estos pacientes que no respondió a la esplenectomía la síntesis de IgG en cultivos de células de médula ósea era 5 veces superior a lo normal.

MORFOLOGIA, ORIGEN, FUNCION Y

ANTIGENOS PLAQUETARIOS.

Las plaquetas son corpúsculos de 2 a 4 micras de diámetro, que se forman a partir del citoplasma del megacariocito. Si las vemos teñidas con Giemsa y por el microscopio de luz, se aprecia una zona central llamada granulómero y una parte periférica llamada hialómero.

Las plaquetas a microscopía electrónica presentan las siguientes estructuras: 1- Membrana plaquetaria. 2- Microtúbulos. 3- Sistema canalicular o conectivo de superficie. 4- Sistema tubular denso. 5- Gránulos electrodensos. 6- Mitocondrias. 7- Glucógeno.

Membrana plaquetaria: se forma de las membranas de demarcación del megacariocito. En su parte externa existe una capa pelúcida, rica en proteínas y mucopolisacáridos. Esta capa puede representar la "atmósfera plasmática" absorbida, donde se encuentran los factores V, VIII, IX, y XII. Como en el resto de las células, la membrana plasmática está formada por tres capas. En ellas se encuentra parte del factor 3 plaquetario.

Microtúbulos: tienen aspecto hueco. En cortes transversales de las plaquetas se ven en ambos polos conformando haces. En cortes longitudinales se observa que circundan la superficie de la membrana plaquetaria. Se sugiere que en ellos se encuentra presente la proteína retráctil llamada trombostenina, formada por dos estructuras parecidas a la actina (trombostenina A) y a la miosina (trombostenina M). Es posible que los túbulos jueguen un papel en el mantenimiento de la forma de las plaquetas.

Sistema canalicular o conectivo de superficie: es una red de vesículas y canales conectadas entre sí, que se ramifican a través del citoplasma. Este sistema se comunica con la superficie celular, donde se encuentran los factores plasmáticos, y está en estrecho contacto con los gránulos y cuerpos densos. Esta observación hace pensar que la reacción de liberación que se hace en la hemostasia primaria puede ocurrir a través de aperturas formadas entre los gránulos y cuerpos densos, el sistema canalicular y la membrana externa. Este sistema vacuolar le da a las plaquetas un aspecto esponjoso.

Sistema tubular denso: es también un sistema de vesículas o túbulos de una densidad electrónica un poco mayor que el del sistema canalicular de superficie.

Gránulos electrodensos: son las llamadas granulaciones

alfa. Representa el granulómero que vemos por microscopía de luz. El número de gránulos varía de una plaqueta a otra. Normalmente aparecen como elementos redondos, pero pueden tomar forma alargada. En algunos gránulos una zona puede ser más oscura que otra dando la impresión de ojo de buey. Dentro de estos gránulos densos hay otros muy electrodensos, llamados cuerpos densos. Se sugiere que estos gránulos contienen nucleótidos y se ha demostrado que es el lugar de almacenamiento de la serotonina. No se sabe si los gránulos electrodensos y los muy electrodensos representan estructuras diferentes, o, lo que es más probable, que sea un grupo homogéneo de elementos en diferentes estados dinámicos. Estos gránulos son desintegrados y liberados durante la hemostasia primaria.

Como los lisosomas pueden mostrar una estructura muy variable algunos de estos gránulos pueden ser identificados como tales.-

Mitocondrias: son las llamadas granulaciones beta. El número de mitocondrias que tiene cada plaqueta varía, pero pueden ser de 1 a 6 por plaqueta. Contienen pocas crestas mitocondriales, y está rodeada por una doble membrana. Igual que en el resto de las células, en ellas se produce el metabolismo liberándose energía por medio de ATP.

Glucógeno: son gránulos de contorno irregular, y electrodensos; se sitúan como elementos únicos o formando agregados en la ma-

triz citoplasmática. La distribución de este glucógeno en la célula es irregular, habiéndose demostrado en la región central y periférica.

Los ribosomas son muy escasos en las plaquetas y difíciles de distinguir. Pueden tener una morfología parecida al glucógeno, y es posible que algunos gránulos que se interpretan como glucógeno sean ribosomas.

Como hemos dicho las plaquetas proceden del megacariocito, que es una célula muy grande, fácilmente distinguible en la médula ósea.

El primer precursor reconocible, morfológicamente, del megacariocito, es el megacarioblasto: célula de 30 micras, núcleo oval con varios nucleolos, citoplasma intensamente basófilo, escaso y no granular.

Se transforma en promegacariocito: célula más grande, de 100 micras, núcleo irregular, citoplasma más abundante, menos basófilo y comienza a tener gránulos.

De éste deriva el megacariocito granuloso: célula de 150 micras, núcleo lobulado, citoplasma acidófilo y con gránulos. Finalmente se forma el megacariocito formador de plaquetas.

Los estadios I, II y III, corresponden a la designación del megacarioblasto, promegacariocito, y megacariocito.

El megacariocito procede con la célula mieloide y eritroide de una célula común precursora, la cual se conoce con el nombre de "stem cell" que es la célula tronco pluripotencial, ésta proporciona células llamadas de "stem committed", que son una reserva de células tronco, orientadas y morfológicamente indiferenciadas, para cada uno de los tres componentes.

No sufre mitosis, a diferencia del resto de las células orgánicas, sino que sufre endomitosis, es decir que sus cromosomas se dividen sin dividirse el núcleo y sin romperse la membrana plasmática, haciendo, a medida que sufre endomitosis, una célula poliploidea con 4N, 8N, 16N, 32N, 64N cromosomas, en lugar de los 2N (N23 cromosomas), que tienen el resto de las células.

A medida que el núcleo tiene una mayor poliploidia, la célula es más grande. Una célula de la misma poliploidia puede tener una madurez citoplasmática diferente. A citoplasma más maduro y más grande, más formación de plaquetas. A citoplasma más inmaduro y por consiguiente más pequeño, es menos formador de plaquetas.

Cerca de 5 a 6 días es necesario para que un megacarioblasto pase megacariocito maduro formador de plaquetas. El estímulo que conduce a la producción plaquetaria probablemente sea una hormona parecida a la eritropoyetina, la trombopoyetina que actúa sobre la "stem cell committed" de la línea megacariocítica.

Desde el punto de vista de ultraestructura, los megacariocitos se clasifican en estadios, I, II y III, con arreglo a la densidad de sus membranas de demarcación, y corresponden al megacarioblasto, pro megacariocito, y megacariocito.

El megacariocito tipo I o inmaduro es muy rico en ribosomas, originando la tinción basófila, tiene abundantes mitocondrias, microtúbulos, centriolos, pocos depósitos de glucógeno, vesículas y retículo endoplásmico tubular, aparato de Golgi muy desarrollado, y un laberinto de membranas, llamadas membranas de demarcación.

El megacariocito tipo II: tiene membranas de demarcación más desarrolladas, y características intermedias entre megacariocito tipo I y III.

El megacariocito tipo III o maduro, tiene un mayor número de membranas de demarcación plaquetarias, el citoplasma tiene abundantes gránulos específicos, y es pobre en ribosomas, el aparato de Golgi es más pequeño, las mitocondrias son escasas. Paralelamente a la maduración del megacariocito, las membranas de demarcación trocean el citoplasma del megacariocito.

BEHNKE en 1968 demostró que las membranas de demarcación, descritas por MARSCH y cols. en 1955, se forman por despliegue de la membrana plasmática del megacariocito, y que existe una continui -

dad entre ésta y aquellas.

La liberación de las plaquetas se puede producir por fragmentación del citoplasma del megacariocito en el mismo tejido hematopoyético, o bien el megacariocito emite pseudópodos a lo largo de los sinusoides, y a través de las células endoteliales del seno, se van desprendiendo las plaquetas hacia el torrente circulatorio. Una vez que el citoplasma se ha fragmentado, el núcleo del megacariocito queda suelto y es fagocitado por las células del S.R.E.

Las funciones más importantes de las plaquetas son su intervención en la hemostasis primaria y en la formación de fibrina, ambas necesarias para evitar la hemorragia ante una injuria vascular.

La hemostasia primaria comprende la adhesividad plaquetaria, agregación plaquetaria primaria o reversible, y agregación plaquetaria secundaria o irreversible.

Ante una lesión vascular lo primero que se produce es una adhesividad plaquetaria a las fibras del colágeno posiblemente por unión entre grupos heterosacáridos-lisina del colágeno y la glicosil transferasa de la membrana plaquetaria. La membrana basal endotelial también sirve como lugar de adhesividad plaquetaria mientras conserve los grupos aceptores similares a los del colágeno.

A la adhesividad plaquetaria sigue la agregación plaquetaria 1ª, producida por el ADP liberado por las células endoteliales lesionadas y los hematies rotos. Posteriormente en pocos segundos se produce la reacción de liberación, que consiste en que un número de sustancias contenidas en los gránulos y lisosomas de las plaquetas son expulsadas de las células. Entre estas sustancias se encuentran el ADP y el factor plaquetario 3.

El ADP intraplaquetario es el factor principal para que se produzca la agregación plaquetaria 2ª o irreversible. El factor plaquetario 3, que es una lipoproteína, interviene en dos pasos del mecanismo intrínseco de la coagulación; el primero para activar el factor X por medio de los factores IXa y VIII y el segundo para activar la protrombina por medio del factor X y el factor V, formándose trombina; ésta actúa sobre el fibrinógeno y se forma la fibrina que en presencia de una corriente sanguínea se deposita como una capa por encima del trombo. A esta fase se llama de consolidación y en ella el tapón hemostático primario formado solo por plaquetas se hace con la fibrina más permanente, denso, impermeable y fuerte.

La retracción del coágulo se produce cuando se contraen las plaquetas, adheridas en los puntos donde los hilos de fibrina se cruzan unos con otros.

Finalmente cuando se han producido todos estos fenómenos, el agregado plaquetario, limitado por la fibrina es lisado y eliminado por el S.R.E.

Por microscopia electrónica se ha comprobado que cuando los capilares se dilatan o son dañados, dan lugar a que sus células endoteliales se separen mutuamente, con lo que se forman soluciones de continuidad. En estos casos las plaquetas se adhieren a la membrana basal expuesta y taponan estos orificios, si no lograr hacerlo los eritrocitos quzás escapen hacia los tejidos circundantes provocando las hemorragias mínimas que se conocen como petequias. La falta de esta acción provoca un aumento de la fragilidad capilar y positividad de esta prueba.

Varios sistemas de determinantes antigénicos se han de -
mostrado en la superficie de las plaquetas. Estos son: los antígenos HL-A, que son compatibles con los leucocitos y otros tejidos, los antígenos ABO, que son compatibles con los hematies y los antígenos específicos plaquetarios, que no los comparten con otras células.

Se han descrito hasta ahora cuatro sistemas de antígenos plaquetarios específicos, que son: Duzo, PLA, Ko y PLE. Cada uno de ellos tiene dos antígenos alélicos, a excepción del antígeno Duzo.

ACCION DE LA FLUPREDNISOLONA

EN EL SISTEMA INMUNITARIO.

El significado fisiológico de las glándulas ~~adrenales~~ co -
mienza a apreciarse como consecuencia de la descripción por ADDISON
(1855) del síndrome clínico que resulta de la enfermedad destructiva de
las glándulas adrenales. Esta observación interesó al fisiólogo BROWN-
SEQUARD (1856) que fue el pionero experimental sobre los efectos de la
adrenelectomia y concluyó que las glándulas son esenciales para la vida.
Por la tercera década del siglo pasado fue generalmente aceptado que la
corteza más que la médula, era la porción que mantiene la vida de las
glándulas.

FOSTER y SMITH (1926) establecieron el hecho de que la
hipofisectomia originaba una atrofia de la corteza adrenal.

REICHSTEIN inició el estudio químico de los extractos
adrenales. En 1937 informó sobre la síntesis de la desoxicorticosterona,
un esteroide cortical adrenal con acción sobre el metabolismo de los elec
trolitos.

INGLE (1938) mostró que la liberación del ACTH por la adenohipófisis era determinada por el balance del efecto inhibitor de las secreciones de la corteza adrenal.

KENDALL en 1940 consiguió aislar el compuesto E y mostró que este compuesto causaba una profunda atrofia del tejido linfático.- En 1948 lo administró con alentadores resultados a un paciente con enfermedad de Addison. Para evitar confusiones con la vitamina E, el compuesto recibió el nombre de cortisona. A la síntesis de este corticoide le siguieron otros muchos.

HENCH y cols. en 1949 anunciaron los efectos dramáticos de la cortisona y ACTH en la artritis reumatoide. Cuando en 1929 Hench se impresionó por el hecho de que pacientes artríticas experimentaban una remisión temporal cuando se quedaban embarazadas, creyó que un metabolito era responsable de la remisión. La posibilidad de que pudiera ser la hormona adrenocortical fue probada en un caso de artritis reumatoide aguda. Afortunadamente se empleó una dosis adecuada y la respuesta fue muy buena.

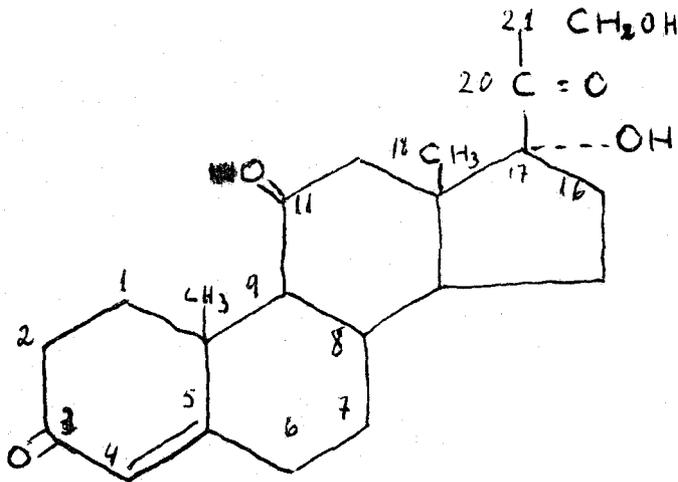
Tras estas observaciones los corticoides empezaron a utilizarse en otras enfermedades entre ellas las hematológicas, iniciándose así un prometedor capítulo de la Medicina.

En 1950 REICHSTEIN, KENDALL y HENCH fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina por los resultados de sus indagaciones sobre las hormonas de la corteza suprarrenal, el estudio de su composición química y sus efectos biológicos.

Antes de 1949, el tratamiento de la P.T.I. era muy polémico debido a la evolución tan variable que tenía esta afección y a no saber en que casos ni en qué momento se debía someter al enfermo a una intervención quirúrgica, como la esplenectomía. Con la introducción del ACTH y cortisona el tratamiento de este desorden fue grandemente facilitado y los buenos resultados llegaron a ser más consistentes.

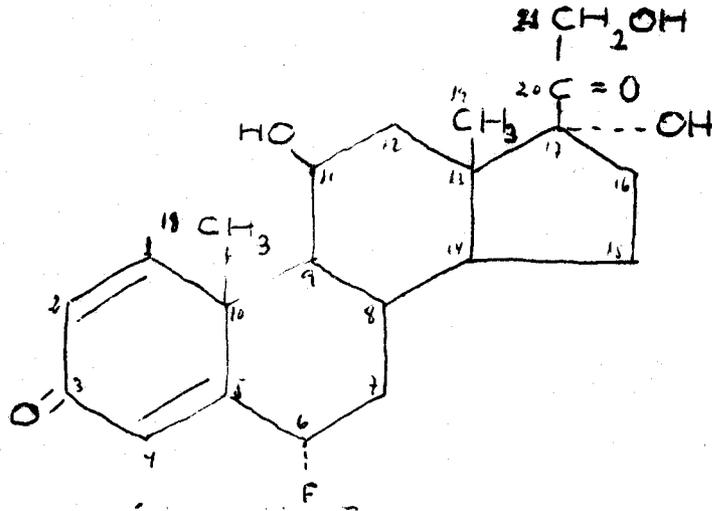
Hoy los corticoides y especialmente los nuevos agentes sintéticos, tales como prednisona, 6 metil prednisolona y fluprednisolona constituyen el tratamiento de elección de la P.T.I., quedando la esplenectomía relegada para los casos refractarios.

La acción inmunosupresora de los corticoides comunmente se asocia a la molécula de la cortisona: 17,21. dihidroxipregna, 4 dien, 3,11,20 diona



Los efectos de los corticoides son divisibles en glucocorticoides (supresión de la respuesta alérgica e inflamatoria) descenso de proteínas y calcio, depresión de eosinófilos circulantes, activación del glucógeno almacenado) y mineralocorticoides (retención de sodio, pérdida de potasio, hipertensión). Muchos de estos efectos son indeseables en una droga inmunosupresora, por esto se han realizado modificaciones de la molécula para producir corticoides sin ninguna acción mineralocorticoide y con pocos efectos secundarios glucocorticoides, procurando mantener solo su acción antiinflamatoria y antialérgica.

La fluprednisolona se sintetizó en 1958, produciendo un doble enlace en el C1-2 y fluoración en el C6 (6-alfa fluor, 11 beta, 17 alfa 21 trihidroxipregnano, 1,4 dien, 3,20 diona),



Se diferencia de la prednisolona en que ésta no tiene F en el C6 y de la 6 metil prednisolona en que tiene un radical metilo en el C6 en lugar de una molécula de F.

Los primeros trabajos clínicos sobre las propiedades de la fluprednisolona empezaron a publicarse en 1961. MANSFELD en 1970 complementando los hallazgos de la experimentación animal con los hallazgos clínicos, deduce las siguientes equivalencias aproximadas de dosis con respecto a otros corticoides ya conocidos, fluprednisolona= 1, cortisona= 12, prednisona= 2,5 y 6 metil prednisolona de 2 a 2,5.

Si partimos de la base que la acción inmunosupresora de los corticoides está en el núcleo de la cortisona, todo lo que se ha demostrado con este corticoide y otros que lleven este núcleo sirve para la fluprednisolona.



El sistema inmune esta constituido por los linfocitos que se encuentran en la médula ósea, timo, tejidos linfoides asociacos al tubo digestivo, bazo, ganglios linfáticos, vasos linfáticos, y sangre.

Hace aproximadamente 20 años se ignoraba la existencia de este sistema. Fueron los trabajos de NOWELL y otros quienes sacaron a los linfocitos de su oscuridad y demostraron el papel que tenían en las reacciones inmunológicas.

La función del sistema inmunitario es la producción de anticuerpos circulantes y desencadenar reacciones mediadas por células sensibilizadas. En éstas contribuyen los granulocitos polinucleares y macrófagos.

Siguiendo a GOOD y sus cols. el sistema inmunitario se desarrolla a partir de la "stem cell", procedente del saco vitelino, de la médula ósea fetal o del hígado fetal. Esta célula es capaz de desarrollar dos tipos de células linfoides diferentes dependiendo de las células epiteliales especializadas, con las cuales se ponga en contacto. Si lo hace con las células epiteliales del timo van a dar lugar a los linfocitos T y si lo hacen con las células epiteliales de la bolsa de Fabricio o su equivalente en los mamíferos, posiblemente la médula ósea y el tejido linfoide asociado al tubo digestivo, dará lugar a los linfocitos B.

El timo y la médula ósea, son los órganos linfoides prima

rios o centrales. A partir de estos centros los linfocitos emigran a los ganglios linfáticos y al bazo, constituyendo los tejidos linfoides, secundarios o periféricos.

Los linfocitos B se encuentran principalmente en los centros germinales, centros foliculares y pulpa roja del bazo; y en los cordones medulares y centros germinales de los ganglios linfáticos. Los linfocitos T se encuentran en la zona periarteriolar del bazo y en la zona paracortical de los ganglios linfáticos.

Los linfocitos B se caracterizan porque:

1- Constituye el 20% de los linfocitos de la sangre periférica, tienen una vida corta de 3-4 días, no recirculan por los vasos linfáticos y su superficie es rugosa.

2- Puede diferenciarse, proliferar, y madurar en células plasmáticas con la producción de anticuerpos.

3- Cualquier defecto del sistema celular B conduce a una deficiencia en las inmunoglobulinas.

4- Los linfocitos B pueden estar intactos con un defecto en el sistema T-linfocitario y el individuo puede demostrar una respuesta pobre de anticuerpos, cuando los T-linfocitos, juegan un papel en el reconocimiento del antígeno.

5- Los linfocitos B tienen una cantidad significativa de inmunoglobulinas en su superficie.

6- Las células B y no las T tienen capacidad para formar complejos antígeno-anticuerpos. Esta propiedad ha sido utilizada para separar las células T de las células B.

Los linfocitos T muestran las siguientes características:

1- Constituyen el 69-82% de los linfocitos de la sangre periférica, están recirculando entre los vasos sanguíneos y vasos linfáticos, sus receptores de membrana son desconocidos y la superficie es lisa.

2- Pueden ser estimulados en cultivos con transformación blástica por la fitohemaglutinina PHA.

3- Pueden proliferar para formar una población de células sensibles al antígeno, con una vida media larga de 100-200 días y juegan un papel en la memoria inmunológica.

4- Los linfocitos T pueden ser citotóxicos para las células injertadas.

5- Ellos pueden liberar un número de factores solubles que son quimiotácticos para las células mononucleares, e inhiben la migración de los macrófagos, son mitóticos para otros linfocitos y aumenta la permeabilidad vascular.

6- Los linfocitos T interactúan y estimulan los linfocitos B, para la producción de anticuerpos, en respuesta a ciertos antígenos.

7- Las células T humanas tienden a formar rosetas con hematies de carnero in vitro. Esta propiedad ha sido utilizada para diferenciarlos de los linfocitos B.

NICOL y cols. (1960) demuestran que bajo algunas condiciones los estrógenos aumentan la fagocitosis.

HENSON (1969) comprueba que en determinadas especies animales el C3 se adhiere a las plaquetas.

HUBBER y cols. (1959) confirmaron la presencia de un receptor IgG en los monocitos y macrófagos y describieron un lugar de recepción para el tercer componente del complemento.

RUSSEL y DIENER en 1970, muestran que estimulando los linfocitos B, causa en las áreas T-independientes, la formación de blastos y células plasmáticas capaces de formar anticuerpos.

MANTOVANI y cols. (1972) obtuvieron la evidencia de que el C3 estaba involucrado en la adherencia de complejos inmunes y solamente la IgG promueve la fagocitosis.

FELDMAN en 1972, sugiere que cuando el antígeno se adhiere al monocito, éste se pone en contacto con las células T, liberando un factor que pasaría a través de la membrana porosa. Este factor puede

ser un complejo "IgG" y existe la evidencia de que sería una globulina γ S IgM. Es recogido por los macrófagos y presentado de una forma efectiva físico-química a los linfocitos B que sensibilizándolos segregarian los anticuerpos IgG, que se unirían al antígeno, formando un complejo inmune, éste se une a los fagocitos por medio de C3 y la IgG actuaría como una opsonina que estimularía la fagocitosis de dicho complejo.

El bazo junto al hígado y médula ósea son los órganos donde más macrófagos existen en el cuerpo. Se acepta que casi la mitad de las células presentes en el bazo son macrófagos y el resto linfocitos B y T. Por su interior las células sanguíneas viajan muy lentamente facilitando su contacto con los fagocitos. En los ganglios linfáticos, médula ósea y tejidos linfoides del aparato digestivo también se encuentran ambos tipos de linfocitos T y B.

STUART (1975) informa que dos picos de aumentada actividad fagocítica ocurre durante el ciclo estrual de los roedores, una durante la fase folicular y otra durante la fase luteínica y también durante las primeras y últimas fases del embarazo.

NOWELL en 1961 evidencia un efecto de los corticoides sobre los linfocitos T, porque a concentraciones terapéuticas in vitro reducen la respuesta de los linfocitos humanos a la PHA.

KIDSON (1967) comunica que el lugar bioquímico específico de acción de los corticoides sobre las células linfoides no es conocido con seguridad, pero él ha observado que tanto in vivo como in vitro inhiben el RNA, DNA y la síntesis proteica.

NETTESHEIM y cols. (1970) observan que los corticoides in vivo reducen la retención del antígeno por los centros germinales, y que posiblemente sea por un efecto sobre la superficie de los macrófagos.

COBURG y cols. (1970) administraron a 6 personas normales 1 gr. de prednisolona por infusión intravenosa durante 60 minutos y observó que los 17-hidrocorticoides alcanzaba niveles plasmáticos de 1.500 microgramos %, al cabo de 24 horas e incluso antes, la concentración había retornado generalmente al estado control. Evidenciaron una linfopenia que persistió 24 horas.

