

LAS TROMBOCITOPENIAS EN RELACION CON LA INMUNO - HEMATOLOGIA*

MANUEL ANDRÉS FIGALLO MERINO

Desde 1871 Bronn y Krause (4) observaron una relación entre el síndrome purpúrico y la presencia de trombocitopenia en la sangre periférica. En la Púrpura Trombocitopénica Idiopática indudablemente que uno de los hechos