PETER (1971) comprueba que la liberación de citotoxinas solubles de linfocitos humanos estimulados por la PHA es inhibida in vitro por los esteroides a concentraciones terapéuticas.

DE SOUSA y FACHET (1972) informan que los esteroides, en los nódulos linfoides destruyen los centros germinales. Como estos contiene los dos tipos de células B y T no saben si una o ambas es susceptible en este lugar.

BUTLER y cols. en 1973, dando ciclos de 3 a 5 días de 96 mg. de metilprednisolona a 14 voluntarios normales les originaron un descenso sostenido de la IgG sérica en el 86 %, de la IgA en el 43 % y de 14% en la IgM. El descenso de la IgG sérica de IgG comienza a las 24 horas.- El nivel de descenso es menor después de cesar el tratamiento con corticoides, sugiriendo que la recuperación comienza poco después. La magnitud del efecto de la droga está relacionada con la dosis. Después de 3 días de metilprednisolona, los niveles más bajos de IgG se vieron durante la segunda semana, mientras que después de dar la droga durante 5 días, los niveles más bajos de IgG ocurren durante la tercera y cuarta semana. El hecho de que se observe una fase larga entre la administración de la droga y el momento de mayor descenso de la IgG sérica, sugiere que quizás el mayor efecto de la metilprednisolona, sobre las células formadoras de inmunoglobulinas esté dirigido contra una célula precursora, más que contra la célula plasmática que son las secretoras de las inmunoglobulinas.

FAUCI y DALE en 1975 tras la administración de 400 mg. de hidrocortisona intravenosa administrada 24 horas después de linfocitos autólogos marcados con Cr 51, observan una profunda pero transitoria linfocitopenia, siendo máxima a las 24 h. después de la inyección. Estos estudios indican que la linfocitopenia inducida por los corticoides resulta no de una destrucción de las células, sino de una redistribución de los linfocitos fuera de la circulación a otros compartimentos corporales. Puesto

que los linfocitos T son los recirculantes se deduce que los corticoides producen una depleción de los linfocitos T por una redistribución de estos en el espacio vascular. Se sugiere que la presente alteración en la circulación, pueden estar directamente asociados a cambios inducidos farmacológicamente en la superficie linfocitaria.

McMILLAN y cols. en 1976 estudiaron a 18 pacientes diagnosticados de P.T.I., observan que los niveles de síntesis medular de IgG, en estos pacientes estaba en un nivel de 3 a 10 veces mayor al que corresponde a los niveles de producción esplénica y además parece correlacionarse con los niveles séricos de IgG. Estos datos sugieren que la médula es un importante contribuidor al nivel corporal total de IgG. Si se les administra corticoides durante 6 semanas a una dosis media de 60 mg./diarios se produce una disminución de la presencia de IgG medular, siendo aparente a las 3 semanas de comenzar la terapéutica y alcanzando niveles de pretratamiento después de 6 semanas. Para explicar el descenso de la IgG en la 3ª semana de tratamiento con los corticoides, sugieren que así como éstos afectan la superficie T linfocitaria de una manera que previene su continuada recirculación a través de la médula, podría afectar la res-puesta humoral de la médula a los antígenos T dependientes.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Mientras ha durado la realización de este trabajo, se han diagnosticado 27 casos de trombopenia megacariocítica. De éstos 21, han sido diagnosticados de P.T.I. Los otros 6, se consideraron sintomáticos 3 por tener antecedentes recientes de infección vírica, dos tuvieron rubeola a los 3 y 8 días antes de la aparición de la púrpura y otro parotiditis 20 días antes; los otros 3 por estar tomando medicamentos, que han demostrado producir trombocitopenia; dos por tomar rifampicina y otro que tomó aspirina por primera vez en su vida, 36 horas antes de aparecerle la púrpura.

Estos 6 casos sintomáticos presentaron en general una clínica hemorrágica rica, con petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, y presencia de bullas hemorrágicas en mucosa bucal. Se les suspendió toda medicación que tomaban y se les trató a todos, menos a uno por

padecer de úlcera, con fluprednisolona a la dosis de 0,8 mg./kg. de peso. Hicieron una respuesta excelente a las 24-72 horas, incluido el que no recibió corticoides y se les suspendió posteriormente de una manera paulatina.

El diagnóstico de P.T.I. se hizo por la anamnesis, exploración física y datos analíticos. Todos tenían más de 7 años, debido a que los que tenían una edad inferior, eran vistos en el Hospital Infantil del C.S. "Virgen del Rocío". En la anamnesis, ninguno tenía antecedentes familiares de diátesis hemorrágicas ni de haber recibido transfusión de sangre o sus derivados, a excepción de los casos nº 2 y 10, ni de haber padecido enfermedades hepáticas. Ninguno estaba tomando drogas productoras de trombocitopenia, ni había sufrido infecciones recientes antes de que nos consultasen por primera vez. No tenían astenia ni anorexia intensa, ni fiebre, ni habían perdido peso. en la exploración física no tenían faringitis, ni adenomegalias regionales, ni hepatoesplenomegalia. La exploración cardio-pulmonar fue normal, a excepción del caso nº 18 que era asmático.

A todos sistemáticamente, se les hizo las siguientes pruebas analíticas:

- Estudio hematológico: hemograma, V. de S., estudio de hemostasia y coagulación, punción-aspiración de médula ósea, y búsque-

da de células L.E. Estas pruebas se realizaron en la Sección de Hemostasia y Trombosis de nuestro Servicio de Hematología y Hemoterapia. El hemograma y el estudio de coagulación se efectuó tantas veces como controles hicimos al enfermo.

- Sideremia (normal 65-175 mcg.%), glucemia, uremia, proteína C reactiva, título de ASLO, prueba de Waaler-Rose, bilirrubina total, directa, T.G.O., T.G.P., fosfatasa alcalina sérica, albuminuria, sedimento urinario, proteinograma y anticuerpos antinucleares. Estas pruebas que llamaremos complementarias se hicieron en el Laboratorio General de la C.S. "Virgen del Rocio".

En todos los pacientes estas pruebas fueron normales. A excepción: de los casos 6 y 7 que tenían hematuria en el sedimento urinario, de los casos 10 y 20 que tenían proteínas totales 5,8 y 5 g.% respectivamente, y del caso nº 3 que tenía una gammaglobulina de 1,8 g.%.

Las pruebas complementarias, a excepción de la sideremia no se repitieron a no ser que clínicamente se sospechase de alguna posible alteración.

En ninguno se hizo estudio de vida media plaquetaria y lugar de secuestación por dificultades técnicas para fijar el Cr radiactivo y los resultados poco fiables que habíamos obtenido hasta entonces.- Tampoco se cuantificaron las inmunoglobulinas ni el tercer componente

del complemento.

Se hizo gammagrafia hepato-esplénica a todos que se esplenectomizaron.

En los pacientes nº 1 y 17 se mandaron muestras del aspirado medular a la Sección de Microscopia Electrónica, para el estudio de los megacariocitos.

Estudios radiológicos se realizaron en aquellos casos que se consideraron oportunos.

Todos fueron tratados con fluprednisolona, siguiendo el siguiente protocolo:

Controles	Dosis mg./kg.día	Duración días
Se comienza el tto en el momento del diagnóstico con	0,8	7 \pm 4
Se hace 1º control bajando a	0,4	10 "
2º control	0,2	10 "
3º control	0,1	7 "
4º control	se suspende	

El resultado obtenido, una vez suspendido el tratamiento puede ser:

Remisión total si se consigue una cifra de plaquetas superior a 100.000 y no tienen clínica hemorrágica.

Remisión Parcial si no se consigue una cifra de plaquetas superior a 100.000 y no tiene clínica hemorrágica.

Fracaso si no se consigue una cifra de plaquetas superior a 100.000 y tiene clínica hemorrágica.

Recaída si una vez obtenida la remisión total o parcial tienen clínica y menos de 100.000 plaquetas.

Si el paciente tras el ciclo queda en R.T. (remisión total) lo citamos a los 2 meses, 6 meses y al año con respecto al último control. Si pasados estos controles permanece en R.T. le damos de alta ambulatoria, indicándole que si tuviese una recaída volviese a consultarnos.

Si queda en R.P. (remisión parcial) se le hacen controles cada 30 a 90 días o antes si lo requiriese.

Si fracasa, se comienza de nuevo el ciclo, incluso antes de terminar el primero, si la clínica lo requiere.

En cada recaída comenzaremos de nuevo el ciclo.

La fluprednisolona la mandamos tomar en una sola dosis

diaria.

Indicamos la esplenectomía en la 3ª recaída o en los fracasos que pongan en peligro la vida del paciente. Ensayamos los inmunosupresores ante los fracasos de la esplenectomía o de los corticoides en aquellos que no quieren esplenectomizarse.

Los que fueron esplenectomizados, se les ingresó tres días antes para iniciar tratamiento con fluprednisolona a la dosis de 0,8 mg./kg. de peso. Después de la intervención, los corticoides fueron suspendidos paulatinamente y al cabo de 8-10 días eran dados de alta sin tratamiento alguno.

Los que presentaron anemia hipocroma ferropénica fueron tratados con sulfato ferroso hasta que se normalizó la cifra de sideremia.

Todos que tuvieron hemoglobina por debajo de 8 g. % fueron transfundidos con sangre total.

Los casos nº 3 y 16 que tuvieron molestias gástricas con los corticoides se les añadió un protector gástrico, y en el caso 16 se los suspendimos.

M E T O D O

Por punción venosa se obtienen 5 c.c. de sangre en jeringa de plástico y la introducimos en un frasquito que lleva como anticoagulante EDTA (etilendiaminotetraacético) desecado (Searle). De aquí hacemos: hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos, y plaquetas, extensiones para la fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas por el método de Fonio, extensiones para el recuento de reticulocitos, velocidad de sedimentación y lo que queda en el frasquito de EDTA, lo centrifugamos para hacer una leucoconcentración y buscar células L.E., que no se encontraron en ninguno de los casos expuestos.

El hematocrito, hemoglobina, y recuento de leucocitos se hizo por medio de un autoanализador electrónico SMA 4A Technicon.

Fórmula leucocitaria. Las preparaciones las hemos teñido con el método de Giemsa. Primero se fijan en metanol 5 minutos. Por cada preparación se toma 5 c.c. de agua destilada y se mezclan con el do -

ble de gotas de la solución de Giemsa (Merk). Se mantiene durante 20 minutos. Se lava a chorro con agua de grifo, se seca y ya se puede hacer el recuento diferencial. Al hacer el recuento la preparación la llevamos en zig zag.

El recuento de reticulocitos, lo hacemos por medio de la coloración de Wolfer. Consiste en mezclar 5 mg. de azul cresil brillante en 100 c.c. de suero fisiológico. De esta solución se echan dos gotas en cada porta y se seca al calor, a través de la llama de una bombona de gas. Luego con la sangre del ADTA se cogen dos gotas, se ponen encima del azul cresil seco y se distribuyen por el porta. En el extremo de dicho porta se deja un algodón húmedo y se coloca debajo de una placa de cultivo durante un minuto. Después se hacen extensiones y se tiñen o no por el Giemsa. Consideramos normal en sangre periférica hasta 30 reticulocitos por mil hematies. Para hacer dicho recuento, se miran campos hasta 1.000 hematies y dentro de los mismos contar el número de reticulocitos.

Recuento de plaquetas, lo realizamos siguiendo dos métodos. Uno indirecto, el de Fonio, que consiste en contar el número de plaquetas que hay en 1.000 hematies de una extensión de sangre periférica y luego mediante una regla de tres, con respecto al número de hematies por m.m.c. se deduce el número de plaquetas. Este método nos sirve de paso para fijarnos en la morfología de las plaquetas. Consideramos megatrom-

bocito cuando tiene más de 4 micras de diámetro, en comparación con el hematie, que tiene 7,4 micras. Todos los pacientes estudiados con menos de 30.000 plaquetas, tenían más de un 50% de megatrombocitos. El método directo consiste en hacer una dilución al 1/20 entre sangre del EDTA y el reactivo Paquet Crom (Cromatex) que hemoliza a los hematies. Con esta mezcla se llena la cámara de Neubauer, se deja sedimentar durante 20 minutos y se hace el recuento. Normal en nuestro laboratorio 150.000 a 300.000.

La V. de S. se hizo por el método de Westergren. Se toma 0,4 c.c. de citrato sódico y se mezcla con 1,6 c.c. de la sangre recogida en EDTA. Se mezcla y se aspira en una pipeta de Westergren, que está calibrada de 0 a 200 m.m. Se enrasa a 0 y se deja sedimentar la sangre durante 1 y 2 horas.

Las células L.E. se buscaron en extensiones, realizadas con concentrados leucocitarios y teñidas por el método de Papanheim.

La punción-aspiración de médula ósea, la realizamos en los adultos en el esternón previa anestesia local con novocaina, a nivel del tercer espacio intercostal y a los niños sin anestesia local en la cresta iliaca antero-superior, Con la correspondiente asepsia, aspiramos médula ósea, y hacemos varias extensiones. Parte del aspirado se mezcla con citrato en un platillo, con el fin de recoger los grumos con un palillo



y realizar improntas, al mismo tiempo que nos sirve para valorar la grasa y abundancia de grumos celulares. Las extensiones las teñimos por el método de Pappenheim, fijamos la preparación con el colorante de May-Grünwald durante 3 minutos, se echa agua destilada encima y se sopla durante 2 minutos. Se lava a chorro con agua de grifo y luego se tiñe con Giemsa. El mielograma efectuado a todos los pacientes, se hizo tras el recuento de 500 a 1.000 células nucleadas. La celularidad medular siguiendo a JAC - QUILLAT y WEILL se consideró de tipo 0 si no hay células, tipo 1 si el número de células por campo con el objetivo de 20X es de 1 a 15, tipo 2 es de 15 a 30 células, tipo 3 si hay 30 a 60 células por campo, tipo 4 si hay 60 células por campo o más. El número de megacariocitos se calculó por el método de DIGGS mirando unos 100 campos consecutivos con el objetivo de 20X, hasta llegar a 10.000 células nucleadas. Normal 8 por 10.000 células nucleadas. La estimación que nosotros damos del número de megacariocitos lo hacemos igual que HIRCHS y DAMESHEK de una manera semicuantitativa, normal, aumentada o disminuída. Los resultados del mielograma los expondremos por medio de un balance global de cada una de las series celulares. Consideramos normal la relación eritro/mieloide 1/2-4. En los casos 2, 10, 14, y 20 cuya relación E/M estaba disminuida se hicieron tinciones de hierro por el azul de Prusia según el método de Mc Fradzean y Davis: Los frotis secos, se fijan en vapores de formol durante 45 minutos, se lava con agua destilada durante 2 minutos, se su -

mergen los frotis durante una hora en una mezcla a partes iguales de solución de ferrocianuro potásico al 2 % y clH al 2 %. Se lava en agua destilada durante 2 minutos y se tiñe con zafranina (Geygi). No se vieron depósitos de hierro y los sideroblastos eran inferiores al 5 % (normal 20 al 60 % de los normoblastos). De los casos 1 y 17 se mandaron muestras de aspirado medular fijado en glutaraldehído a la Sección de microscopía electrónica.

El estudio de hemostasia y coagulación, lo realizamos mediante la extracción de 12 c.c. de sangre venosa distribuyéndola de la siguiente manera: 1 cc. en cada uno de 2 tubos de cristal de 5 c.c., no siliconados, para determinar el tiempo de coagulación.

- 4,5 c.c. en un tubo de plástico de 10 c.c. con citrato al 3,8 %, que nos sirve, una vez separado el plasma por sedimentación, para determinar el tiempo de recalcificación plasmática, el de tromboplastina parcial y al tiempo de protrombina que se hacen en tubos de hemólisis de 5 c.c. no siliconados.

- 5 c.c. en un tubo de cristal donde se encuentra desecado 0,25 ml. de una mezcla de Wintrobe (oxalato amónico, con oxalato potásico y agua destilada) nos sirve para determinar la tasa de fibrinógeno.

Practicamos las siguientes pruebas:

Tiempo de coagulación, realizado por el método de Lee y

White y consiste en conocer a 37° el tiempo que tarda desde la extracción hasta que al inclinar el tubo, el coágulo formado no deja caer la sangre, porque se ha cuajado. Normal, hablando siempre de nuestro laboratorio hasta 12 minutos.

Tiempo de recalcificación plasmática, por el método de Howell. Es una prueba globaly consiste en medir en un baño maría a 37° el tiempo de coagulación de un plasma de calcificado, convenientemente recalcificado. Se toma 0,2 ml. de plasma citratado más 0,2 ml. de Cl_2Ca (M/40), que está a la temperatura del baño maría. Se pone el cronómetro y se dan golpecitos sobre la pared del baño, hasta que coagule. Normal entre 80 y 120 segundos.

- Tiempo de tromboplastina parcial (T.T.P.) por el método de Proctor y Rapaport. Para realizar esta prueba, a un plasma citratado se le añade caolin-cefalina, que estandariza la actividad funcional de las plaquetas. De plasma citratado se pone 0,1 ml. más 0,1 ml. de caolin-cefalina (Diagnostic Reagents LTD), se mueve el tubo para que se mezcle y se deja durante 2 minutos al baño maría. Cumplidos estos dos minutos se agrega 0,1 ml. de Cl_2Ca (M-40) se pone en marcha el cronómetro y se dan golpecitos ligeros hasta que coagule. Normal 40 a 45 segundos.

- Tiempo de protrombina por el método de Quick. Mide la

velocidad de un plasma decalcificado adicionado a una tromboplastina tisular muy activa y una cantidad óptima de iones calcio. Refleja no solo la actividad del factor II, sino también la del V, VII y X. Explora pues, la coagulación extrínseca. En un tubo se coloca 0,1 ml. de plasma citratado, se añade 0,2 ml. de Simplastin (General Diagnostics Division) y se cronometra hasta que coagule. Normal 12 segundos.

- Consumo de protrombina por el método de Quick. En presencia de una actividad tromboplastínica normal, toda la protrombina se convierte en trombina, de manera que el suero recogido 2 horas después de la coagulación, no quedan restos de protrombina. Explora indirectamente el sistema tromboplastínico intrínseco y sus posibles defectos ligados a un déficit de precursores plasmáticos o plaquetarios. A las 2 horas de haberse coagulado la sangre se centrifuga a 3.000 revoluciones por minuto durante 5 minutos, se toma 0,1 ml. de suero y se mezcla con 0,2 de Simplastin A (General Diagnostics Division) que lleva una tromboplastina extrínseca, Ca y fibrinógeno y el factor lábil V. Se pone el cronómetro y se dan golpecitos en el baño maría hasta que coagule. Normal por encima de 25 segundos.

- Tasa de fibrinógeno, la determinamos por fotocolorimetría a una longitud de onda 520, viendo la precipitación que se produce con sulfato bórico. Se toman 0,5 ml. de plasma oxalatado y se mezcla

con 4,5 ml. de suero fisiológico, esta mezcla nos servirá de blanco para enrasar el fotocolorímetro, después con otros 0,5 ml. de plasma y 4,5 de Fibrinogen Reagent (Medi-Chemi) leeremos la absorción y la cantidad de fibrinógeno. Normal en nuestro laboratorio 150-350 mg. % c.c.

- Retracción del coágulo, la determinamos por inspección. La consideramos buena cuando se retrae más del 30 % del coágulo nula cuando no se retrae nada y mediana cuando la retracción está entre 5 y 30 %.

- Tiempo de hemorragia o por el método de Duke, con una lanceta de Medi point (Difco), se hace una incisión en el lóbulo de la oreja. Sin presionar el lóbulo, la sangre que salga se recoge cada 30 segundos en una hoja de papel secante, sin tocar la piel. Ponemos en marcha el cronómetro, cuando aparece la primera gota de sangre. Normal hasta 3 minutos.

- Fragilidad capilar, con el angiosterómetro de Parrot. Colocamos la ventosa en la región preesternal y por medio de una bomba aspirante creamos un vacío de menos 30 cm. de Hg. que mantenemos durante 1 minuto. Damos + cuando el número de petequias que aparecen, llenarian un cuadrante del círculo que marca la ventosa, ++ cuando llenan dos cuadrantes, +++ cuando llenan tres cuadrantes y ++++ cuando todo el círculo está lleno de petequias.

El recuento y morfología de las plaquetas, lo hacemos como ha sido descrito.

Los anticuerpos antiplaqueta se intentaron detectar por la técnica de Deykin, tomamos 0,3 c.c. de PRP, aproximadamente unas 500.000 por m.m.c., más 0,2 c.c. de suero, previamente calentado a 57° durante 30 minutos, más 0,1 c.c. del agente agregante, y lo introducimos en un tubo apropiado al agregómetro Chrono-log (Huston). A 37° C y agitación de 1.100 r/m, vemos durante 5 minutos la agregación que se produce, a través de la gráfica que sale en el papel del aparato, a una velocidad de 2,5 cm./minuto. Los agentes agregantes que utilizamos son ADP (Stago) 1,2 micromoles y adrenalina (Stago) 1,25 micromoles.

PRESENTACION DE CASOS

Como se expuso en el capítulo de material y métodos, todos los pacientes, tenían más de 7 años. Ninguno tenía antecedentes familiares de diátesis hemorrágica, ni de haber recibido transfusión de sangre o sus derivados, a excepción de los casos nº 2 y 10, ni de haber padecido enfermedades hepáticas. Ninguno había tomado medicamentos, productores de trombocitopenia conocidos por nosotros, ni infecciones recientes, antes de que nos consultasen por primera vez, debido a su clínica hemorrágica. No tenían astenia, ni anorexia, intensa ni fiebre, ni habían perdido peso. En la exploración física no tenían adenomegalias regionales, ni hepatoesplenomegalia, la exploración cardio-pulmonar fue normal, a excepción del caso nº 18 que era asmático.

La analítica complementaria: glucemia, uremia, proteína C reactiva, título de ASLO, prueba de Waaler-Rose, Bilirrubina total, directa, TGO, TGP, fosfatasa alcalina sérica, albuminuria sedimento

urinario, fue normal en todos, a excepción de los casos nº 6 y 7 que tuvieron hematuria en el sedimento urinario casos 10 y 20 que tenían unas proteínas totales de 5,8 y 5 g % respectivamente y el caso 3 que tenía una gammaglobulina de 1,8 g.%.

Por estos motivos, la presentación de los enfermos la vamos a realizar exponiendo en cada caso:

1º. La clínica hemorrágica y los datos analíticos hematológicos que presentaban cuando los vimos por primera vez.

2º. Influencia de la fluprednisolona, según el protocolo expuesto, en las pruebas de hemostasia y coagulación, en el hemograma y en la evolución clínica.

3º. Incidencias.

El caso nº 21, no cumplió el protocolo completo, por no volver a la consulta cuando estaba citada, sin embargo la presentamos como caso curioso.

Cada vez que veíamos al enfermo, le dábamos un informe para su médico de cabecera, donde le decíamos que ante cualquier tipo de hemorragia, nos consultase antes del día que estaba citado y así se lo hacíamos saber al paciente y a sus familiares.

Los que tuvieron recaídas, se expone a que días o meses, se les presentó con respecto al último control.

Los casos nº 8, 11, 13 y 15 no se les citó para el tercer control del primer ciclo del tratamiento por dificultades para trasladarse.

CASO nº 1

11-XII-74

N.L.N., 11 años, hembra, 40 kg., procedente de Córdoba.

Motivo de consulta: Desde hace un año, encontrándose antes bien le apare cen petequias por todo el cuerpo, a veces ha tenido epistaxis que se han cortado solas. Fue tratada con 6-metil-prednisolona, mejoró pero tuvo una recaída. Le propusieron la esplenectomía. Ante esta situación, la ma dre decide conocer nuestra opinión. Lleva sin tomar corticoides 4 meses.

Exploración física: no palidez de piel y mucosas. Tiene pe tequias distribuidas por todo el cuerpo.

Datos hematológicos: Hto: 42 %, Hb. 13,5 g.%, Reticulocitos 2,1 %, leucocitos 6.900 por m.m.c., fórmula: eos. 2, cay. 0, segm. 36, linf. 59, monoc. 4, plaquetas 8.000 por m.m.c., sideremia 42 mcg.% V. de S. 1/3.

Mielograma: celularidad medular tipo 4, La serie megacariocítica está muy aumentada a expensas de megacariocitos inmaduros (pro megacariocitos), no formadores de plaquetas. La serie granulocítica y eritrocítica esta representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/2,5.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación
9' 45", t. de Howell 65", t.t.p. 32", consumo de protrombina 20", t. de
protrombina 12", Tasa de fibrinógeno 175 mg., retracción del coágulo nu
la, t. de sangria 4', fragilidad capilar + + +, plaquetas 8.000 por m.m.c.

Caso nº 1

M.L.N. 11-XII-74

	Com.tto	1º C	2º C.	3º C	4º C	A los 2 m.
T. Howell	65"	147"	60"	90"	108"	70"
Cons. protromb.	20"	30"	21"	15"	32"	21"
Retrac. coag.	N.	N.	N.	N.	M.	B.
T. sangria	4'	2,30"	2,30"	2'	2'20"	1'
Frag. capilar	+++	-	-	-	+	-
Plaquetas	8.000	30.000	30.000	80.000	30.000	50.000
Leucocitos	6.900	13.400	12.300	16.400	12.000	11.600
Hto.	42 %	48 %	47 %	48 %	44 %	46 %
Clin. hemorr.	petequias epistaxis	-	-	-	-	-
Incidencias			facies cushingoide			

Caso nº 1

M.L.N.

	1ª Rec.a los 3 m.	1º C.	2º C.	2ª Rec.a los 6 d.	1º C.	2º C.
T. Howell		92"	206"		118"	150"
Cons. protromb.		30"	19"		15"	15"
Retracc. coág.		N.	N.		N.	N.
T. sangria		3'	3'		4'	8'
Frag. capilar		-	-		++	+++
Plaquetas		200.000	20.000		5.000	5.000
Leucocitos		15.200	5.600		9.000	7.000
Hto.		36 %	44 %		25 %	44 %
Clin. hemorr.	menorragia intensa de 13 d.	-	-	menorragia intensa	-	-
Incidencias	anemia hi- pocroma fe- rropénica			anemia hipocroma ferropén.		

Caso nº 1

M.L.N. Esplenectomia 18-II-76

	A las 24 h.	A los 7 dias	Al mes	A los 5 meses
T. Howell			72"	95"
Cons. protromb.			34"	40"
Retracc. coág.			B.	B.
T. sangria			1"	30"
Frag. capilar			-	-
Plaquetas	150.000	180.000	279.000	200.000
Leucocitos	37.900	21.000	9.000	11.200
Rto.	36 %	38 %	40 %	41 %
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias	-	-	-	-

Casi nº 2

16-XII-74

D.G.B., 29 años, hembra, peso 60 kg. Procedente de Córdoba.

Motivo de consulta: desde niña le aparecen equimosis espontáneas y al mínimo traumatismo. Tiene menorragia desde la menarquia. Gingivorragias de poca intensidad. Ha recibido transfusiones de sangre.

Exploración física: palidez de piel y mucosas. Tiene Equimosis del tamaño de 5 cm. en número de cuatro en la pierna izda. y dos en la pierna derecha, equimosis más pequeñas en tronco y extremidades superiores. Tiene un hematoma en región glútea derecha por inyecciones intramusculares.

Datos hematológicos: Hto: 27%, Hb. 7,5 g.%, reticul. 6%, leucocitos 6.800 por m.m.c. fórmula: cay, 5, segm. 68, linf. 25, mon. 2, los hematies son hipocromos, plaquetas 4.000 por m.m.c.V. de S. 15/38, sideremis 21 mcg.%.

Mielograma: celularidad medular tipo 4. Serie megacariocítica muy aumentada a expensas de promegacariocitos no formadores de pla

quetas. La serie eritrocítica esta aumentada y representada en todos sus estadios, serie granulocítica representada en todos los estadios madurativos. Relación E/M=1/1.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación , 7'25", t. de Howell 125", t.t.p. 37", consumo de protrombina 20", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 170 mg. % c.c. retracción del coágulo nula, t. de sangria 7', fragilidad capilar + + +, plaquetas 4.000 por m.m.c.

Caso nº 2
D.G.B. 16-XII-74

	Com.tto	1ºC	2ºC	3ºC	1ºRec.a los 7 d.	1ºC	2ºC
T. Howell	125"	110"	156"	210"	150"	194"	160"
Cons.protromb.	20"	18"	28"	15"	18"	14'	16"
Retracc.coág.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.
T. sangria	7'	2'	5,30"	8'	5,30"	2,50"	2'
Frag. capilar	+++	-	+	++	+++	++	++
Plaquetas	4.000	10.000	7.000	14.000	5.000	5.000	1.000
Leucocitos	6.800	12.300	15.000	19.200	9.000	7.800	10.000
Hto.	27%	32%	36%	42%	45%	41%	39%
Clin.hemorr.	petequias equimosis gingivorr. metrorrag.	-	-	-	equimosis menorrag.	gingivor. equimos.	equimos
Incidencias	anemia hipocroma ferropén.	facies cushing.					

Caso nº 2.

D.G.B. Esplenectomia 28-V-75

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes	A los 5 meses
T. Howell		70"	74"	70"
Cons. protromb.		45"	48"	46"
Retracc. coág.		B.	B.	B.
T. sangria		2,45"	1,30"	1"
Frag. capilar		-	-	-
Plaquetas	350.000	310.000	300.000	280.000
Leucocitos	70.000	70.000	17.500	8.900
Hto	35%	25%	45%	41%
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias	-	derrame pleural aséptico	fiebre absceso subfrén. Reintervenc.	

CASO nº 3

31-III - 75

A.M.N., 50 años, hembra, peso 50 kg.

Motivo de consulta: desde hace 2 años, le aparecen equimosis espontáneas, sin trauma ninguno. Ultimamente las equimosis, son más frecuentes y de mayor tamaño.

Exploración física: tiene una equimosis de 4 cm. en muslo dcho.

Datos hematológicos: Ht α 44 %, Hb. 15,8 g.%, reticul. 2%, leucocitos 6.400 por m.m.c., fórmula: eos. 1, segm. 60, linf. 29, mon. 10, plaquetas 60.000 por m.m.c.V. de S. 25/53, sideremia 92 mcg.% c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica esta incrementada a base de megacariocitos inmaduros pequeños y no formadores de plaquetas. La serie granulocítica y eritrocítica esta representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/2,5.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 9" t. de Howell 149", t.t.p. 32", consumo de protrombina 24", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 330 mg.% c.c., retracción del coágulo mediana, t. de sangría 2", fragilidad capilar \pm , plaquetas 60.000 por m.m.c.

Caso nº 3

A.M.N. 1-IV-75

	Com.tto	1ºC	2ºC.	3ºC	4ºC	A los 2m.	A los 6m.	Al año
T.Howell	149"	100"	129"	114"	118"	120"	94"	107"
Cons.protromb.	24"	23"	20"	20"	24"	24"	21"	22"
Retracc.coág.	B	B.	B.	B.	N.	B.	B.	B.
T. sangria	2'	1'	2'	1,30"	2'	1'	1'	1'
Frag. capilar	+	+	+	+	+	++	++	++
Plaquetas	50.000	140.000	102.000	125.000	85.000	50.000	70.000	50.000
Leucocitos	6.400	9.200	7.400	6.000	8.000	6.900	6.800	6.700
Hto	44%	41%	36%	42%	37%	39%	38%	42%
Clin.hemorr.	equimos.	-	-	-	-	equimosis sin golpe	-	-
Incidencias		molestias gástricas					cólico nefritico	

CASO nº 4

1-IV-75

A.F.G., 23 años, hembra, peso 56 kg.

Motivo de ingreso: encontrándose bien, hace 24 h., empezó con petequias en extremidades inferiores, y pocas horas después empezó aparecerle equimosis.

Exploración física: petequias y equimosis por extremidades inferiores.

Datos hematológicos: Hto. 45%, Hb. 14 g.%, retículo 0,5%, leucocitos 5.000 por m.m.c., fórmula eos. 2, segment. 46, linf. 44, monoc. 8, plaquetas 20.000 por m.m.c., V. de S. 15/43, sideremia 60 mcg.%c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está ligeramente aumentada y no es formadora de plaquetas. La serie granulocítica y eritrocítica esta bien representada en todos sus estadios madurativos. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 5", t. de Howell 82", t.t.p. 36", consumo de protrombina 22", t. de protrombina 13", tasa de fibrinógeno 120 mg.% c.c., retracción del coágulo nula, t. de sangría 4", fragilidad capilar ++, plaquetas 20.000 por m.m.c.

CASO nº 5

1-V-75

P.B.E., 8 años, hembra, peso 26 kg.

Motivo de consulta: hace 15 días empezó a aparecerle pete -
quias y equimosis en ambas extremidades inferiores. Solo una vez tuvo epis -
taxis y gingivorragias en pequeña cantidad.

Exploración física: tiene 5 bullas hemorrágicas en mucosa bu -
cal. Tres equimosis en pierna derecha y dos en pierna izda. de unos 3 cm.

Datos hematológicos: Hto 45%, Hb. 14,2 g.%, reticul. 3,4%;
leucocitos 7.400 por m.m.c.; fórmula segm. 54; linf. 39; mon. 7; plaque -
tas 15.000 por m.m.c.; V.de S. 113/32; sideremia 51 mcg. % c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 4. Serie megacariocítica
muy aumentada con predominio de megacariocitos inmaduros no formadores
de plaquetas. Serie eritrocítica y granulocítica representada en todos los
estadios madurativos en proporción normal. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 9'20";
t. de Howell 140"; t.t.p. 40": consumo de protrombina 14", t. de protrom -
bina 12", tasa de fibrinógeno 110 mg.% c.c. retracción del coágulo nula ;
t. de sangría 9', fragilidad capilar ++, plaquetas 15.000 por m.m.c.

Caso nº 5

P.B.E. 1-V-75

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	1ª Rec.a los 8 d.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.
T.Howell	140"	140"	107"		98"	128"	135"	130"
Cons.protromb.	14"	15"	15"		18"	23"	23"	15"
Retracc. coág.	N.	M.	M.		N.	M.	M.	N.
T. sangria	9'	2'	1,15"		2,15"	3'	3'	4,45"
Frag. capilar	++	+	-		-	-	+	++
Plaquetas	15.000	10.000	30.000	20.000	80.000	60.000	35.000	20.000
Leucocitos	7.400	19.200	17.800		17.900	13.400	8.400	7.400
Hto.	45%	45%	41%		43%	42%	41%	38%
Clin.hemorr.	petequias equimosis bullas he. epixtasis gingivorr.	-	-	epistaxis petequias equimosis	-	-	-	-
Incidencias			facies cushingoide polifagia					

Caso nº 5

P.B.E.

	2ª Rec.a los 2m.	1ºC.	2ºC.	3ª Rec.a los 10 d.
T. Howell	147"	60"	117"	150"
Cons.protromb.	15"	22"	19"	17"
Retracc.coág.	N.	B.	M.	M.
T. sangria	5'	1'	3'30"	9'
Frag. capilar	+++	-	-	-
Plaquetas	10.000	150.000	60.000	8.000
Leucocitos	7.200	17.400	8.200	7.200
Hto.	40%	40%	43%	39%
Clin.hemorr.	equimosis	-	-	equimosis
Incidencias				

Caso nº 5

P.B.E. Esplenectomia 19-II-76

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes	A los 5 meses
T. Howell			65"	106"
Cons. protromb.			43"	36"
Retracc. coág.			B.	B.
T. sangria			3'	1'30"
Frag. capilar			-	-
Plaquetas	580.000	400.000	380.000	400.000
Leucocitos	19.000	12.000	7.400	7.600
Hto.	37%	39%	42%	40%
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias				

CASO nº 6

7-IV-75

A.G.P., 7 años, varón, peso 27 kg. Procedente de Cádiz.

Motivo de ingreso: hace 15 días, empezó con un cuadro pete -
quial y de equimosis por las extremidades inferiores de una manera espontá -
nea, ligera epistaxis y hematuria.

Exploración física: tiene petequias diseminadas por todo el
cuerpo, junto con algunas equimosis.

Datos hematológicos: Hto 44 %, Hb 15 g.%, reticul. 3,2%, leu -
cocitos 5.500 por m.m.c., fórmula cay. 1, seg. 38, linf. 54, mon. 7, pla -
quetas 5.000 por m.m.c., V. de S. 2/5, sideremia 60 mcg.%c.c.

Mielograma: celularida medular tipo 3. La serie megacariocíti -
ca está aumentada con predominio de formas inmaduras no plaquetógenas. La
serie roja y granulocítica se encuentra en proporción normal y representada
en todos los estadios madurativos. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 6" t. de
Howell 123", t.t.p. 45", consumo de protrombina 15", t. de protrombina 12",
tasa de fibrinógeno 100 mg.%c.c., retracción del coágulo nula, t. de san -
gria 5", fragilidad capilar ++; plaquetas 5.000 por m.m.c.

CASO nº 7

11-V-77

E.S.M., 12 años, hembra, peso 40 kg.

Motivo de ingreso: desde hace 7 días, encontrándose antes bien, empieza a aparecerle petequias y equimosis en extremidades inferiores, que posteriormente se extiende por cuello y brazos, junto con epistaxis escasas pero persistentes y hematuria.

Exploración física: petequias y equimosis diseminadas por extremidades inferiores, superiores y parte antero-superior de torax y cuello.

Datos hematológicos: Hto. 37%, Hb. 12 g.%, retículoc. 2% , leucoc. 9.600 por m.m.c., fórm.eós.6, seg. 66, linf. 28, mon.2., plaquetas 6.000 por m.m.c., V. de S. 5/10, sideremia 70 mcg. %.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está aumentada con predominio de promegacariocitos, no formadores de plaquetas. La serie roja está bien representada en todos sus estadios madurativos. La serie granulocítica está bien representada en todos sus estadios con 4 mielocitos y 5 polinucleares eosinófilos. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 7'10" t. de Howell 172", t.t.p. 43", consumo de protrombina 18", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 150 mg.%c.c., retracción del coágulo nula , t. de sangría 5', fragilidad capilar ++, plaquetas 6.000 por m.m.c.

Caso nº 7
E.S.M. 11-V-75

	Com.tto.	1ºC	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2m.	A los 6m.	Al año
T. Howell	172"	75"	90"	80"	74"	123"	82"	90"
Cons.protromb.	18"	23"	25"	28"	35"	44"	40"	37"
Retracc. coág.	N.	M.	B.	B.	B.	B.	B.	B.
T. Sangria	5'	3'	1'30"	2'15"	1'20"	1,15"	1'	1'
Frag. capilar	++	+	+	-	-	-	-	-
Plaquetas	6.000	30.000	108.000	160.000	230.000	290.000	340.000	280.000
Leucocitos	9.600	22.000	18.600	9.800	7.800	4.500	4.600	6.400
Hto.	37%	39%	41%	44%	41%	43%	40%	43%
Clin.hemorr.	petequias equimosis epistaxis hematuria	-	-	-	-	-	-	-
Incidencias			facies cushing.					

CASO nº 8

16-VI-75

D.C.G. 12 años, hembra, peso 35 kg., procedente de Cádiz.

Motivo de consulta: hace 5 días, le apareció repentinamente petequias abundantes que le llenaban ambas extremidades inferiores, superiores y el tronco. Se acompañó de epistaxis y gingivorragias de poca intensidad.

Exploración física: tiene palidez de piel y mucosas, 3 bullas hemorrágicas en mucosa bucal, petequias distribuidas por todo el cuerpo y equimosis en número y tamaño variable por brazos y piernas.

Datos hematológicos: Hto. 39%, Hb. 13 g.%, reticul. 2,4%, Leucocitos 9.000 por m.m.c., fórmula eos.2, cay.3, segm.65, linf.26, mon.4, plaquetas 7.000 por m.m.c., V.de S. 7/19, sideremia 43 mcg.%c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está aumentada y es formadora de muy escasas plaquetas. La serie eritrocítica está aumentada y representada en todos sus estadios madurativos en proporción normal. La serie granulocítica esta representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/2.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 9', t. de Howell 84", t.t.p. 35", consumo de protrombina 16", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 160 mg.%c.c., retracción del coágulo nula, t. de sangría 5', fragilidad capilar ++++, plaquetas 7.000 por m.m.c.

CASO nº 9

28-VII-75

R.C.Z., 58 años, hembra, peso 50 kg.

Motivo de consulta: desde hace 20 días le aparecen grandes equimosis, sin traumatismo previo.

Exploración física: presenta petequias y equimosis, en diferentes estadios evolutivos y de tamaño variable desde 0,5 a 5 cm. en extremidades inferiores.

Datos hematológicos: Hto. 41%, Hb. 13,8 g.%, reticul. 1,5%, leucocitos 7.800 por m.m.c., fórmula eos, 1, cay. 2, segm. 61, linf. 33, mon. 3, plaquetas 10.000 por m.m.c., V. de S. 21/49, sideremia 100 mcg.% c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 4. Serie megacariocítica representada en proporción normal con predominio de formas inmaduras no formadoras de plaquetas. Serie granulocítica y eritrocítica bien representada en todos sus estadios madurativos. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 8'30", t. de Howell 123", t.t.p. 46", consumo de protrombina 16", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 170 mg.% c.c., retracción del coágulo nula, t. de sangría 4", fragilidad capilar ++, plaquetas 10.000 por m.m.c.

Caso nº 9
R.C.Z. 28-VII-75

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2 m.	A los 6 m.
T. Howell	123"	123"	145"	142"	130"	124"	134"
Cons. protromb.	16"	17"	18"	24"	30"	19"	22"
Retracc.coág.	N.	M.	M.	B.	B.	N.	B.
T. sangria	4'	2,15"	1'	30"	1'	1'	1'
Frag capilar	++	+	-	-	-	+	-
Plaquetas	10.000	70.000	110.000	190.000	270.000	50.000	60.000
Leucocitos	7.800	12.200	11.300	9.200	8.600	8.400	7.300
Hto.	41%	42%	41%	40%	43%	40%	40%
Clin hemorr.	petequias equimosis	-	-	-	-	-	-
Incidencias			facies cushing.				

Caso nº 9

R.C.Z.

	1ª Rec. a los 3 m.	1º C.	2º C.	3º C.	4º C.	A los 2 m.	A los 6 m.
T. Howell	112"	145"	102"	117"	103"	125"	110"
Cons. protromb.	18"	20"	26"	25"	26"	30"	28"
Retracc. coág.	B.	B.	B.	B.	B.	B.	B.
T. sangria	5'	3'	1'	4'	3'	1,10"	2'
Frag. capilar	+++	-	-	-	+	++	+
Plaquetas	20.000	73.000	40.000	75.000	140.000	120.000	110.000
Leucocitos	6.000	6.400	8.200	5.000	6.000	5.100	5.800
Hto.	41%	39%	42%	38%	39%	40%	41%
Clin. hemorr.	equimosis	-	-	-	-	-	-
Incidencias							

CASO nº 10

24-VIII-75

C.F.G., 14 años, hembra, peso 43 kg. Procedente de Córdoba

Motivo de ingreso: desde hace 17 días, tiene metrorragia intensa, gingivorragias, y le han aparecido equimosis por todo el cuerpo. Desde hace 7 años le salen petequias y equimosis de una manera espontánea. Viene diagnosticada de trombopenia. Le han puesto transfusiones de sangre.

Exploración física: marcada palidez de piel y mucosas, equimosis y petequias diseminadas por extremidades inferiores.

Datos hematológicos: Hto. 24%, Hb. 8g.%, reticul. 6%, leucocitos 9.000 por m.m.c., fórmula cay. 1, segm. 81, linf. 12, mon.6, plaquetas 3.000 por m.m.c., V. de S. 8/18, sideremia 46 mcg. % c.c.

Mielograma: celularida medular tipo 4. Serie megacariocítica aumentada con predominio de promegacariocitos, no formadores de plaquetas. Serie eritrocítica aumentada, y representada en todos los estadios madurativos, serie granulocítica normal. Relación E/M=1/1.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 7,40" t. de Howell 70", t.t.p. 30", consumo de protrombina 17", t. de protrombina 13", fibrinógeno 90 mg.% c.c., retracción del coágulo nula, t. de sangría superior a 10", fragilidad capilar +++ , plaquetas 3.000 por m.m.c.

Caso nº 10
C.F.D. 24-VIII-75

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2m.	1º Rec.a los 4 m.	1º C
T.Howell	70"	65"				110"	98"	114"
Cons. protromb.	17"	16"				25"	18"	18"
Retracc. coág.	N.	N.				M.	N.	N.
T. sangria	+ 10'	1'				1'	4'	5'30"
Frag. capilar	+++	+				+	+++	++
Plaquetas	3.000	10.000	20.000	15.000	20.000	20.000	6.000	30.000
Leucocitos	9.000	11.000	20.000	12.400	11.000	7.500	7.000	8.300
Hto.	24%	33%	24%	32%	33%	36%	39%	40%
Clin hemorr.	metrorr. intensa gingivorr. equimosis	metrorr.	metrorr.	-	-	-	menorr. equimosis	-
Incidencias		Consulta a ginecol. Facies cushing.	Legrado	Inf. A.P. aborto				estrias violaceas por mamas

Caso nº 10

C.F.D. Esplenectomia 20-V-76

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes	A los 5 meses
T. Hovell		60"	73"	76"
Cons. protromb.		28"	40"	38"
Retracc. coág.		B.	B.	B.
T. sangria		1'	1'30"	1'
Frag. capilar		-	-	-
Plaquetas	450.000	400.000	350.000	294.000
Leucocitos	21.200	15.500	7.000	10.600
Hto.	36%	37%	38%	37%
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias				

CASO nº 11

8-IX-75

J.A.H., 74 años, hembra, peso 65 kg.

Motivo de consulta: desde hace 3 años le salen equimosis por brazos y piernas, desapareciendo con la toma de protectores vasculares. Hace 3 meses le aparecen nuevas equimosis, más amplias y extendidas que en ocasiones anteriores y no desaparecen con protectores vasculares. A veces gingivorragias.

Exploración física: tiene múltiples y extensas equimosis en ambos brazos abdomen, y extremidades inferiores en número total de unas 30, y de tamaño que oscila entre 1 a 6 cm. En mucosa bucal tiene 3 bullas hemorrágicas.

Datos analíticos hematológicos: Hto 40%, Hb. 13,2g.%, reticul. 0,8%, leucocitos 7.000 por m.m.c., fórmula eos.1, segm.70, linf.25, mon.4 plaquetas 4.000 por m.m.c., V. de S. 30/50, sideremia 46 mcg.%.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica ligeramente aumentada, con predominio de formas inmaduras, no formadoras de plaquetas. La serie granulocítica y eritrocítica está representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/2,5.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 10'30" t. de Howell 105", t.t.p. 34", consumo de protrombina 16", fibrinógeno 170 mg.%. retracción del coágulo nula, 5. de hemorragia 6' fragilidad capilar ++++, plaquetas 4.000 por m.m.c.

Caso nº 11

J.A.H. 8-IX -75

	Com.tto.	1°C.	2°C.	4°C.
T. Howell	105"	191"	120"	85"
Cons.protromb.	16'	16"	16"	20"
Retracc. coág.	N.	N.	B.	B.
T. sangria	6'	1'	1'	30"
Frag. capilar	+++	-	-	-
Plaquetas	4.000	15.000	90.000	80.000
Leucocitos	7.000	9.600	11.000	10.500
Hto.	40%	36%	38%	40%
Clin hemorr.	equimosis gingivorr. bullas he.	equimosis		
Incidencias				

Caso nº 11

J.A.H.

	1ª Rec. al mes	1º C.	2º C.	2ª Rec. a los 8 d.
T. Howell	135"	137"	123"	140"
Cons. protromb.	18"	14"	20"	15"
Retracc. coág.	N.	M.	N.	N.
T. sangria	4'	1'30"	2'30"	1'
Frag. capilar	± ±	-	±	± ±
Plaquetas	10.000	10.000	5.000	5.000
Leucocitos	7.200	16.600	10.100	8.300
Hto.	38%	42%	37%	37%
Clin. hemorr.	equimosis petequias	-	-	equimosis petequias
Incidencias				No quiere somet. a esplenect. Se susp. cortic. se da azatioprina El 11-X-76, fractura cabeza fémur

Caso nº 11

J.A.H. Esplenectomia 26-X-76

A las 24 h. A los 7 días Al mes A los 5 meses

T. Howell		70"	102"	70"
Cons. protromb.		32"	37"	36"
Retracc. coág.		B.	B.	B.
T. sangria		45"	1"	1"
Frag. capilar		-	-	-
Plaquetas	300.000	300.000	350.000	400.000
Leucocitos	33.600	14.500	8.600	8.400
Hto.	36%	37%	39%	39%
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias			se reinterv. de fract., felizmente	

CASO nº 12

5-XI-75

M.M.R., 8 años, varón, peso 20 kg.

Motivo de consulta: hace 9 días de una manera espontánea, empezó a aparecerle equimosis por las extremidades inferiores y superiores. Un día antes de consultar tuvo una epistaxis intensa que necesitó taponamiento, rectorragia en pequeña cantidad.

Exploración: palidez de piel y mucosas. Tiene 2 equimosis en brazo derecho, 4 en pierna izquierda, 5 en pierna derecha, del tamaño de 1 a 4 cm. Numerosas petequias en piernas y brazos.

Datos hematológicos: Hto. 40 %, Hb. 13 g.%, reticul. 0,5, leucocitos 8.200 por m.m.c., fórmula eos, 2, cay, 1, segment. 54, linf. 40, mon. 3 plaquetas 15.000 por m.m.c., V. de S. 6/16, sideremia 65 gammas % c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica muy aumentada, a base de megacariocitos inmaduros no formadores de plaquetas. Serie eritrocítica aumentada y representada en todos los estadios. Serie granulocítica representada en todos los estadios madurativos en proporción normal. Relación E/M=1/2,5.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 10'15"
t. de Howell 179", t.t.p. 42", consumo de protrombina 15", t. de protrom-
bina 12", tasa de fibrinógeno 140 mg.%, retracción del coágulo nula, t. de
sangría 8', fragilidad capilar + +, plaquetas 15.000 por m.m.c.

Caso nº 12

M.M.R. 5-XI-75

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2m.	A los 6 m.
T. Howell	179"	75"	65"	131"	78"	80"	100"
Cons.protromb.	15"	15"	23"	22"	28"	28"	34"
Retracc. coág.	N.	M.	B.	B.	B.	B.	B.
T. sangria	8'	4'15"	1'45"	1'	1'	1'	1'30"
Frag. capilar	++	+	-	-	-	-	-
Plaquetas	15.000	5.000	50.000	250.000	220.000	250.000	268.000
Leucocitos	8.200	18.000	17.200	12.600	11.400	7.500	7.900
Hto.	40%	41%	39%	42%	40%	38%	39%
Clin.hemorr.	equimosis epistaxis rectorr.	-	-	-	-	-	-
Incidencias			polifagia				

CASO nº 13

9-I-76

E.V.C., 57 años, hembra, peso, 50 kg.

Motivo de ingreso: procedente de Badajoz, nos la envían al servicio con el diagnóstico de T.B.C. pulmonar hace 4 años, esclerosis múltiple, bocio hipotiroideo y púrpura trombocitopénica. Le salen equimosis desde hace 4 meses. Actualmente sin tratamiento alguno.

Exploración física: presenta algunas equimosis distribuidas por miembros inferiores.

Datos hematológicos: Hto 38%, Hb. 12,8 g.%, reticul. 1,8% leucocitos 6.400 por m.m.c., fórmula eos, 1, segm. 59, linf. 25, mon. 5 plaquetas 5.000 por m.m.c., v. de s. 7/18, sideremia 43 mcg.%c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está aumentada con predominio de formas inmaduras no plaquetógenas. La serie eritrocítica y granulocítica esta representada en todos sus estadios madurativos en proporción normal. Relación E/M=1/2,5.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 8' t. de Howell 160", t.t.p. 39", consumo de protrombina 18", t. de protrombina 12", fibrinógeno 360 mg.%c.c. retracción del coágulo nula, t. de sangría más de 10', fragilidad capilar + + + + plaquetas 5.000 por m.m.c.

Caso nº 13

E.V.C. 9-I-76

	Com.tto	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2 m.	A los 6m.
T. Howell	160"	140"	110"		185"	140'	106"
Cons.protromb.	18"	15"	24"		18"	25"	26"
Retracc. coág.	N.	N.	B.		B.	B.	B.
T. sangria	+10'	4'	2'		1'	3'	2'35"
Frag. capilar	++++	++	-		+	-	-
Plaquetas	5.000	30.000	120.000		70.000	116.000	165.000
Leucocitos	6.400	7.400	7.500		6.400	8.200	5.400
Hto.	38%	39%	37%		40%	39%	41%
Clin.hemorr.	equimosis	-	-		-	-	-
Incidencias							

CASO nº 14

1-III-76

A.N.P., 13 años, hembra, peso 68 kg.

Motivo de consulta: desde hace 5 años, le salen equimosis con facilidad. Hace tres meses le quitaron las amígdalas y sangró mucho. No le pusieron sangre. Desde hace una semana le aparecen amplias equimosis y petequias por extremidades inferiores.

Exploración física: tiene petequias, en cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores. Tiene una equimosis de 3 cm. en brazo derecho, otra de 7 cm. en muslo derecho, dos de un mismo tamaño a nivel de parte interna de rodilla izda.

Datos hematológicos: Hto. 38%, Hb. 12 g.%, reticul. 0,8% , leucocitos 9.000 por m.m.c., fórmula eos, 1, cay 1, segm. 75, linf. 20 , mon. 3, plaquetas 9.000 por m.m.c., V. de S. 10/25, sideremia 57 mcg.%.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica aumentada sobre todo de megacariocitos inmaduros no formadores de plaquetas. Serie eritrocítica aumentada y representada en todos sus estadios, existen microeritroblastos. Serie granulocítica representada en todos sus estadios madurativos en proporción normal. Relación E/M=1/1,2.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 14',
t. de Howell 131", t.t.p. 39", consumo de protrombina 22", t. de protrombina
12", tasa de fibrinógeno 220 mg.‰, retracción del coágulo nula, tiem
po de sangria 5', fragilidad capilar + + + + plaquetas 9.000 por m.m.c.

Caso nº 14

A.N.P. 1-III-76

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	1ª rec. a los 2 m.
T. Howell	131"	122"	78"	119"	126"	144"
Cons. protomb.	22"	20"	19"	16"	15"	13"
Retracc. coág.	N.	N.	N.	M.	N.	N.
T. sangria	5'	6'40"	1'50"	1'30"	1'	+ 10'
Frag. capilar	++++	+	+	++	+++	++++
Plaquetas	9.000	12.000	10.000	20.000	10.000	5.000
Leucocitos	9.000	10.400	17.600	12.500	14.800	5.700
Hto.	38%	39%	40%	43%	42%	38%
Clin. hemorr.	equimosis petequias	-	-	-	-	epitaxis equimosis petequias
Incidencias				facies cushing. molest. gástric.	estrias violáceas en abdom. y pechos.	

Caso nº 14

A.N.P. Esplenectomia 16-VII-76

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes	A los 5 meses
T. Howell			184"	80"
Cons. protromb.			17"	37"
Retracc. coág.			M.	B.
T. Sangria			8'	2'
Frag. capilar			++	-
Plaquetas	50.000	64.000	23.000	115.000
Leucocitos	29.500	17.000	6.600	7.800
Hto.	31%	35%	41%	43%
Clin.hemorr.	-	-	-	-
Incidencias				

CASO nº 15

15-IV-76

J.S.P., 8 años, varón, peso 22 kg.

Motivo de ingreso: hace 10 horas empezaron a aparecerle bruscamente petequias en extremidades inferiores y bullas hemorrágicas en mucosa bucal.

Exploración física: abundantes equimosis y petequias diseminadas por tronco y extremidades superiores e inferiores, 4 bullas hemorrágicas en mucosa bucal.

Datos hematológicos: Hto. 44%, Hb. 14,4 g.%, reticul. 1%, leucocitos 5.400 por m.m.c., fórmula cay. 2, segm. 69, linf. 28, mon. 1, plaquetas 8.000 por m.m.c., V. de S. 3/5, sideremia 80 mcg.% c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica aumentada con predominio de formas inmaduras, no formadoras de plaquetas. Serie granulocítica y eritrocítica normales. Relación E/M=1/2.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 7'40" t. de Howell 209", t.t.p. 45", consumo de protrombina 26", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 370 mg.%, retracción del coágulo nula, t. de sangría 4'15", fragilidad capilar +, plaquetas 8.000 por m.m.c.

Caso nº 15
J.S.P. 15-IV-76

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2 m.	A los 6 m.
T. Howell	209"		130"		74"	102"	108"
Cons. protromb.	26"		27"		30"	30"	36"
Retracc. coág.	N.		B.		B.	B.	B.
T. sangria	4'15"		1'30"		1'	1'	1'
Frag. capilar	+		+		-	-	-
Plaquetas	8.000	43.000	250.000		250.000	330.000	300.000
Leucocitos	5.400	11.200	10.400		6.000	4.700	4.600
Hto.	43%	40%	42%		42%	41%	42%
Clin. hemorr.	equimosis petequias	-	-		-	-	-
Incidencias			polifagia				

CASO nº 16

5-V-76

L.R.P., 33 años, hembra, peso 62 kg.

Motivo de consulta: desde hace 15 días tiene gingivorragias y epixtasis no muy intensas, le salen equimosis, por las piernas y brazos sin golpe alguno.

Exploración física: tiene una equimosis de 3 cm. en brazo izdo. 9 equimosis en pierna dcha. de 3 a 7 cm. y 6 en pierna de 3 a 7 cm.

Datos hematológicos: Hto. 40%, Hb. 13,5 g.%, reticul. 2,1% leucocitos 5.400 por m.m.c. fórmula eos. 3, segm. 38, linf. 54, mon. 5, plaquetas 20.000 por m.m.c., V. de S. 10/28, sideremia 71 mcg.%.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está aumentada con predominio de formas inmaduras y no formadoras de plaquetas. La serie eritrocítica y granulocítica es normal. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 9" t. de Howell 100", t.t.p. 40", consumo de protrombina 24", fibrinógeno 160 mg.% retracción del coágulo nula, t. de sangría 4" fragilidad capilar +++u, plaquetas 20.000 por m.m.c.

Caso nº 16

L.R.P. 5-V-76

	Com.tto.	1ºC.	2ºC	3ºC.	4ºC.	A los 2 m.	A los 6 m.
T. Howell	100"	90"			78"	112"	97"
Cons.protromb.	24"	26"			25"	26"	30"
Retracc. coág.	N.	B.			B.	B.	B.
T. sangria	4'	2'			1'	1'30"	3'
Frag. capilar	+++	+			+	+	-
Plaquetas	20.000	110.000			120.000	170.000	250.000
Leucocitos	5.400	5.600			5.500	5.900	6.100
Hto.	40%	42%			39%	38%	39%
Clin.hemorr.	equimosis	-			-	-	-
Incidencias		molestias gástricas de susp. corticoid.					

CASO nº 17

3-VI-76

A.V.P., 11 años, hembra, peso 38 kg.

Motivo de consulta: desde hace 4 meses le salen equimosis por las piernas y brazos sin golpe previo.

Exploración física: presenta 3 equimosis en pierna izda. y otras 3 en pierna derecha, de un tamaño de 3 a 4 cm.

Datos hematológicos: Hto. 40%, Hb. 12,8 g.%, reticul. 1%, leucocitos 5.000 por m.m.c., fórmula eos. 1, segm. 65, linf. 30, mon. 4, plaquetas 35.000 por m.m.c., sideremia 120 mcg.%, V. de S. 2/5.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica esta aumentada a expensas de megacariocitos inmaduros no formadores de plaquetas. La serie eritrocítica y granulocítica está representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/2.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 8'30" t. de Howell 82", t.t.p. 41", consumo de protrombina 23", t. de protrombina 13", tasa de fibrinógeno 100 mg.%, retracción del coágulo nula, fragilidad capilar ++, t. de hemorragia 3', plaquetas 35.000 por m.m.c.

Caso nº 17

A.V.P.

	2ª Rec a los 12 d.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	2ª Rec. al mes
T. Howell	165"	125"	190"	112"	110"	
Cons. protromb.	17"	19"	19"	22"	20"	
Retracc. coág.	N.	N.	N.	M.	N.	
T. sangria	± 10'	4'	6'	1'	5'	
Frag. capilar	++++	-	+	++	++	
Plaquetas	15.000	50.000	10.000	25.000	8.000	4.000
Leucocitos	4.800	8.300	5.200	8.200	6.400	4.800
Hto.	38%	41%	38%	39%	41%	40%
Clin. hemorr.	equimosis	-	-	-	-	equimosis petequias
Incidencias						

Caso nº 17

A.V.P. Esplenectomia 1-IV-77

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes
T. Howell			80"
Cons. protromb.			40"
Retracc. coág.			B.
T. sangria			2*15"
Frag. capilar			-
Plaquetas	200.000	250.000	210.000
Leucocitos	10.800	16.600	7.800
Hto.	42%	40%	43%
Clin. hemorr.	-	-	-
Incidencias			

CASO nº 18

22-VI-76

E.T.G., 50 años, varón, peso 72 kg.

Motivo de ingreso: desde hace 24 horas le salen petequias, y equimosis especialmente por el tronco. Estaba en tratamiento con nitrofurantoina y clorhidrato de flavoxate por una infección urinaria.

Exploración física: tiene numerosas equimosis distribuidas por el tronco, no las tiene en extremidades superiores y solo algunas en extremidades inferiores, en la exploración pulmonar se auscultan roncus y sibilancias distribuidos por ambos hemitorax.

Datos hematológicos: Hto. 46%, Hb. 15,5 g.%, reticul. 1%, leucocitos 11.900 por m.m.c., fórmula cay. 2, segm. 74, linf. 20, mon. 3, plaquetas 4.000 por m.m.c., V. de S. 43/67, sideremia 120 mcg.‰c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. La serie megacariocítica está muy aumentada a expensas de megacariocitos inmaduros no formadores de plaquetas, el resto de las series son normales. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 7'40"

t. de Howell 209", t.t.p. 45", consumo de protrombina 26", t. de pro -
trombina 12", fibrinógeno 370 mg.%, retracción del coágulo nula, t. de
hemorragia 3^l, fragilidad capilar negativa, plaquetas 4.000 por m.m.c.

Caso nº 18

E.T.G. 22-VI-76

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2 m.	A los 6m.
T. Howell	209"		90"	105"	125"	90"	125"
Cons.protromb.	26"		45"	40"	55"	48"	55"
Retracc. coág.	N.		B.	B.	B.	B.	B.
T. sangria	3'		1'10"	2'	1'	1'45"	1'
Frag. capilar	-		-	-	-	-	-
Plaquetas	4.000	200.000	282.000	260.000	250.000	300.000	300.000
Leucocitos	11.900	27.200	15.300	11.000	7.000	9.000	7.000
Hto.	45%	42%	43%	40%	43%	45%	46%
Clin.hemorr.	equimosis	-	-	-	-	-	-
Incidencias	-	-	facies cushing.	-	-	-	-

CASO nº 19

30-IX-76

A.C.A., 33 años, hembra, peso 63 kg.

Motivo de consulta: desde hace 10 días le aparecen equimosis por extremidades de una manera espontánea.

Exploración física: tiene una equimosis en la cara posterior del muslo izquierdo, dos en rodilla derecha y otras dos en brazo derecho.

Datos hematológicos: Hto. 45%, Hb. 14 g.%, reticul. 2,8%, leucocitos 7.100 por m.m.c., fórmula eos, 1, segm. 58, linf. 30, mon. 1, plaquetas 70.000 por m.m.c., V. de S. 7/14, sideremia 143 mcg.% c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica aumentada, inmadura y no formadora de plaquetas. Serie eritrocítica y granulocítica normal. Relación E/M=1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 8'20" t. de Howell 115", t.t.p. 45", consumo de protrombina 20", fibrinógeno 120 mg.%, retracción del coágulo mediana, t. de sangría 2'30", fragilidad capilar negativa, plaquetas 70.000 por m.m.c.

Caso nº 19
A.C.A. 30-IX-76

	Com.tto.	1ºC.	2ºC.	3ºC.	4ºC.	A los 2m.	A los 6m.
T. Howell	115"	72"	86"		100"	120"	103"
Cons.protromb.	20"	30"	24"		27"	26"	25"
Retracc. coág.	M.	B.	B.		B.	M.	B.
T. sangria	2'30"	1'45"	1'		1'45"	1'	1'
Frag. capilar	±	-	-		-	-	±
Plaquetas	70.000	245.000	70.000	90.000	80.000	80.000	70.000
Leucocitos	7.100	13.200	17.600	13.400	8.600	6.500	5.000
Hto.	44%	42%	40%	41%	41%	43%	41%
Clin. hemorr.	equimosis	-	-	-	-	-	-
Incidencias	-	-	polifagia	facies cushing.	-	-	-

CASO nº 20

30-XI-76

C.B.E., 31 año, hembra, peso 58 kg.

Motivo de consulta: los ginecólogos nos la remiten, por tener metrorragias desde hace 5 días, gingivorragias, equimosis y petequias por todo el cuerpo.

Exploración física: tiene palidez de piel y mucosas, 4 equimosis en pierna derecha, y otras 4 en la izquierda., 3 equimosis en brazo derecho y hematomas en ambas regiones glúteas por inyecciones intramusculares. Tiene una tumoración abdominal a nivel de hipogastria del tamaño de un puño, no dolorosa y blanda.

Datos analíticos: Hto 30%, Hb. 9g.%, reticulocitos 6%, leucocitos 8.200 por m.m.c., fórmula eos. 1, segm. 86, linf. 13, plaquetas 10.000 por m.m.c., V. de S. 26/50, sideremia 21 mcg.% c.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 4. Serie megacariocítica aumentada con predominio de formas inmaduras no formadoras de plaquetas. Serie eritrocitaria aumentada con micronormoblastos y representada en todos sus estadios en proporción normal, serie granulocítica representada en todos sus estadios en proporción normal. Relación E/M=1/0,8.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 7'30"
t. de Howell 120", t.t.p. 38", consumo de protrombina 15"; t. de protromb
bina 12", tasa de fibrinógeno 140 mg.%, retracción del coágulo nula, t. de
sangría 6', fragilidad capilar $\pm \pm$, plaquetas 10.000 por m.m.c.

Caso nº 20

C.B.E. 30-IX-76

	Com.tto.	1ºC.	1ª Rec. a los 10 d.
T. Howell	120"	100"	
Cons.protromb.	15"	17"	
Retracc. coág.	N.	N.	
T. sangria	6'	1'	
Frag. capilar	++	+	
Plaquetas	1.000	16.000	10.000
Leucocitos	8.200	24.000	19.500
Hto.	30%	32%	25%
Clin.hemorr.	gingivorr. equimosis metrorr.	-	menorrag.
Incidencias	tumorac. abdom.	facies cushing.	palidez fiebre tumorac. abdom.mayor

Caso nº 20

C.B.E. Esplenectomia 18-I-77

	A las 24 h.	A los 7 días	Al mes	A los 3 meses
T. Howell		64"	103"	150"
Cons. protromb.		35"	15"	17"
Retracc. coág.		B.	M.	N.
T. sangria		1'	2'	5'
Frag. capilar		-	-	-
Plaquetas	120.000	200.000	50.000	16.000
Leucocitos	13.900	20.100	16.000	12.000
Hto.	25%	38%	40%	43%
Clin. hemorr.	-	-	-	-
Incidencias	tenía dos quistes de ovario se extirparon	-	-	-

CASO nº 21

24-II-1975

L.R.G., 34 años, hembra, peso 69 kg.

Motivo de consulta: nos la envia el Servicio de Obstetricia para su estudio, porque de 4 hijos sanos, los dos últimos nacieron con púrpura, que desapareció a las dos semanas de vida. Actualmente no presenta diátesis hemorrágica, aunque a los 7 años tuvo equimosis que le desaparecieron al cabo de un año. Está embarazada de 6 meses.

Datos hematológicos: Hto. 35%, Hb. 12,5 g.%, reticul. 0,7%, leucocitos 9.200 por m.m.c., fórmula eósin. 3, cay. 2, segment. 76, linf. 18, mon. 1. Plaquetas 30.000 por m.m.c.

Mielograma: celularidad medular tipo 3. Serie megacariocítica aumentada a expensas de megacariocitos inmaduros, no formadores de plaquetas. La serie granulocítica y eritrocítica está representada en todos sus estadios en proporción normal Relación E/M-1/3.

Estudio de hemostasia y coagulación: t. de coagulación 9'30" t. de Howell 145", t.t.p. 40", consumo de protrombina 15", t. de protrombina 12", tasa de fibrinógeno 300 mg.%, retracción de coágulo nula, t. de sangría 2'30", Fragilidad capilar +, plaquetas 30.000 por m.m.c.

Caso nº 21

L.R.G. 12-II-75

	Com. tto. 7-V-75	1º C.	2º C. 26-V-75
T. Howell	134"		
Cons. protromb.	20"		
Retracc. coág.	N.		
T. sangria	2'30"		
Frag. capilar	-		
Plaquetas	30.000	100.000	230.000
Leucocitos	7.200	12.500	13.200
Hto.	35%	37%	36%
Clin. hemorr.	-	-	-
Incidencias	-	-	Da a luz un varón con Hto. 61%, plaq. 100.000/m.m.c. y sin púrpura

RESULTADOS

Que nosotros conozcamos, este trabajo es el primero que reúne un grupo de pacientes diagnosticados de P.T.I., mayores de 7 años, que son tratados con el mismo corticoide, a la misma dosis y durante el mismo tiempo.

El diagnóstico de P.T.I. se hizo por la anamnesis, exploración física y datos analíticos. En la anamnesis, ninguno tenía antecedentes familiares de diátesis hemorrágica, ni de haber recibido transfusión de sangre o sus derivados a excepción de los casos números 2 y 10, ni de haber padecido enfermedades hepáticas. Ninguno había tomado drogas productoras de trombocitopenia ni había sufrido infecciones recientes antes de que nos consultasen por primera vez. No tenían astenia ni anorexia intensa, ni fiebre, ni habían perdido peso. La exploración física, a excepción de los signos hemorrágicos sobre

la piel, presente en todos los casos menos en el 21, y la palidez que presentaban los casos 2, 10, 12 y 20, fue normal; no tenían adenomegalias, ni hepato-esplenomegalia, la exploración cardio-pulmonar fue normal, menos en el caso 18, que es asmático.

El caso número 13, tenía además de la plaquetopenia, bocio hipotiroideo y esclerosis múltiple. El caso 21 estaba embarazada de 6 meses.

De los pacientes diagnosticados de P.T.I. los análisis de glucemia, uremia, proteína C reactiva, título de ASLO, prueba de Waaler-Rose, bilirrubina total, directa, T.G.O., T.G.P., fosfatasa alcalina sérica, albuminuria, sedimento urinario, proteinograma y anticuerpos antinucleares eran normales. A excepción de los casos 10 y 20 que tenían proteínas totales de 5,8 y 5 g.% respectivamente y del caso número 3 que tenía una gammaglobulina de 1,8 g.%.

No se introdujeron como casos de P.T.I. a 3 pacientes que tuvieron infecciones víricas recientes, concretamente rubeola y parotiditis, y otros 3 pacientes que estaban tomando drogas que han demostrado producir trombopenia, la rifampicina y el acetilsalicílico. Estos pacientes que mostraban una clínica hemorrágica rica, consistente en petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragias,

les suspendimos toda medicación y los tratamos, a excepción de uno por padecer úlcera, con fluprednisolona 0,8 mg./kg. de peso. Todos, incluso el que no recibió corticoides hicieron una buena respuesta, a las 24-72 horas, con desaparición de la clínica y ascenso de la cifra de plaquetas. En la médula de uno de estos pacientes los megacariocitos eran maduros granulados y no formadores de plaquetas.

De los 21 casos diagnosticados de P.T.I., hay 17 hembras y 4 varones. Menores de 15 años hay diez de los cuales 6 hicieron remisión total; entre 15 y 30 años hay dos de los cuales uno hizo remisión total, mayores de 30 años nueve, de los cuales 4 hicieron remisión total.

Parece pues, que con respecto al sexo hay un predominio elevado de las mujeres sobre los hombres y con respecto a la edad, predominan los menores de 15 años que responden mejor a los corticoides que las personas de mayor edad.

Presentaron equimosis 19, petequias 12, epistaxis 7, gingivorragias 7, bullas hemorrágicas en mucosa bucal 4, menorragias 3, hematomas 2, hematuria 2, rectorragias 1, ninguna clínica hemorrágica 1.

Antes de consultarnos, tenían clínica hemorrágica

desde hacia 20 días o menos 12 pacientes, de los cuales tras el ciclo con fluprednisolona, hicieron remisión total 9, y no la hicieron 3. Padecían hemorragia desde hacia más de 20 días, los otros 8 pacientes de los cuales hicieron remisión total uno. Parece ser que los casos agudos, responden mejor, aunque no siempre, a los corticoides, que los casos crónicos.

Fueron vistos ambulatoriamente desde el principio 15 pacientes. Los demás ingresaron, 3 por presentar el cuadro purpúrico desde hacia menos de 24 horas, 1 por presentar hemorragia aguda y 2 por no ser de la provincia de Sevilla.

Presentaron anemia con una hemoglobina por debajo de los 10 mg.%, los casos números 2, 10, 20, que clínicamente tenían meno-metrorragias. En los frotis de sangre periférica de estos casos se observó a los hematies hipocromos y la cifra de reticulocitos estaba por encima de 40 por mil hematies.

El número de leucocitos y la fórmula leucocitaria fue normal en todos, no hubo en ninguna algo que nos llamase la atención, a excepción del caso 7, que presentó 576 eosinófilos por m.m.c. (normal hasta 400).

Todos los pacientes con menos de 35.000 plaquetas,

tenían más de un 50 % de megatrombocitos.

Los casos nº 3, 9, 15, 17, 18 y 19, en total seis de los veintiuno, tenían una sideremia por encima de los 70 mcg. c.c. Todos los demás tenían sideropenia.

Solo el caso 18, que estaba tratándose de una infección urinaria, que nosotros no evidenciamos, tenía una V. de S.G. superior a los 30 m.m. en la primera hora, concretamente 43/67. A los tres meses de haberle suspendido los corticoides y permaneciendo en remisión total, fue intervenido felizmente de un riñón poliquistico.

En ningún paciente se encontró células L.E. y los anticuerpos antinucleares fueron negativos.

Con respecto a las pruebas de hemostasia y coagulación cuando diagnosticamos al paciente observamos que en la P.T.I. el tiempo de coagulación, de tromboplastina parcial y la tasa de fibrinógeno no están alterados, y sí lo están a veces el tiempo de recalcificación plasmática o de Howell que está largo, y de una manera constante el consumo de protrombina, disminuido, la retracción del coágulo, nula, el tiempo de sangría, alargado, la fragilidad capilar aumentada, y por supuesto el número de plaquetas por m.m.c. descendido.

En 13 casos la cifra de plaquetas estaba entre 3000 y 10.000 por m.m.c. En estos casos el consumo de protrombina oscilaba entre 15" y 26", la retracción del coágulo fue nula en todos, el tiempo de sangría varió desde 3' a más de 10' y la fragilidad capilar desde negativa a ++++ y la clínica hemorrágica desde equimosis exclusivamente, hasta petequias, equimosis, gingivorragias, metrorragias y hematomas conjuntamente.

En 6 casos la cifra de plaquetas osciló entre 15.000 y 35.000 por m.m.c. y los resultados fueron similares a los anteriores, a excepción del caso 21 que no presentaba ninguna clínica hemorrágica. Esto nos indica que por debajo de 35.000 plaquetas por m.m.c., no existe una relación directa entre el número de plaquetas, los datos analíticos alterados y la clínica hemorrágica.

En 2 casos tenían 50.000 o más plaquetas por m.m.c. En estos casos el consumo de protrombina oscilaba entre 20" y 24", la retracción del coágulo fue mediana, el tiempo de sangría de 2', la fragilidad capilar negativa y positiva con una + y la clínica hemorrágica sólo de equimosis. Esto parece indicarnos que cuando la cifra de plaquetas es superior a 50.000, las pruebas de hemostasia y coagulación tienden a normalizarse y la clínica hemorrágica no es rica.

Con respecto al estudio de la médula ósea, todos tenían una celularidad medular tipo 3 o 4. La serie megacariocítica estaba incrementada y desviada hacia la izquierda, la serie granulocítica y eritrocítica representada en todos sus estadios en proporción normal y la relación E/M entre 1/2-3, a excepción de los casos 2, 10, 14, y 20 que tenían la serie roja incrementada, disminuyendo la relación E/M. En estos casos, no se observaron depósitos de hierro y la cifra de sideroblastos inferior al 5 %. En el caso 7 existía una eosinofilia medular.

Los megacariocíticos vistos por el microscopio electrónico en los aspirados medulares de los casos 1 y 17, eran de tipo I.

La técnica que utilizamos para detectar anticuerpos antiplaquetarios, no nos ayudó a diagnosticar la P.T.I. porque las curvas de agregación con los sueros sospechosos de llevar anticuerpos fueron similares a los controles.

Observando la situación de los pacientes y su analítica en el segundo control, tras haber sido sometidos al tratamiento con fluprednisolona durante 20 días, a la dosis de 0,8 mg./kg. de peso durante diez días y otros diez a la dosis de 0,4 mg./kg. de peso, nos encontramos que:

- 11 pacientes tienen más de 100.000 plaquetas con un consumo de protrombina que va desde 20" a 45", retracción del coágulo buena, tiempo de sangría inferior a 3', fragilidad capilar negativa o positiva con una \pm y no tienen clínica hemorrágica.

- 4 pacientes tienen más de 50.000 plaquetas con unos resultados analíticos similares a los anteriores.

- 6 pacientes tienen menos de 30.000 plaquetas, con un consumo de protrombina que varía entre 15" y 28", la retracción del coágulo seguía siendo nula, el tiempo de sangría estaba por debajo de 5' y la fragilidad capilar se hizo negativa o positiva con \pm , desapareciendo la clínica hemorrágica a excepción de los casos 10 y 20 que siguieron con metrorragia.

Esto parece indicar que los corticoides, mientras se están tomando, ejercen en el 50 % de los casos de esta serie, un efecto que parece aumentar la producción plaquetaria y disminuir su destrucción.

En el resto de los casos, aunque no sube la cifra de plaquetas, corrige el tiempo de sangría y la fragilidad capilar umentada, impidiendo el desarrollo de una clínica hemorrágica.

Menos los casos 3, 8, 13, 16 y 17, todos los demás

presentaban una leucocitosis de 10.400 a 24.000 leucocitos por m.m.c. con tendencia a la neutrofilia.

Si seguimos la misma observación, en el cuarto con trol nos encontramos que hicieron:

- remisión total y la mantienen al suspender los cor ticoides, 8 casos, los números 4, 6, 7, 8, 12, 15, 16 y 18.

- remisión total y recaen una vez suspendidos los corticoides dos, el caso nº 9 que recayó a los 11 meses y el 17 que re cayó a los dos meses.

- remisión parcial y la mantienen al suspender los corticoides, tres casos números 3, 13 y 19 con 85.000, 70.000 y 80.000 plaquetas por m.m.c. El caso 13, posteriormente, sin trata - miento pasó a remisión total.

- remisión parcial y recaen una vez suspendidos los corticoides cuatro casos, nº 1 que recayó a los 3 meses, nº 10 que re cayó a los 6 meses, nº 11 que recayó al mes y nº 14 que recayó a los 2 meses.

- fracasaron tres casos los números 2, 5 y 20.

Muchos nos tememos que los 8 casos que hicieron remisión total tras el ciclo con fluprednisolona, no fueran P.T.I., en

el sentido estricto de enfermedad autoinmune primaria o esencial, porque el hecho de que no tengan recaídas después de 12-22 meses, sin tratamiento con corticoides, puede indicar que la trombopenia la provoque un virus en una infección sublatente o una droga como la aspirina tan corriente en nuestro medio o cualquier otra que no se haya demostrado ser causante de trombopenia, de manera que tanto el paciente como el médico no la valora en el momento de la anamnesis.

Así estos casos serían P.T. Inmunológicas, sintomáticas o secundarias o drogas o infecciones víricas, que se curarían solas, quitando la droga sospechosa o esperando que desapareciera el virus, y mejor ayudándoles con los corticoides, como así ha ocurrido.

Si quitamos estos 8 casos sospechosos de P.T.I. secundarios, nos quedan 13 casos de P.T. Inmunológicas, primaria o esencial, las cuales todos son hembras y sus edades están comprendidas entre 8 y 15 años en 5 casos, entre 25 y 35 años en 4, y los otros 4 casos tienen más de 50 años. De estos 13 casos se sometieron a esplenectomía 8, las 5 comprendidas entre 8 y 15 años, 2 casos comprendidos entre 25 y 35 años y un caso de más de 50 años. Esto parece indicarnos que dentro de las P.T. Inmunológicas esenciales en las mujeres jóvenes la trombopenia es más grave.

La P.T. Inmunológica primaria o esencial no es exclusiva de las mujeres, pues en la realización de este trabajo, hubo que someter a esplenectomía a dos varones diagnosticados antes de comenzar el mismo y otros dos permanecen en remisión parcial con menos de 50.000 plaquetas, desde hace varios años.

Los efectos yatrogénicos de la fluprednisolona fueron:

- La aparición de facies cushingoide casi constante siendo más manifiesta en 9 pacientes, la mayoría de constitución pícnica.

- molestias gástricas en 3 pacientes.

- polifagia en 4 pacientes.

- estrias violáceas en 2 pacientes de constitución pícnica.

Fueron esplenectomizados 8 pacientes por las si - guientes razones: - caso nº 1 por no responder a los corticoides en la segunda recaída y tener clínica hemorrágica.

- casos nº 2 y 10 por no responder a los corticoides en la primera recaída y tener clínica hemorrágica.

- casos nº 5 y 17 por haber tenido 3 recaídas.
- caso nº 11 por haber sufrido una fractura de cade
ra.
- caso nº 14 por haber tenido una recaída y no tole
rar los corticoides.
- caso nº 20 por tener una tumoración abdominal y
haber recaído.

A las 24 horas de la esplenectomía:

- 4 casos tenían más de 300.000 plaquetas por m.m.c.
y 5 meses después tienen plaquetas por encima de 200.000 por m.m.c.
- 3 casos tenían más de 100.000 plaquetas por
m.m.c. y 5 meses después tienen plaquetas por encima de 200.000 dos
de ellos y el otro tiene 16.000 plaquetas por m.m.c.
- un caso tenía menos de 100.000 plaquetas por
m.m.c. y 5 meses después tiene más de 100.000 plaquetas por m.m.c.

Solo en un caso hubo complicaciones tras la esple-
nectomía, el caso nº 2 que hizo una pleuritis secundaria a un absceso
subfrénico. Fue reintervenida felizmente.

El caso nº 20 5 meses después de la esplenectomía

tiene 16.000 plaquetas por m.m.c., no tiene clínica hemorrágica a pe sar de tener una cifra de plaquetas casi igual a la que tenía antes de la esplenectomía.

El caso 21, dió a luz un varón 19 días después de haber comenzado el ciclo de tratamiento con fluprednisolona. La madre alcanzó 250.000 plaquetas por m.m.c. y el niño nació sin púrpura y con 100.000 plaquetas por m.m.c.

En este grupo de pacientes presentados no ha habido nin gún fallecimiento.

Desde el punto de vista histopatológico los brazos ex - tirpados no presentaron alteraciones o éstas eran leves consistentes en una marcada dilatación de los senos venosos con hiperplasia y gran prominencia de sus células endoteliales.

En la gammagrafía hepato-esplénica realizada en todos que se sometieron a esplenectomía no se descubrieron brazos accesorios.

Antes de la intervención teníamos preparados concentra dos de plaquetas y sangre reciente cruzada. Los primeros no se utilizaron y la segunda la empleamos en los casos 2, 10 y 20. Nunca pusimos heparina después de la intervención, aunque hubiese una tromboc_i tosis.

COMENTARIOS

Estamos de acuerdo con EVANS en que si la P.T. Idiopática es producida por un auto-anticuerpo, el término trombocitopenia inmunológica es preferible al de idiopática o primaria y también lo estamos con HIRCHS y DAMESHEK que prefieren llamar a la P.T.I. trombocitopenia idiopática omitiendo el término de púrpura, porque ésta no es el único síntoma en los estados trombocitopénicos.

Para diagnosticar la P.T.I., hemos seguido los mismos criterios de diagnóstico que han seguido WATSON, SCHARFMAN DOAN, THOMPSON, BOURONCLE y AHN:

1º un número de plaquetas inferior a 100.000.

2º Ausencia de cualquier dato clínico-analítico que nos haga sospechar la existencia de una enfermedad reconocida como causante de trombocitopenia ej. infecciones víricas, L.E.D., hepatopatía, existencia de esplenomegalia, T.B.C., exposición a drogas conocidas

como productoras de trombocitopenia etc.

3º una serie megacariocítica normal o aumentada con desviación a la izquierda y una serie eritroide y mieloide sin alteraciones, en el estudio de la médula ósea.

No hemos seguido a ORTEGA, HIRCHS, y CARPENTER que incluyen a los pacientes que han sufrido infecciones víricas recientes y tampoco a BERNARD que descartando a los que tienen antecedentes concretos de rubeola o la toma de quinina incluye en su serie a 99 casos con antecedentes infecciosos, medicamentos y vacunaciones.

En la mayoría de los grupos estudiados con P.T.I. incluyen a los niños y a los adultos. Solo hemos encontrado un grupo el de THOMPSON cuyos pacientes son adultos con una edad superior a los 14 años. En nuestro grupo todos los pacientes tienen una edad superior a los 7 años y como en la serie de HIRCHS, HARRINGTON, DAMESHEK, CARPENTER, SCHARFMAN, DOAN y BERNARD hay un predominio de los niños menores de 15 años. En la serie de BERNARD de 341 hay 203 con menos de 15 años. Esta superior incidencia de los niños posiblemente influya el que en ellos es más frecuente las infecciones víricas como sarampión, varicela, rubeola, mononucleosis infecciosa y otras capaces de producir trombocitopenia.

En todas las series hay un predominio de mujeres, así en la de HIRCHS hay un 58 %, en la de HARRINGTON un 74 %, en la de WATSON un 78 %, en la de DAMESHEK un 66 %, en la de SCHARF MAN un 81 %, en la de DOAN un 68 %, en la de BERNARD un 62 %, en la de THOMPSON un 68 % y la nuestra coincide con la de SCHARF MAN en un 81 %. Esta mayor incidencia en el sexo femenino se atribuye a que los estrógenos, como demostraron NICOL y STUART, influye sobre el S.R.E. aumentando la fagocitosis y por consiguiente la secuestación plaquetaria. De ahí la mayor incidencia de P.T.I. con clínica hemorrágica rica, en la menarquia y en el embarazo.

Clínicamente todos estamos de acuerdo en que el síntoma más común es la púrpura con petequias y equimosis. Coincidimos con BERNARD en que no existe una relación directa entre la severidad de las manifestaciones hemorrágicas y el grado de trombocitopenia. También coincidimos en el orden de frecuencia de estas manifestaciones, que son equimosis, petequias, epistaxis, gingivorragias, hemorragias bucales y meno-metrorragias.

Aunque los casos agudos responden mejor a los corticoides y se curan, no siempre es así. Estamos de acuerdo con LIGHTSEY, que ante un caso concreto no sabemos si va a ser agudo o seguirá un curso crónico o si una hemorragia aguda como la suba -

racnoidea puede poner en peligro la vida del paciente. También los es tamos con DAMESHEK que se rectificó diciendo que es difícil distin- guir por la clínica los casos agudos de los crónicos, porque haber pa- sado desapercibido durante años y haber florecido como una exarcebau ción aguda y viceversa. En nuestros casos 12 pacientes que tenían clí- nica hemorrágica desde hacía menos de 20 días, siguieron un curso crónico 3 y los pacientes restantes con una clínica de más de 20 días, supongo que cuando fueron a su médico por primera vez, algunos lo ha- rian porque la clínica se les presentó bruscamente.

Hasta 1950, el único remedio terapéutico para la P.T.I. era la esplenectomía. Con la aparición de los corticoides y sus efec - tos sobre la P.T.I., empezaron las polémicas entre los investigado - res de esa década.

Con respecto a los criterios de respuesta al tratamien - to, cada autor tiene la suya. Así CARPENTER utiliza los términos "remisión completa" y "remisión parcial", DOAN "respuesta buena" y "no satisfactoria", BOURONCLE respuesta "excelente", "buena" y "fracaso", BERNARD "curación completa" "incompleta" y "fracaso", AHN respuesta "excelente", "buena" "regular" y "pobre". Nosotros que estamos de acuerdo con BLOCK en que si la P.T.I. es de causa inmunológica, el término "curado" se acepta mal y sin embargo la de-

signación de "remisión" es más propia, lo que hicimos fue adaptar los criterios que se siguen en otras afecciones hematológicas a la P.T.I. y a diferencia de los autores anteriores tener en cuenta conjuntamente las manifestaciones clínicas y el número de plaquetas después de suspender el tratamiento con corticoides. Nuestros criterios de respuesta, remisión total, remisión parcial, fracaso y recaída los venimos utilizando en nuestro medio de trabajo desde hace unos 23 meses y comprendemos perfectamente la situación en que se encuentra el paciente al utilizarlos.

Nuestros resultados al tratamiento con corticoides solo los podemos comparar con aquellos grupos que han seguido el mismo criterio de diagnóstico, es decir WATSON, SHARFMAN, DOAN y THOMPSON, pero con los dos primeros no podemos compararlos, porque no utilizan una misma dosis ni tampoco durante el mismo tiempo para todos sus pacientes. DOAN no nos dice a qué dosis ni durante cuánto tiempo trató a sus 63 pacientes, de los cuales, solo un 15,8 % obtuvieron una respuesta satisfactoria y permanente. Solo podemos comparar nuestros resultados con los de THOMPSON porque sus pacientes son adultos mayores de 14 años, da un ciclo de corticoides bien definido de por lo menos 40 mg. de prednisona o su equivalente durante un mínimo de 4 semanas y si no hay una buena respuesta no los continua

más de 4 meses. Sus criterios de respuesta al tratamiento pueden ser superponibles a los nuestros porque considera "respuesta excelente" cuando tiene más de 150.000 plaquetas por m.m.c. y ninguna clínica hemorrágica sería la remisión total nuestra, "buena respuesta" más de 50.000 plaquetas y no clínica hemorrágica, sería la remisión parcial y "fracaso" es lo mismo para los dos. Pues bien, obtenemos una incidencia de fracasos muy aproximada de 50,8% y 45%. Nosotros tenemos más remisiones totales pero hay que tener en cuenta que 10 de nuestros pacientes son menores de 15 años, de los cuales 6 hicieron remisión total y es muy probable que en estos niños interviniese alguna infección vírica, frecuente a esta edad, aunque en la anamnesis no se pudiera recoger.

Quando hicimos la revisión de nuestra casuística de P.T.I. y constituimos el protocolo actual de tratamiento, observamos que dando dosis de corticoides entre 0,3-0,5 mg./kg. de peso y día de prednisona o su equivalente, se consigue el mismo índice de remisiones totales que a dosis de 1,5-2 mg./kg. de peso, pero con éstas se consigue en menos días; dos pacientes que no hicieron remisión total a la dosis de 0,5 mg./kg. de peso la hicieron a la dosis de 2mg./kg. de peso y día. Esto parece confirmar lo que dijo BUTLER de que existe una relación entre la dosis de corticoides y la magnitud de su efec-

to. Al mismo tiempo nos dimos cuenta que dando dosis de corticoides superiores a 1 mg./kg. de peso de prednisona o su equivalente, desaparecia la clínica hemorrágica aunque no ascendiera la cifra de plaquetas, esta misma observación ya fue comunicada por SCHARFMAN dando prednisona 40 a 80 mg. diarios. Para nosotros no existe diferencia de acción entre la prednisona metil-prednisolona y fluprednisolona. Si nos decidimos a utilizar esta última es por su comodidad de administración.

Nos parece un error como dice DAMESHEK y SUSSMAN mantener una terapéutica continuada con corticoides durante varios meses o años, porque creemos que esta medida conlleva más perjucios que beneficios.

Igual que JACOBSON, HARRINGTON, SCHARFMAN, DAMESHEK y BERNARD vemos como los corticoides sin modificar la cifra de plaquetas corrige el tiempo de sangría y disminuye la fragilidad capilar. Este mecanismo de acción lo desconocemos DAMESHEK lo atribuye a un efecto inespecífico sobre la pared vascular. Por este efecto estamos de acuerdo con KOMROWER de que ante toda trombocitopenia cualquiera que sea la causa, vírica o no, para evitar posibles hemorragias cerebrales hay que tratarlas con corticoides al menos durante la fase aguda.

Coincidimos plenamente con THOMPSON que la respuesta inicial al tratamiento con corticoides es un indicio más específico y real del pronóstico de la P.T.I. que la duración de los síntomas anteriores al tratamiento. Así si nosotros damos un ciclo con fluprednisolona y al cabo del cual hemos conseguido una remisión total, el pronóstico es bueno y si no recae en 6 meses sin tratamiento, posiblemente esté curado y su P.T. fuese debido a un mecanismo inmunoalérgico, cuya causa 1ª se nos puede escapar. Si no se consigue una remisión total al terminar el ciclo o recae en menos de 5 meses, posiblemente estemos ante un caso autoinmune y será crónico.

Así pues, nosotros damos el ciclo con fluprednisolona en la P.T.I. con dos finalidades:

1ª para corregir los defectos hemostáticos primarios, alterados por la trombopenia, a través de un efecto inespecífico y desconocido de los corticoides sobre la pared vascular.

2ª como prueba diagnóstica entre las formas inmunoalérgicas y autoinmunes de las trombopenias inmunológicas.

Desde los años 60 todos los autores como BERNARD , BLOCK, WILDE, y THOMPSON coinciden en indicar la esplenectomia tras el fracaso de los corticoides y al cabo de un año o más del diag -

nóstico de P.T.I. Nosotros la indicamos en la tercera recaída o en los fracasos que pongan en peligro la vida del paciente. Las remisiones que se obtienen oscilan entre un 60 % de BERNARD y un 90 % de BLOCK. En el grupo de WILDE de 43 esplenectomizados, 8 tuvieron complicaciones consistentes en hemorragia postoperatoria, tromboflebitis, embolia pulmonar, septicemia, neumonia, absceso subfrénico e infección de la herida, en el de THOMPSON de 36 esplenectomizados hubo una muerte postoperatoria. En nuestro pequeño grupo de 8 pacientes esplenectomizados, 7 están en remisión total y uno tuvo una pleuritis con absceso subfrénico fue reintervenida felizmente y no ha habido ninguna muerte.

Algunos autores como SCHARFMAN, BLOCK, WILDE basándose en los efectos hemostáticos de los corticoides, los utilizan antes de la intervención. WILDE incluso llega a utilizar concentrados de plaquetas si el cálculo de éstas está por debajo de 30.000 por m.m.c. Nosotros también utilizamos corticoides 72-48 horas antes de la intervención, pero no hemos necesitado utilizar por ahora concentrados de plaquetas.

En nuestro grupo, 4 de 8 pacientes sometidos a esplenectomía respondieron con una trombocitosis superior a 300.000 plaquetas por m.m.c. inmediatamente después de la misma. Esto solamente nos

lo explicamos siguiendo a BRANEHOG que comprobó por métodos electrónicos e isótopos radiactivos que el nivel de producción plaquetaria en la P.T.I. está significativamente elevada, de manera que al extirpar el bazo, principal lugar donde se destruyen las plaquetas, se produce la trombocitosis. De manera que aunque por el microscopio de luz veamos que los megacariocitos inmaduros individualmente no son formadores de plaquetas, sí lo son y las desprenden grandes. Esta situación siguiendo a WINTROBE se puede explicar de la siguiente manera, al existir una trombocitopenia periférica por destrucción de las plaquetas a nivel del bazo principalmente, la trombocitopoyetina actúa a nivel de la "stem committed" estimulando la formación de megacariocitos, que no maduran porque sobre sus membranas de demarcación actúa el anticuerpo antiplaquetario que impide su desarrollo, dando lugar a que la "stem committed" forme muchos megacariocitos inmaduros, que aunque forman pocas plaquetas, en conjunto producen a veces un número superior a lo normal.

Estamos de acuerdo con BERNARD que una trombocitosis tras la esplenectomía es señal de buen pronóstico, pero en nuestra experiencia aunque no se obtenga dicha trombocitosis el pronóstico también puede ser bueno. También estamos de acuerdo con BLOCK en que no existe ninguna relación entre la respuesta a los corticoides

a dosis habituales y la respuesta a la esplenectomía.

Igual que WINTROBE, encontramos que tras la esplenectomía disminuye la severidad de las manifestaciones hemorrágicas, en ausencia de un aumento del cálculo plaquetario. Esto puede atribuirse basándonos en el trabajo de MORRISON en que las plaquetas y la pared vascular tienen la misma constitución antigénica y al quitar el bazo principal órgano formador de anticuerpos antiplaquetarios junto con la médula ósea como lo han demostrado McMILLAN y LIGHTSEY, disminuye el título de anticuerpos afectando menos a la pared vascular.

Ninguno de nuestros pacientes esplenectomizados al menos por el presente, han desarrollado L.E.S. como complicación de la esplenectomía según describió DAMESHEK. En este sentido RABINOVICH y DOAN dicen que algunos pacientes diagnosticados de P.T.I. lo que tienen en realidad es un L.E.S. que a veces se presenta solo con una sintomatología purpúrica y trombopenia y la exarcebación de la enfermedad que habla DAMESHEK podría haber ocurrido aunque no se hubiese quitado el bazo.

Si fracasa la esplenectomía, indicada por ser el órgano más importante donde se destruyen las plaquetas como han demostrado de un modo directo NAJEAN y FIRKIN y por ser donde se for -



man anticuerpos antiplaquetarios como también han demostrado de un modo directo KARPATKIN y LIGHTSEY, no nos queda más que un arma de tratamiento, los inmunosupresores bien de nuevo los corticoides u otros como la aziatropina, ciclofosfamida, vincristina etc.

En nuestra pequeña experiencia con inmunosupresores no corticoides ha sido un poco decepcionante.

La complicación más grave de la P.T.I. es la hemorragia cerebral, en nuestro grupo no hemos tenido ninguna, si ocurriese habría que poner todos los medios a nuestro alcance.

Basándonos en la mujer embarazada del caso nº 21, cuyo posible anticuerpo antiplaquetario atravesó la barrera placentaria porque los dos últimos hijos que tuvo nacieron con púrpura que desapareció a las 2 semanas y porque con un inmunosupresor como la fluprednisolona le produjimos un ascenso plaquetario y el niño que tuvo nació con 100.000 plaquetas por m.m.c. y sin púrpura, nos sugiere como a SHULMAN que el factor causante de la P.T.I. tiene que ser un anticuerpo antiplaquetario incompleto que actúa sobre un antígeno común a todas las plaquetas de la especie humana, sensibilizándolas.

Si tenemos en cuenta las observaciones de WYBRAN y CLANCY que mezclando linfocitos de pacientes diagnosticados de

P.T.I. con plaquetas autólogas se produce una transformación blástica y proliferación de las mismas, así como un índice bajo de migración de los macrófagos en comparación con controles normales y que los corticoides cuyo efecto beneficioso está comprobado en la P.T.I., actúan probablemente sobre los linfocitos T como han sospechado BUTLER y McMILLAN, se deduce que la P.T.I. tiene que ser un trastorno de los linfocitos T.

Según FUNDENBERG la enfermedad autoinmune es un desorden primario de los linfocitos T, que en un momento determinado no reconocen a las plaquetas normales como propias y reacciona contra ellas formando anticuerpos IgG, que se unirian en la superficie plaquetaria con un antígeno común a todas plaquetas formando complejos inmunes.

La plaquetopenia producida por drogas, no puede llamarse autoinmune sino inmunoalérgicas porque SHULMAN demostró que el anticuerpo que suele ser de tipo IgG va dirigido contra la droga y no contra las plaquetas.

La trombocitopenia producida por virus, cuyo comienzo brusco, curso agudo, remisión espontánea y de aparición no constante en todos los pacientes que sufren la misma infección vírica, recuerda a la de las drogas. No se sabe si el virus altera la estructura antigé

nica de las plaquetas, formándose anticuerpos frente a éstas o bien el virus como han demostrado TERADA y LU se adhiere a la superficie plaquetaria y al unirse el anticuerpo correspondiente, las plaquetas se hacen portadoras como en el caso de las drogas de complejos inmunes antígenos-anticuerpos sin involucrar antigenidad celular. Una posible idiosincrasia, haría que el título de anticuerpos sobre el virus fuese mayor en unos pacientes que en otros.

Una vez formados los complejos inmunes sobre la superficie de las plaquetas, tanto en las formas autoinmunes como inmunoalérgicas, según MANTOVANI, intervendría el tercer componente del complemento facilitando la adherencia de dichos complejos sobre la superficie de los macrófagos y la IgG actuaría, según HANDIN, como una opsonina promoviendo a las células del S.R.E. la fagocitosis de las plaquetas sensibilizadas.

Tenemos así, que las trombopenias inmunológicas pueden ser:

- autoinmunes, producidas por un trastorno primario de los linfocitos T, serían las formas crónicas.

- inmunoalérgicas, producidas por drogas y virus, serían las formas agudas.

- postransfusionales y

- aloinmunes, producidas por inmunización feto-materna.

Las trombopenias inmunológicas autoinmunes que se presentan habitualmente solas, sin otra sintomatología que la producida por la trombocitopenia puede en algunos casos raros, acompañarse de otros síntomas, producidas por autoanticuerpos que se dirigen hacia otras células o tejidos, como los hematies, la pared vascular, células del tiroides, colágeno, etc. formando un espectro de enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIONES

1ª.- Que nosotros conozcamos este trabajo es el primero que reúne un grupo de pacientes diagnosticados de P.T.I., mayores de 7 años, que son tratados con el mismo corticóide a la misma dosis y durante el mismo tiempo.

2ª.- Ante la falta de una prueba fácil, fiable, y reproductible que nos permita detectar la existencia de anticuerpos antiplaquetarios, para diagnosticar con seguridad una trombocitopenia inmunológica, por ahora, no nos queda más remedio que hacer dicho diagnóstico por descarte.

3ª.- Creemos que actualmente el término de púrpura trombocitopénica idiopática es anacrónico y debe sustituirse por trombocitopenia inmunológica.

4ª.- Los datos clínico-analíticos más importantes para su diagnóstico son: trombocitopenia, ausencia de esplenomegalia y megacariocitosis con desviación a la izquierda, estando el resto de las series celulares sin alteraciones en la médula ósea.

5ª.- La trombocitopenia inmunológica es más frecuente en los menores de 15 años y en las hembras.

6ª.- Por orden de frecuencia las manifestaciones hemorrágicas son: equimosis, petequias, epistaxis, gingivorragias, bullas hemorrágicas y meno-metrorragias. La hemorragia subaracnoidea es la más grave y las meno-metrorragias las más anemizantes.

7ª.- No existe una relación directa entre la severidad de las manifestaciones hemorrágicas y el grado de trombocitopenia.

8ª.- La trombopenia origina un trastorno de la trombo-plastinoformación y de la hemostasia primaria que se refleja en el tiempo de recalcificación plasmática, consumo de protrombina, retracción del coágulo, tiempo de sangría que se alarga y fragilidad capilar que aumenta.

9ª.- De aproximadamente unas 20 pruebas propuestas

para detectar anticuerpos antiplaquetarios, todas ellas declaradas precisas y reproductibles, posteriormente han resultado ser inexactas, poco prácticas y poco fiables proporcionando resultados falsos positivos en un porcentaje elevado de casos.

10ª.- El anticuerpo causante de la trombocitopenia es incompleto y actua sobre un antígeno comun a todas las plaquetas de la especie humana sensibilizándolas.

11ª.- Aunque las formas de comienzo brusco, pueden remitir sin tratamiento, ante un caso concreto de trombocitopenia inmu-nológica no podemos saber si va a ser aguda, si seguirá un curso crónic o si una hemorragia aguda puede poner en peligro la vida del pa-ciente.

12ª.- Las armas terapéuticas que disponemos para cu-rarlas o remitirlas por orden de su utilidad son: los corticoides, la esplenectomia y los inmunosupresores no corticoides.

13ª.- Nuestros criterios de respuesta al tratamiento son comprensibles, prácticos y similares al de otras afecciones hema-tológicas.

14ª.- Con los corticoides se consigue 1º corregir los defectos hemostáticos primarios alterados por la trombopenia y 2º frenar la formación de anticuerpos.

15ª.- Proponemos al diagnosticar una trombocitopenia inmunológica dar un ciclo de corticoides para conocer el pronóstico, con arreglo a la respuesta.

16ª.- Si una vez terminado el ciclo se consigue remisión total y en 6 meses sin tratamiento no recae, posiblemente esté curado y su trombocitopenia fuese de tipo inmunoalérgico. Si no hace remisión total o recae en menos de 6 meses posiblemente estemos ante un caso autoinmune y será crónico.

17ª.- Cada día es más difícil distinguir por la anamnesis una trombocitopenia autoinmune de otra inmunoalérgica, porque se están descubriendo más drogas productoras de trombocitopenia por un mecanismo inmunológico y porque existen infecciones víricas sublatentes.

18ª.- La fluprednisolona a una dosis de 0,4 mg./kg. de peso, aunque no ascienda la cifra de plaquetas disminuye la clínica hemorrágica.

19^a.- Proponemos la esplenectomia en la tercera recaída o en los fracasos que pongan en peligro la vida del paciente.

20^a.- Aunque no se obtenga una remisión total inmediata a la esplenectomia, ésta se puede conseguir al cabo de 5 meses o antes.

21^a.- Tras la extirpación del bazo aunque no exista un aumento del cálculo plaquetario disminuye la severidad de las manifestaciones hemorrágicas.

22^a.- Hay que seguir investigando, para encontrar esa técnica fácil, fiable y reproducible que nos permita detectar anticuerpos antiplaquetarios. Sabemos que es difícil, pero supongo que dificultades similares se tendrían antes de que COOMBS en 1946 diese con su prueba para detectar anticuerpos antieritrocitarios.

AGRADECIMIENTO

AGRADEZCO

Al Dr. Gabriel Sanchez de la Cuesta su dirección.

Al Dr. Eusebio Martín García sus consejos.

Al Dr. Diaz de Iraola su interés porque hiciese la tesis doctoral.

Al (4) Dr. Julio Muñoz Perez su docencia.

A los compañeros de la Sección de Hemostasia y Trombosis doctores R. Parody, D. Alvarez, J. Digón, Martin Noya, Dora Alonso y D. Torral por su ayuda y confrontación de nuestras opiniones.

A los A.T.S., auxiliares de clínica, y administrativas.

Gracias a todos, sin vuestra ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACKROYO, J., Immunological mechanism in drug hypersensitivity en "Clinical aspects of immunology" eds. Cell P. Coombs R. and Lachman P. 3ª edic. Black-well scientific publications, Oxford 1975 pág. 913.
- 2.- ADDISON citado por SAYERS G. and TRAVIS R.
- 3.- AHN Y., HARRINGTON W., SEELMAN R., and EYTEZ CH., vin cristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. New Eng. J. med. 291: 376, 1974.
- 4.- ANGLE R. and HOWARD L., Thrombocytopenic purpura complicating infections mononucleosis; report of a case and serial platelet counts during the course of infections mononucleosis. Blood 5: 449, 1950.

- 5.- ASTER R. and JAND J., Platelet sequestration in man: immunological and clinical studies. J. Clin. Invest. 43:856, 1964.
- 6.- ASTER, R., COOTER H., and SINGER D., Simplified complement fixation test for the detection of platelet antibodies in human serum. J. Lab. Clin. Med. 63:161, 1964.
- 7.- ASTER, R., Platelet sequestration studies in man. Br. J. Haematol 22: 259, 1972.
- 8.- BANTI, Citado por DAMESHEK W.
- 9.- BEHNKE O. and PEDERSEN., Ultratructural aspects of megakaryocyte maturation and platelet release. En "platelets production, function, transfusion and storage" edic. Baldini M. and Ebre S. Grune-Stration. New York, 1974, pág. 21.
- 10.- BELL C., Serologic evaluation of drug-induced immune hematologic disorders. en "Immunopathology, clinical laboratory concepts and methods" edit. Nakamura R.

1ª edic. Little, brown an company, Boston, 1974
pág. 398.

- 11.- BERENBAUM, M., The clinical pharmacology of immunosupresive agents. En "Clinical aspects of immunology" edis. Gellp. Coombs R. and Lachmann P. 3ª edic. Blackwell scientific, 1975 pág. 689.
- 12.- BERNARD J., Evolution et traitement des purpuras thrombopeniques idiopathiques. Acta Haemat. 31:163, 1964.
- 13.- BERNARD J., Les purpuras thrombopeniques idiopathiques en "Actualites hematologiques" Masson, Paris, 1970, pág. 3.
- 14.- BIZZOZERO, G., citado por TOCANTINS L.
- 15.- BLOCK G., EVANS R., and ZAJICHUK R., Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Surg. 92:484, 1966.
- 16.- BOURONCLE B., and DOAN CH., Treatment of refractory idiopathic Thrombocytopenic purpura. J.A.M.A. 207: 2049, 1969.

- 17.- BRANEHOG, I., KUTT, J., RIDELL B., SWOLLIN B., and WEINFELD A., The relation of thrombokinetics to bone marrow megakaryocytes in itp. *Blood* 45:551, 1975.
- 18.- BROW SEQUARD. Citado por SAYERS G., and TRAVIS R.
- 19.- BUTLER W., and ROSSEN, R., Effects of corticosteroids on immunity in man I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J. Clin. Invest.* 52:2629, 1973.
- 20.- BUTLER W., COUCH, R., ROSSEN R., and HERSH E., Methylprednisolone fails to inhibit primary and secondary antibody responses but causes marked suppression of ongoing antibody formation in man. *J. Clin. Invest.* 53:14a, 1974.
- 21.- CARPENTER, A., WINTROBE M., FULLER E., HAUT A., and CARTWRIGHT G., Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J.A.M.A.* 171:1911, 1.959.
- 22.- CARTER R., Platelet levels in infectious mononucleosis. *Blood* 25:817, 1.965.

- 23.- CLAMAN H., LEVINE M., and COHEN J., Differential effects of corticosteroids on co-operating cells in the immune response in "Cell interactions and receptor antibodies in immune responses" eds. Makela O., Cross A., Kosumen T. Academic Press. London 1971 , pág. 333.
- 24.- CLANCY R., Cellular immunity to autologous platelets and serum blocking factors in idiopathic thrombocytopenic purpura. Lancet 1:6, 1972.
- 25.- COBURG A., GRAY S., KATZ F., PNN I., HALGRIMSON CH., STARZL T., Disappearance rates and immunosuppression of intermittent intravenously administered prednisolone in rabbits and human beings. Surg. Gyn. Obstet. 131:933, 1970.
- 26.- COLABUIG M., SANCHEZ J., SERRANO J., OUTERIÑO J., CALMUNTIA M., MAYAYO M., PANIAGUA G., Búsqueda de patrones de expresión autoinmune en la purpura trombocitopénica idiopática. Estudio de 30 casos. Sangre 19: 245, 1974.

- 27.- COOMBS R. and GELL P., Classification of allergil reactions reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease en "Clinical aspects of inmunology" eds, GELL P., COOMBS R. and LACHMANN P. 3ª edic. Black Well scientific publications. Oxford 1975, pág. 761.
- 28.- COONEY D., and SMITH B., The pathophysiology of hypersplenic thrombocytopenia. Arch. Intern. Med. 121:332, 1968.
- 29.- DACIE J., y LE WIS S., Investigacion de trastornos hemorragicos en "Hematología práctica" Barcelona Toray S.A 1970, pág. 240.
- 30.- DACIE J. and WORLLEDGES., Auto-allergic blood diseases en "Clinical aspects of immunology", eds. GELL P., COOMBS R. and LACHMANN P., 3ª edición. Blackwell scientific publications, Oxford 1975 , pág. 1149.
- 31.- DAMESHEK W., and MILLER, E., The megacaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura a form of hypersplenicism. Blood 1:27, 1946.

- 32.- DAMESHEK W., RUBIO F., MAHONEY J., REEVES H. and BURGIN L., Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with prednisone. J.A.M.A. 166:1805, 1958.
- 33.- DAMESHEK W., Controversy in idiopathic thrombocytopenic purpura. J.A.M.A. 173:1025, 1960.
- 34.- DAUSSET J., COLOMBANI J., and COLOMBANI M., Study of leukopenias and thrombocytopenias by the direct antiglobulin consumption test on leukocytes and/or platelets. Blood 18:672, 1961.
- 35.- DENYS J., citado por DAMESHEK W. and MILLER E.
- 36.- DE SOUSA; citado por BERENBAUM M.
- 37.- DEYKIN D. and HELLERSTEIN., The assessment of drug-dependent and isoimmune antiplatelet antibodies by the use of platelet agregometry. J. Clin. Invest. 51: 3142, 1972.
- 38.- DIENER E. citado por MILLER J.

- 39.- DIGGS, L. and HEWLETT, J., A study of the bone marrow from thirtysix patients with idiopathic hemorrhagic (thrombopenic) purpura. Blood /% 1090, 1948.
- 40.- DIXON R., ROSSE W., and EBBERT L., Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. Correlation of serum and platelet-bound antibody with clinical response. New Eng. J. Med. 292:239, 1.975.
- 41.- DOAN CH., BOURONCLE B., and WISEMAN B., Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann. Int. Med. 53:861, 1960.
- 42.- DOMINICI H., citado por TOCANTINS L.
- 43.- DUKE W. citado por TOCANTINS L.
- 44.- EBBE S., WITTELS B., and DAMESHEK W. Autoimmune thrombocytopenic purpura ("ITP" TYPE) with chronic lymphocytic leukemia. Blood 19:23, 1962.

- 45.- EISNER E., CROWELL E., Hydrochlorothiazide-dependent thrombocytopenia due to IgM antibody. J.A.M.A. 215 : 480, 1971.
- 46.- EISNER E. and KASTER K. Immune thrombocytopenia due to a metabolite of para-aminosalicylic acid. Am.J.Med. 53 : 790, 1972.
- 47.- EVANS R., and DUANE R., Acquired hemolytic anemia. I. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease. II. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. Blood 4 : 1196, 1949.
- 48.- EVANS R., TAKAHASHI K., DUANE R., PAYNE and LIU CH., Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Arch. Int. Med. 87 : 48, 1951.
- 49.- ERSLEV A., Platelet kinetics. En "Platelets and thrombosis" eds. SHERRY S. and SCRIBANINE A. urban -Schwarzenberg- Berlin 1974, pág. 127.
- 50.- FACHET citado por BEREMBAUM M.

- 51.- FALCAO L., CAEN J. et GAUTIER A., Etude evolutive de l'ultrastructure des megacaryocytes dans un cas de purpura thrombopenique idiopathique avant, 12 jours et 5 mois apres splenectomie. Blut. 19:156, 1968.
- 52.- FAUCI A. and DALE D., The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. Blood 46: 235, 1.975.
- 53.- FELDMANN M., Cell interactions in the inmune response in vi - tro. The requirement for macrophages in lymphoyd cell collaboration J. Exp. Med. 135 : 1049, 1972.
- 54.- FIRKIN B., WRIGHT. R., MILLER S., and STOKES E., Sple - nic macrophages in thrombocytopenia. Blood 33 : 240, 1969.
- 55.- FOA P., citado por TOCANTIS L.
- 56.- FOSTER citado por SAYERS G. and TRAVIS R.

- 57.- FRANK E. citado por DAMESHEK W. and MILLER E.
- 58.- FUNDENBERG H. citado por WYBRAN J. and FUDEMBERG H.
- 59.- GARG S. AMOROS E., and KARPATKIN S., The large platelet on peripheral smear as an index of thrombopoiesis
Blood: 34 : 851, 1969.
- 60.- GOOD R. citado por WINTROBE M., LEEG, BOGGS D. BI -
THELL F., ATHENS J., and FOESTER J. pág.
295.
- 61.- GORN M., and UPSHAW J., Evaluation of platelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Intern. Med. 109: 85, 1962.
- 62.- GRANDJEAN L. citado por BOLTON F.
- 63.- HANDIN R., and STOSSEL T., Phagocytosis of antibody-coated platelets by human granulocytes. N. Eng. J. Med. 290 : 989, 1.974.
- 64.- HARKER L., FINCH C., Thombokinetics in man. J. Clin. Invest. 48 : 963, 1969.

- 65.- HARRINGTON W., HOLLINGSWORTH J., MINNICH V. and MOORE C., Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Clin. Invest. 30:646, 1951.
- 66.- HARRINGTON W., SPRAGUE CH., MINNICH V., MOORE C., and DUBACH R., Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann. Int. Med. 38 :433, 1953.
- 67.- HARRINGTON W., Therapy of the purpuras. J. Chronic. Dis. 6:365, 1.957.
- 68.- HAYES D., SPURR CH., HUTAFF L. and SHEETS J., Postplenectomy thrombocytosis. Ann. Intern. Med. 58:259, 1963.
- 69.- HAYEN G. citado por TOCANTINS L.
- 70.- HEMCH P. citado por SAYERS G. and TRAVIS R.
- 71.- HIRSCH E., and DAMESHEK W., "Idiopathic" thrombocytopenia. Review of eighty-nine cases with particular reference

ce to the differentiation and treatment of acute (self-limited) and chronic types. Arch. Inter. Med. 88 : 701, 1951.

72.- HIRSCH, E., and GARDNER F., The transfusion of human blood platelet. J. Lab. Clin. Med. 39 : 556, 1952.

73.- HIRSCHMAN R. and SHULMAN R., The use of platelet serotonin release as a sensitive method for detecting anti-platelet antibodies and a plasma antiplatelet factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br. K. Haematol. 24:793, 1973.

74.- HENSON, citado por LACHMAN, J. pág. 340.

75.- HOVIG. J. The ultraestructura of blood platelets in normal and abnormal states. Series Hematol, 1,4 : 1968.

76.- HOWELL, citado por RABY C.

77.- HUBBER H. citado por STUART pág. 365.

78.- HUMPHREY J. citado por Mc KENNA J.

- 79.- INGLE, citado por SAYERS G. and TRAVIS R.
- 80.- JACOBSON B., Effects of cortisone and corticotropin on prolonged bleeding time. Arch. Int. Med. 92:471, 1953.
- 81.- JACQUILLAT C. et WEIL M., Sang. Enc. Med. Chir. Paris. 1969, 13016. A 20 pag 6.
- 82.- JEAN G., LAMBERTENGY-DELILIERS G., RANZI T., POIRIER-BASSETTI M., The human bone marrow megacaryocyte. An ultrastructural study. Haematologia 5: 253, 1971.
- 83.- KARPATRIN S., and SISKIND G., In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosis. Blood 33:795, 1969.
- 84.- KARPATKIN S., STRICK N., KARPATKIN M., SISKIND G., Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosis -

sus and other clinical disorders. Am. J. Med.
52 : 776, 1972.

85.- KARPATKIN S., STRICK N. and SISKIND G., Detection of sple
nic antiplatelet antibody synthesis in idiopathic au-
toimmune thrombocytopenic purpura (ATP). BR. J.
Haematol. 23 : 167, 1972.

86.- KAZNELSON P., citado por DAMESHEK W. and MILLER E.

87.- KENDALL E., citado por JAYERS G. and TRAVIS R.

88.- KIDSON C., citado por CLAMAN N., LEVINE M. and COHEN J.

89.- KOMROWER, citado por WALLACE S.

90.- KRAUS E., citado por DAMESHER W. and MILLER E.

91.- LACHMANN P., COMPLEMENT. En "Clinical aspects of inmuno
logy", eds. GELL P., COOMS R. and LACHMAN
P. 3ª edic. Black well scientific publications
Oxford, 1975, pág. 323.

- 92.- LACHMANN P., Auto-Allergy . En "Clinical aspects of immunology", eds. GELL P., COOMS R. and LACHMANN P. 3ª edic. Blackwell scientific publications, Oxford, 1975, pág. 859.
- 93.- LAROS R., and PENNER J., "Refractory" Thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide J.A.M.A. 215 : 445, 1971.
- 94.- LEE y WHITE, citado por DACIE J. y LEWIS S.
- 95.- LEEKSMAC and COHEN J., Determination of the life span of human platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. J. Clin. Invest. 35:964, 1956.
- 96.- LIGHTSEY A., McMILLAN R., KOENING H. SCHANBERGER J. and LANG J., In vitro production of platelet binding IgG in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Pediat. 88:414, 1976.
- 97.- LU, W., citado por TERADA, H., BALDINI, M., ERBE S. and MADOFF, M.

- 98.- MANSFELD, H., Experiencias terapéuticas con el nuevo glucocorticoide fluprednisolona . Therapiewoche (edit. en español) 20 : 168, 1970.
- 99.- MANTOVANI B., RAVINOVICH, M., and NUSSENZWEIG V., Phagocytosis of immune complexes by macrophages, different roles of the macrophage, receptor sites for complement (C3) and for immunoglobulin (IgG) J. Exp. Med. 135 : 780, 1972.
- 100.- MARSCH Q., citado por JEAN G., LAMBERTENGHI-DELILIERIS G., RANZI T. and POIRIER-BASSETTIN:
- 101.- McKENNA J. and PISCIOTTA A., Fluorescence of megacaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) stained with fluorescent antiglobulin serum. Blood 19:664, 1962.
- 102.- McMILLAN, R., SMITH R., LONGMIRE R., REID R., CRADDOCK C., A technique for the quantitation of platelet-associated immunoglobulins. Blood 34: 850, 1969.

- 103.- McMILLAN R., SMITH R., LONGMIRE R., YELENOSKY R.,
REID, R., and GRADDOCK CH., Immunoglobulins
associated with human platelets. Blood 37: 316 ,
1971.
- 104.- McMILLAN R., LONGMIRE R., and YELENOSKY R., The
effect of corticosteroids on human IgG synthesis.
J. Immunol. 116 : 1592, 1976.
- 105.- Medical research council panel in Haematology, the treatment
of blood disorders with A. C.T.H. and cortisone.
Brit. Med. J.i. 1261, 1952, i, i, 1400, 1953, i.i,
455, 1955.
- 106.- MICHELI. Citado por DAMESHEK W.
- 107.- MILLER J., Induction of the immune (allergic) response en "cli
nical aspects of immunology" eds. GELL T.,
COOMBS R. and LACHMANN P., 3ª edic. Black-
well scientific. Oxford 1975, pág. 447.
- 108.- MORRISON F. and BALDINI M., Antigenic relationship between
blood platelets and vascular endothelium. Blood
33 : 46 , 1969.

- 109.- MORSE E., ZINKHAN W., and JACKSON D., Thrombocyte -
nic purpura following rubella infection in children
and adults. Arch. Intern. Med. 117:573, 1966.
- 110.- MOULINIER J. Citado por SHULMAN R. ASTIER R., PEAR -
SON A. and HILLER M.
- 111.- NAJEAN Y., ARDAILLOU N., CAEN J., LARRIEU M., and
BERNARD J., Survival of radiochromium-labeled
platelets in thrombocytopenias. Blood 22: 718 ,
1963.
- 112.- NAJEAN Y., ARDILLOU N., The sequestration site of platelets
in I.T.P: its correlation with the results of sple -
nectomy. Br. J. Haematol. 21 : 153, 1971.
- 113.- NELKEN D., GUREVITCH J., and GILBOA-GARBER N.,
Direct anti-globulin-consumption test for detection
of immune antibodies. Lancet 1: 742, 1961.
- 114.- NAKAMURA R., Mayor constituents of the immune system and
immune deficiency diseases. En "Immunopathology

clinical laboratory concepts and methods" 1ª edic.

Litle Brown Boston, 1974 pág. 10.

115.- NAKAMURA R., Autoimmunity, Immunologic unresponsiveness, and Interrelationships. En "Immunopathology, clinical laboratory concepts and methods" 1ª edic.

Litle Brown Boston, 1974 pág. 201.

116.- NETTESHEIM P. citado por BERENBAUM M.

117.- NICOL. Citado por SHULMAN R.

118.- NOWELL, P., citado por WINTROBE M., LEE G., BOGGS D., BITHELL F., ATHENS J. and FOESTER J. M.
286.

119.- ORTEGA J. SAENZ, A., JAVIER, G., TUSSELL, J., Púrpura trombopénica idiopática en la edad infantil. Estudio sobre ciento setenta casos. Sangre, 22:169, 1977.

120.- OSLER W., Citado por TOCANTINS L.

- 121.- PAULUS, M., "Production et destruction des plaquettes sanguines". Masson, Parfs, 1974.
- 122.- PEDRO-PONS A., "Enfermedades de la sangre". Salvat, Barcelona, S.A. 1972, p. 652.
- 123.- PETER J. Citado por BERENBAUM M.
- 124.- PIESSEMS W., WYBRAN J., MANASTER J. and STRIJCKMANS P., Lymphocyte transformation induced by autologous platelets in a case of thrombocytopenic purpura. Blood 36: 421, 1970.
- 125.- PIROFSKY, B. Citado por NAKAMURA, Pág. 209.
- 126.- PISCIOTTA A., STEFANINI, M., and DAMESHEK W., Studies on platelets, morphologic characteristics of megacaryocytes by phase contrast microscopy in normals and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 8 : 703, 1953.
- 127.- PITTEN T. Citado por Wallace S.

- 128.- PIZZI F., CARRARA P., ALDEGHIA AND ERIDANI, S., Immunofluorescence of megacaryocytes in the thrombocytopenic purpuras. Blood 27:521, 1966.
- 129.- PRESLEY, J., BEST W., and LIMARZI, L., Bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura. Analysis of 100 cases with reference to the prognostic significance of eosinophils and megacaryocytes. J. Lab. Clin. Med. 40:503, 1952.
- 130.- PROCTOR Y RAPAPORT. Citado por DACIE J. y LEWISS.
- 131.- QUICK, citado por DACIE J. y LEWIS, S.,
- 132.- RABINOWITZ, Y., and DAMESHEK, W., systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: A review. Ann. Int. Med. 52:1, 1960.
- 133.- RABY C., Exploracion del tiempo parietal. Exploración global de la coagulación en "Hemorragias y trombosis". Toray-Masson, Barcelona 1968, pág. 79, pág. 93.

- 134.- REICHSTEIN, T. Citado por SAYERS G. and TRAVIS R.
- 135.- ROBSON, H. and DAVIDSON L. purpura in pregnancy with special reference to idiopathic thrombocytopenic purpura. Lancet 2:164, 1950.
- 136.- ROITT I., La síntesis de anticuerpos en "inmunología esencial" Jims, Barcelona, 1975, pág. 41.
- 137.- ROITT. T., La interacción del antígeno con el anticuerpo in vitro en "inmunología esencial", Jims, Barcelona, 1975, pág. 95.
- 138.- ROITT T. Hipersensibilidad en "Inmunología esencial". Jims, Barcelona, 1975, pág. 123.
- 139.- ROITT, T., Autoinmunidad en "Inmunología esencial", Jims, Barcelona, 1975, pág. 203.
- 140.- ROLEVIC Z., BALDINI, M., and DAMESHEK, W., Megacariocitopoyesis in experimentally induced immunothrombocytopenia. Blood 35:173, 1970.
- 141.- RUSSEL, P. Citado por MILLER J., Pág. 456.

- 142.- SALVIOLI, G., Citado por TOCANTINS L.
- 143.- SAYERS, G., and TRAVIS, R., adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs. En "The pharmacological basis of therapeutics ". eds. GOODMAN, L. and GILMAN, A. 4ª edic. New York: The macmillan comtany, 1970, pág. 1604.
- 144.- SCHARFMAN, HOSLEY, H., HAWKINS, T., and PROPP, S., Idiopathic thrombocytopenic purpura an evaluation of the patterns of response to various therapies. J.A.M.A. 172:1875, 1960.
- 145.- SCHULTZE, M., Citado por TOCANTINS L.
- 146.- SCHWARTZ R., Citado por BOURONCLEB and DOAN CH.
- 147.- SHULMAN, R., PIERCE M., LUKENS, A., and CURRIMBHOY Z., Studies on trombopoiesis I. A factor in normal human plasma required for platelet production, chronic thrombocytopenia due to its defieny. Blood 16:943, 1960.

- 148.- SHULMAN, R., ASTER R., LEITNER A., and HILLER, M.,
Immunoreactions involving platelets V. post-transu
fusion purpura due to a complement. Fixing antiboo
dy against a genetically controled platelet antigen.
A proposed mecanism for thrombocytopenia and its
relevance in "autoimmuniry". J. Clin. Invest.
40: 1597, 1961.
- 149.- SHULMAN, R., ASTER R., PEARSON H., and HILLER M.,
Immunoreactions involving plateletes. VI. Reactions
of maternal isoantibodies responsible for neonatal
purpura. Differentiation of a second platelet anti-
gen system. J. Clin. Invest. 41: 1059, 1962.
- 150.- SHULMAN, N., A mechanism of cell destruction in individuals
sensitized to foreing antigens and its implications
in auto-immunity. Ann. Intern. Med. 60: 506, 1964.
- 151.- SHULMAN, R., MARDER V., WEINRACH, R., Similarities
between know antiplatelet antibodies and the factor
responsible for thrombocytopenia in idiopathic puru

- pura. Physiologic, serologic, and isotopic studies. Ann. Ny. Acad. Sci. 124:499, 1965.
- 152.- SHULMAN, N., Immunologic reactions to drugs. N. Engl. J. Med. 287:408, 1972.
- 153.- SMITH. Citado por SAYERS, G. and TRAVIS R.
- 154.- STEFANINI M., DAMESHER, W., CHATTERJEA, J., ADELSON, E., and MEDNICOFF, I., Studies on platelets. IX. Observations on the properties and mechanism of action of a potent platelet agglutinin detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura (with a note on the pathogenesis of the disease). Blood 8:26, 1953.
- 155.- STEFFEN, C., Results obtained with the antiglobulin consumption test and investigations of autoantibody eluates in immunoematology. J. Lab. Clin. Med. 55 : 9 , 1960.

- 156.- STUART, A., The reticulo-endothelial system en "Clinical aspects of immunology" eds. GELL; P., COOMBS R. and LACHMANN P., 3ª edición. Blackwell scientific publications, 1975 cap. 15, p. 365.
- 157.- SUSSMAN, L., Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. J.A.M.A. 202:259, 1967.
- 158.- TANAKA, Y., and GOODMAN, J., Megakaryocytes and platelets. En "electron microscopy of human blood cells". Harper-Row publishers. New York, London 1972 pág. 181.
- 159.- TERADA, H., BLADINI, M., ERBE, S., and MADOFF, M., Interaction of influenza virus with blood platelets. Blood 28:213, 1966.
- 160.- THOMPSON R., MOORE R., HESS CH., WHEBY, M., LEAVELL, B., Idiopathic thrombocytopenic purpura long term results of treatment and the prognostic significance of response to corticosteroids. Arch Inter. Med. 130:730, 1972.

- 161.- TOCANTINS, L., Historial notes on blood platelets. Blood 3:
1073, 1948.
- 162.- UNDRITZ, E., "Planches d'hematologie sandoz", 2ª edic. San
doz, Bale 1972, pág. 33, 37.
- 163.- VAN LOGHEM J. Citado por SHULMAN R., ASTER R., LEIT
NER, A., and HILLER M.
- 164.- VAQUERO, A., MARTIN, E., DIGON J., ALVAREZ D. y VI-
NUESA M., revisión de nuestra casuística de
P.T.I. protocolo actual de tratamiento. Resumen
de la comunicación presentada a la XIX Reunión de
la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
Sangre 22:126, 1977.
- 165.- VAZQUEZ I., LEWIS J., The demonstration of a common antigen
in human platelets and megakaryocytes. Blood
16:968, 1960.
- 166.- WALLACE S., Thrombocytopenic purpura after rubella. Lancet
1:139, 1963.

- 167.- WERLHOF P. Citado por DAMESHEK W. and MILLER E.
- 168.- WHITE R., Immunological functions of lymphoreticular tissues en "clinical aspects of immunology" eds. GELL P. COOMBS R., and LACHMANN, P., 3ª edición. Blakwll scientific publications. Oxford 175 cáp. 16, p. 411.
- 169.- WILDE, R., ELLIS, L., Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Surg. 95:344, 1967.
- 170.- WINTROBE, M., LEE G., BOGGS D., BITHELL T., ATHENS J., and FOESTER J., Lymphocytes and lymphatic tissues and their relation to humoral and cellular immunity. En "Clinical hematology". Lea-Febiger, Philadelphia, 1974, pág. 286.
- 171.- WINTROBE M., LEE G., BOGGS D., BITHELL, T., ATHENS J. and FOESTER J., Platelets and megakaryocytes: The physiology of primary hemostasis en "Clinical hematology", 7ª edic. Lea Febiger. Philadelphia, 1974 pág. 372.

- 172.- WINTROBE M., LEE G., BOGGS D., BITHELL T., ATHENS J. and FOESTER J., Quantitative variations of platelets in disease; thrombocytopenia and thrombocytosis. En "Clinical hematology", 7ª edic. Lea-Febiger, Philadelphia, 1974, pág. 1071.
- 173.- WINTROBE M., LEE G., BOGGS D., BITHELL T., ATHENS J. and FOESTER J., Leukocyte and platelet antigens and transfusions en "Clinical hematology". Philadelphia: Lea-Febiger, 1974, pág. 498.
- 174.- WRIGHT J. citado por TOCANTINS L.
- 175.- WYBRAN, J., Lymphocyte transformation, índice to auto-antibody to platelets. Blood 36:853, 1970.
- 176.- WYBRAN J. and FUDENBERG H., Cellular immunity to platelets in idiopathic thrombocitopenic purpura. Blood 40:856, 1972.

ICONOGRAFIA

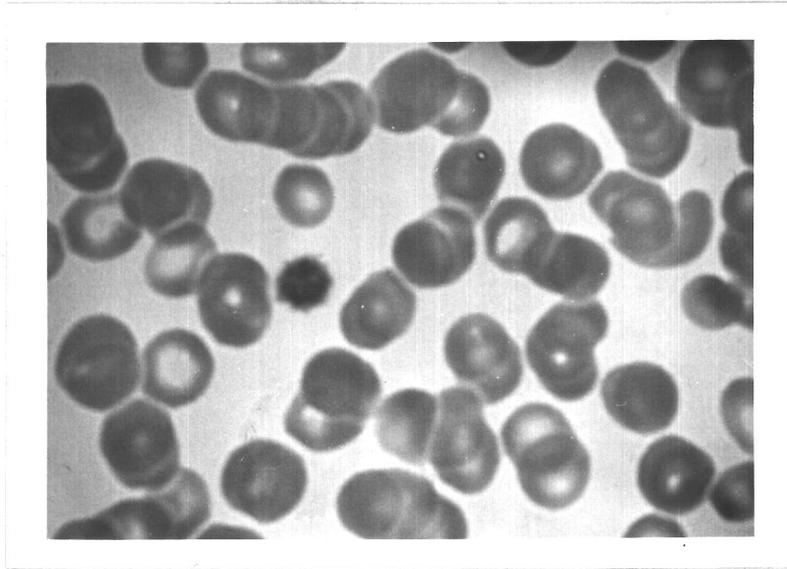


Fig. 1.- Plaqueta vista al microscopio de luz.



Fig. 2.- Plaqueta vista al microscopio electrónico.

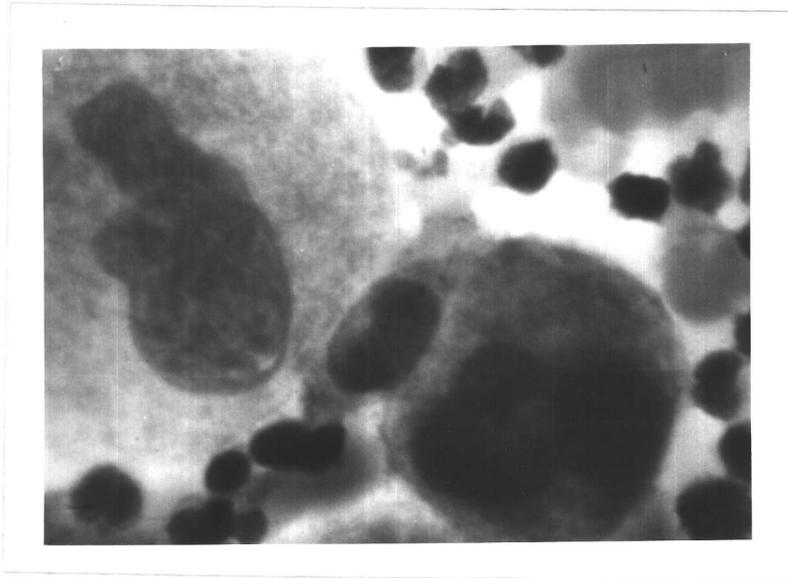


Fig. 3.- Megacarioblasto, premegacariocito y megacariocito granuloso.

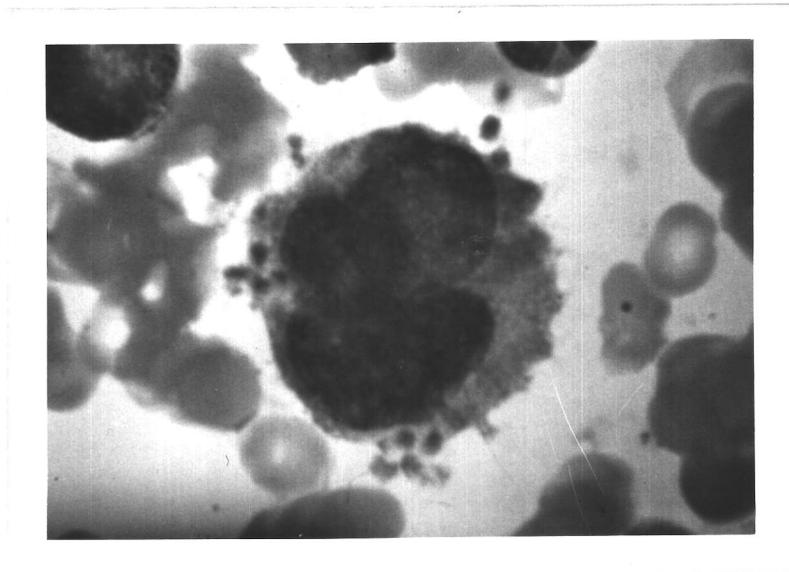


Fig. 4.- Megacariocito formador de plaquetas.



Fig. 5.- Megacariocito tipo I visto al microscopio electrónico.

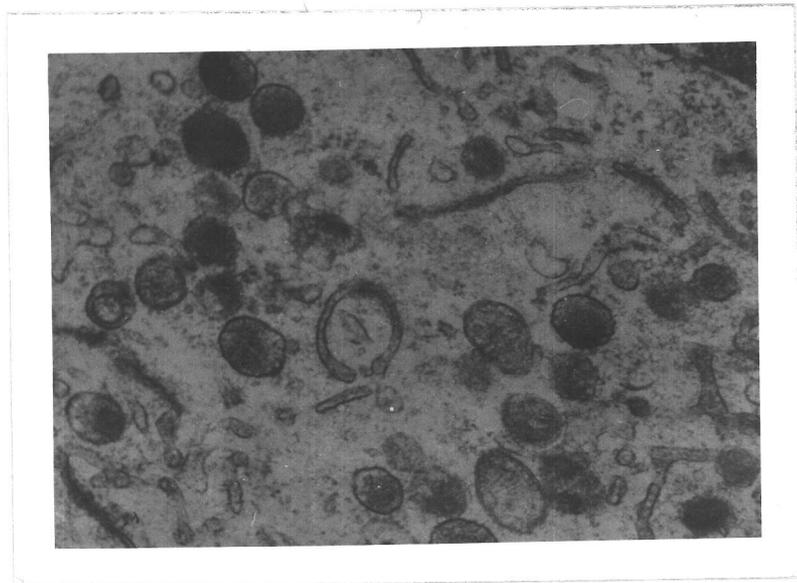


Fig. 6.- Detalle de las membranas de demarcación de un megacariocito tipo I visto al microscopio electrónico.-

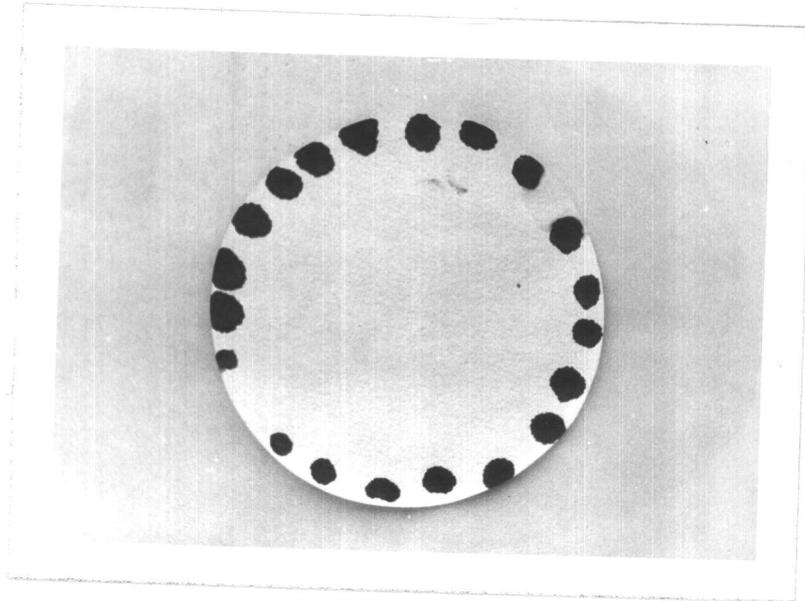


Fig. 7.¿ Tiempo de sangría alargada.



Fig. 8.- Fragilidad capilar positiva.

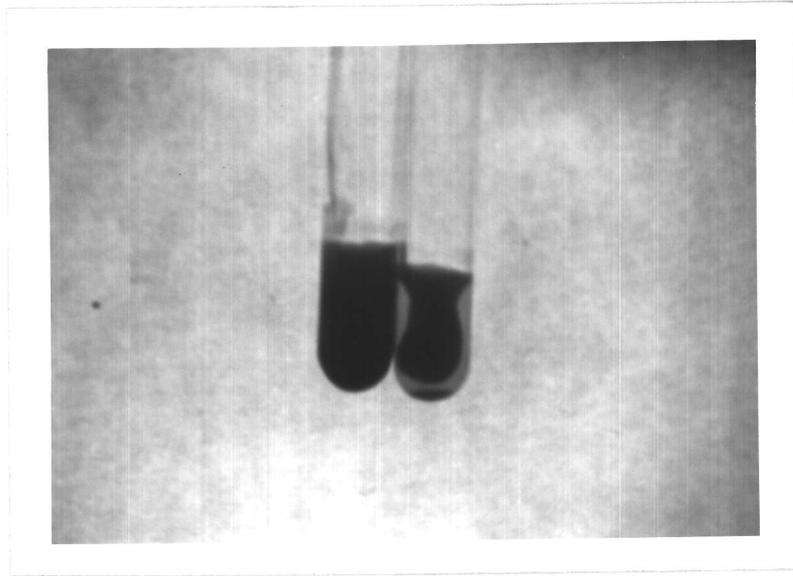


Fig. 9.- Retración del coágulo buena y nula.

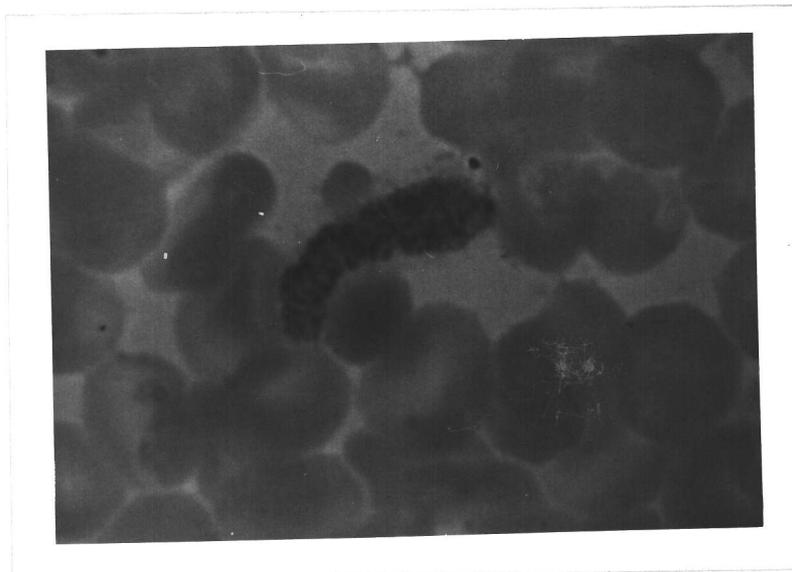


Fig. 10.¿ Megatrombocita.



Fig. 11.- Premios Nobel de Fisiología y Medicina en 1950, por sus indagaciones sobre las hormonas de la corteza suprarrenal.



Fig. 12.¿ Petequias y equimosis del caso nº. 1.



Fig. 13.¿ Petequias del caso nº. 1.

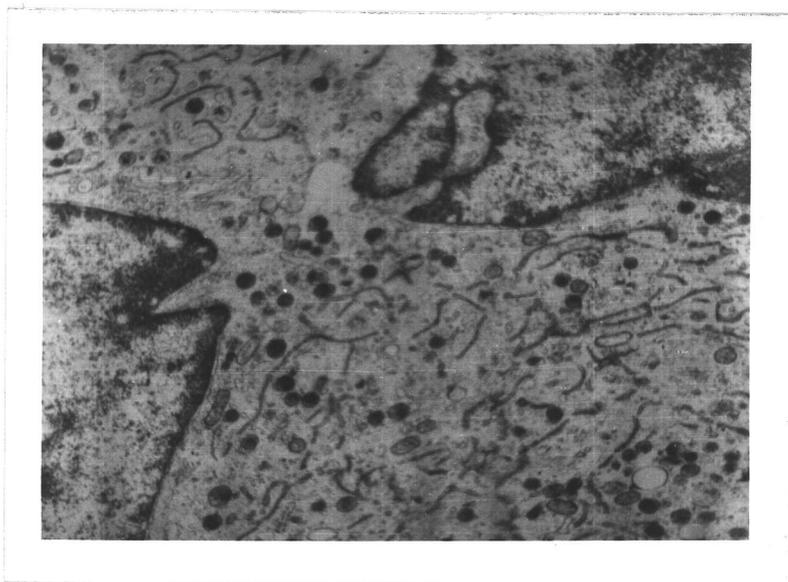


Fig. 14.- Megacariocito tipo I visto al microscopio electrónico en el caso nº. 1.



Fig. 15.- Pleuritis postesplenectomía en el caso nº. 2.



Fig. 16.¿ Abceso subfrénico postesplenectomía en el caso nº. 2.

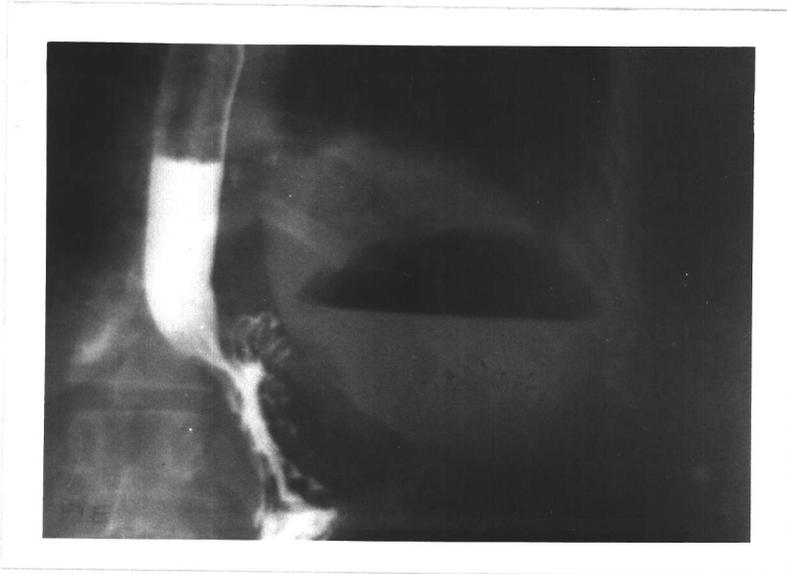


Fig. 17.- Abceso subfrénico postesplenectomía en caso nº. 2.

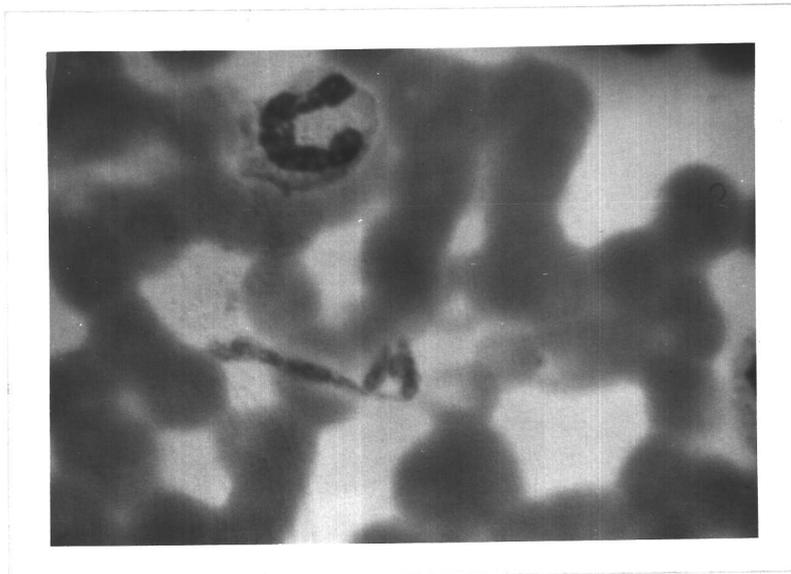


Fig. 18.- Megatrombocito en el caso nº. 3.

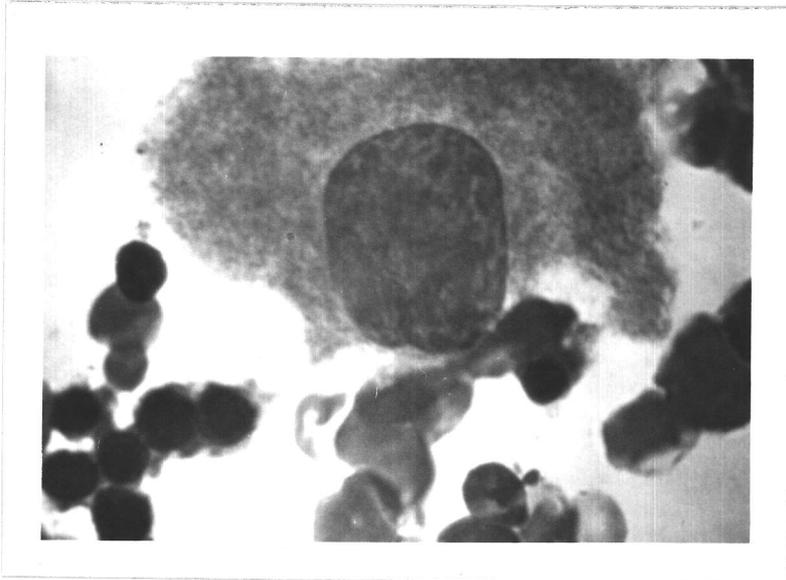


Fig. 19.- Megacariocito granuloso no formador de plaquetas en el caso nº. 4.

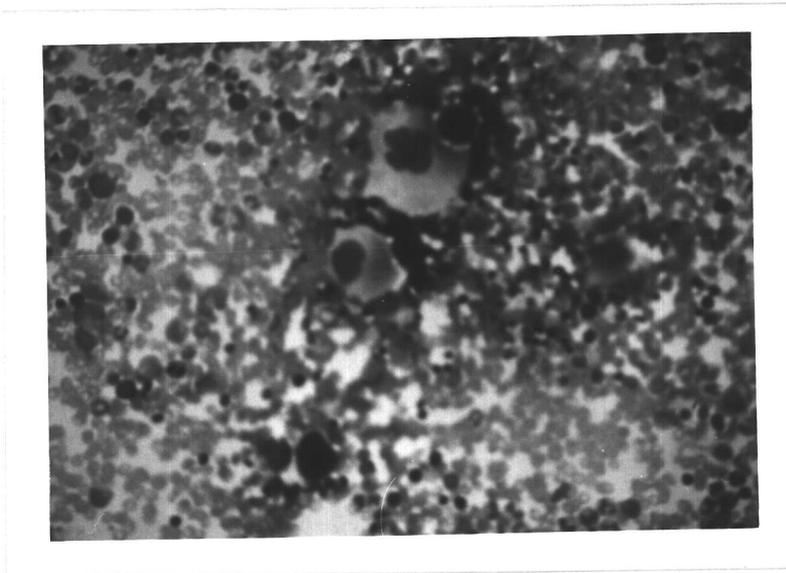


Fig. 20.- Megacariocitosis en el caso nº. 5.

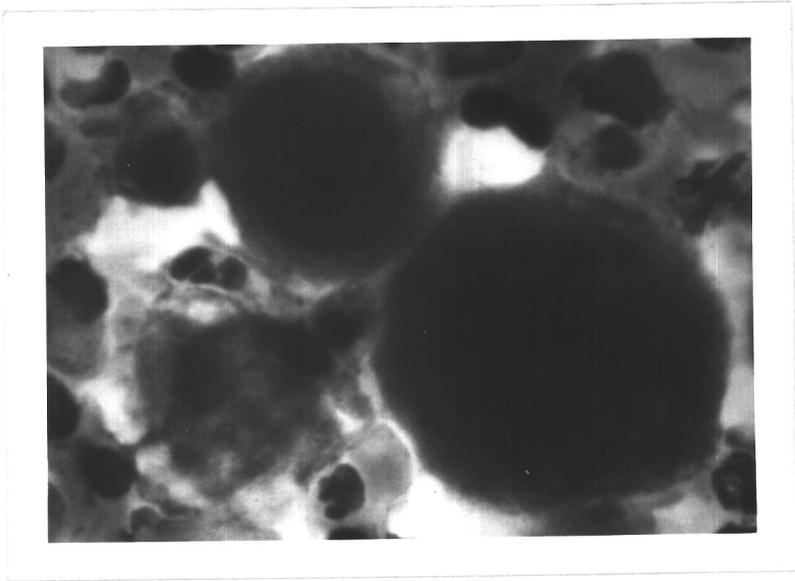


Fig. 21.- Megacariocitos inmaduros del caso n^o. 8.

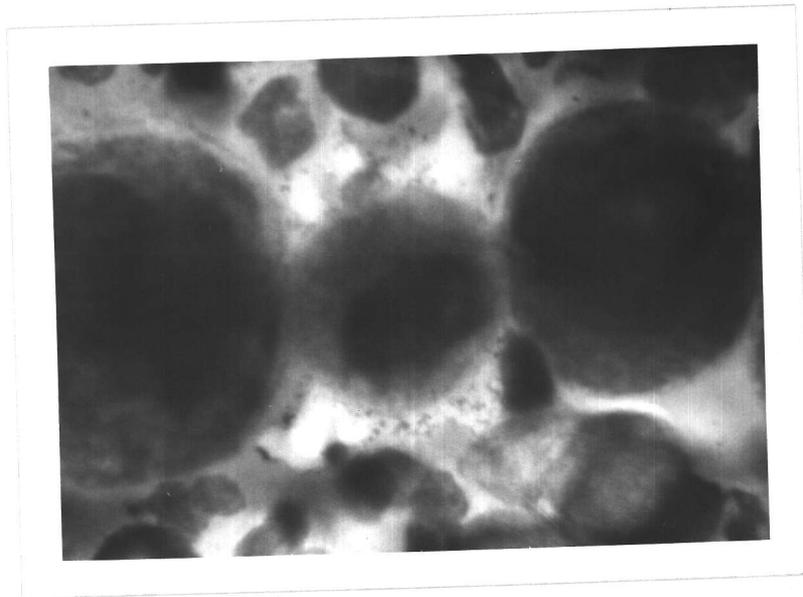


Fig. 22.- Megacariocitos inmaduros del caso n^o. 9.

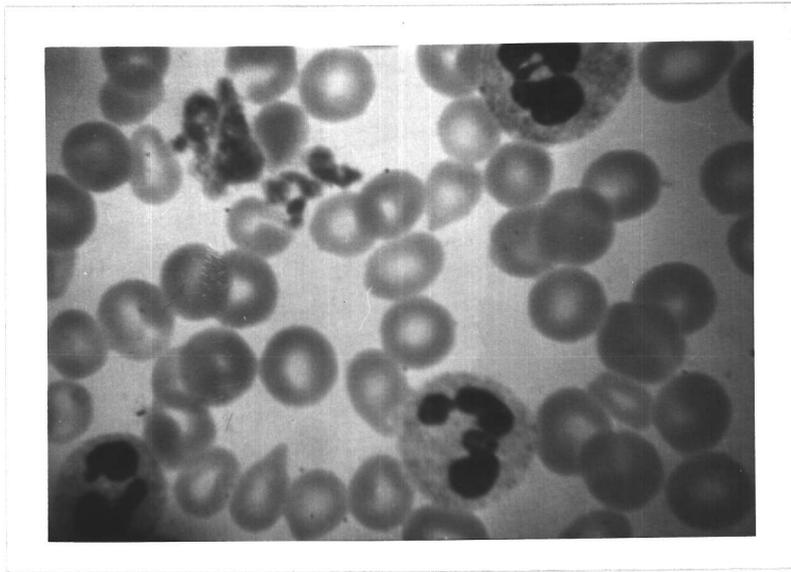


Fig. 23.- Trombocitosis y leucocitosis postesplenectomía en el caso nº. 10.



Fig. 24.- Equimosis del caso nº. 11.



Fig. 25.- Equimosis del caso nº. 11.



Fig. 26.- Fractura de cadera del caso nº. 11.

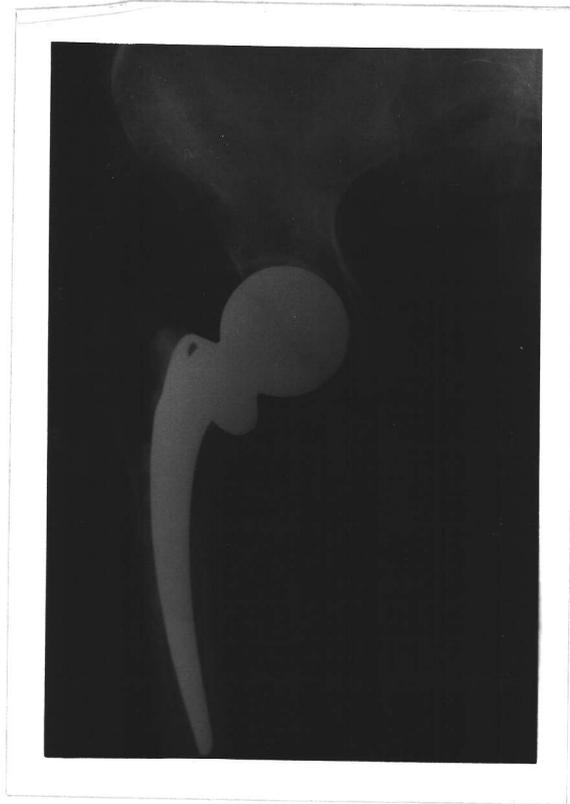


Fig. 27.- Después de la intervención de cadera en el caso nº. 11.

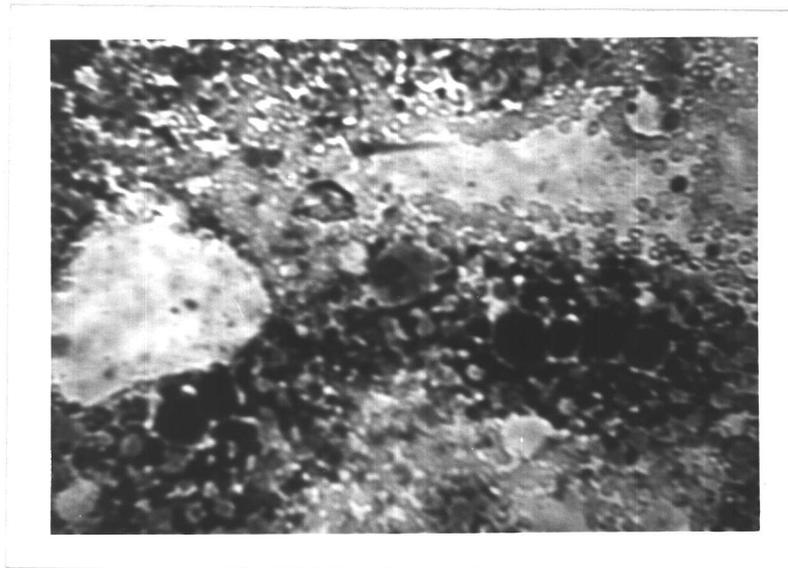


Fig. 28.- Megacariocitosis con desviación a la izquierda del caso nº. 12.



Fig. 29.- Petequias y equimosis del caso nº. 14.



Fig. 30.- Petequias del caso nº. 14.



Fig. 31.- Petequias del caso nº. 14.

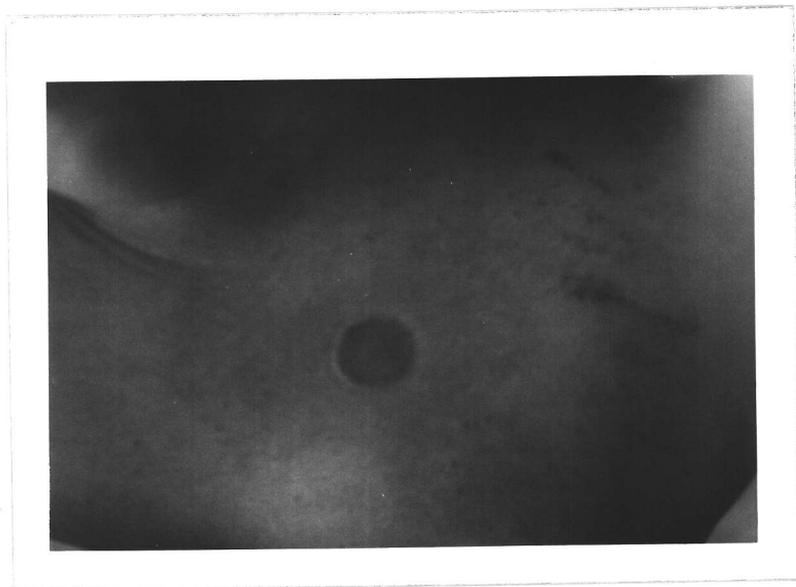


Fig. 32.τ Petequias y fragilidad capilar positiva del caso nº. 14.

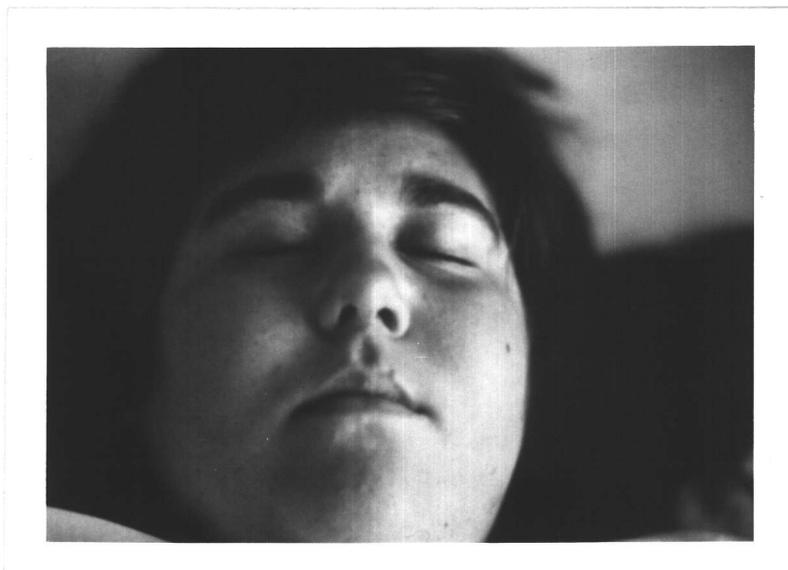


Fig. 33.- Facies cushingeide provocada por los corticoides en el caso n^o. 14.

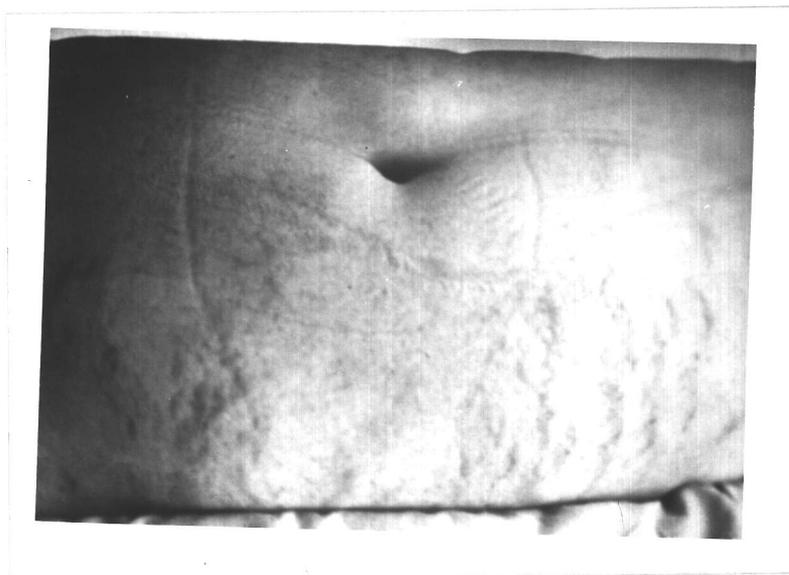


Fig. 34.- Estrias violáceas provocadas por la fluprednisolona en el caso n^o. 14.



Fig. 35.- E_strias violáceas producidas por la flurpednisolona en el caso n^o. 14.

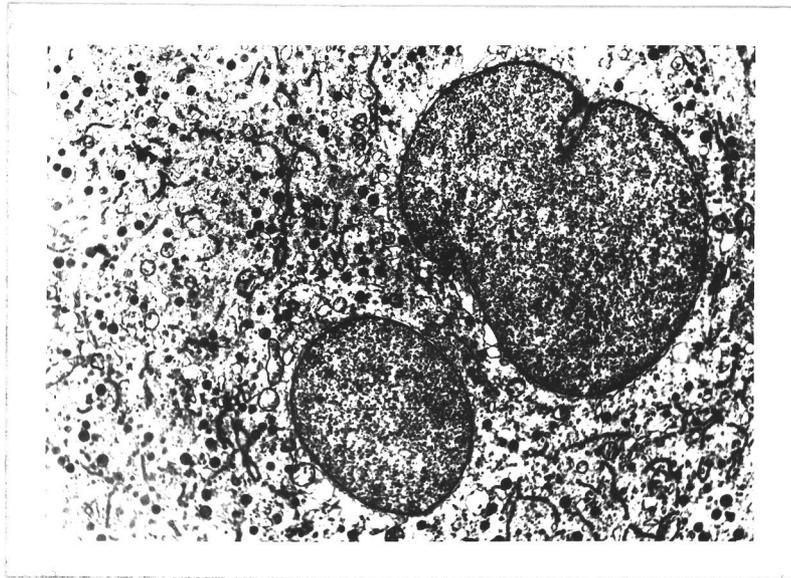


Fig. 36.- Megacariocitos tipo I, visto al microscopio electrónico en el caso n^o. 14.

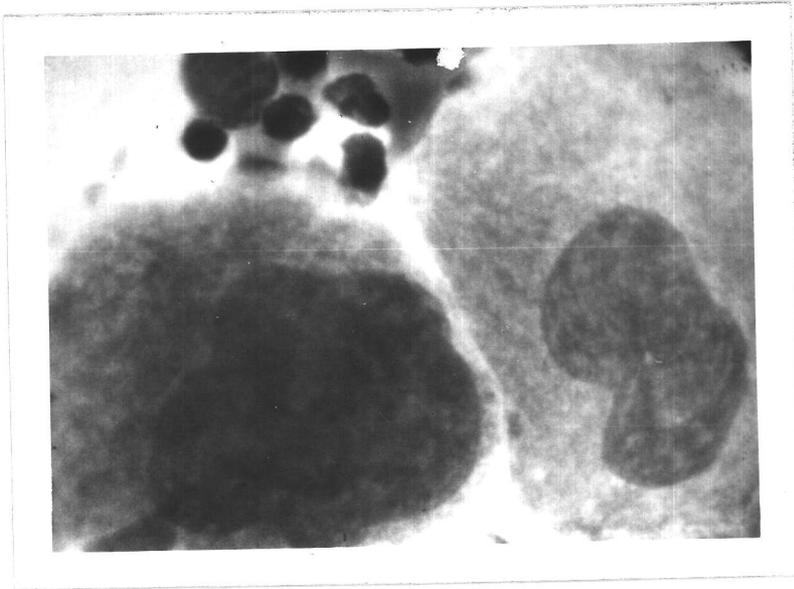


Fig. 37.- Megacariocito granuloso no formador de plaquetas en el caso nº. 18.

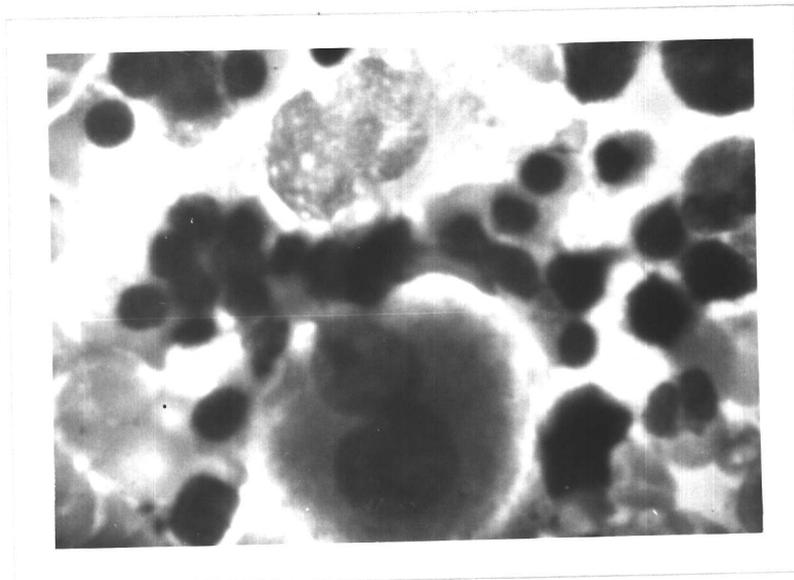


Fig. 38.τ Hiperplasia de la serie roja con un megacariocito inmaduro en el caso nº. 20.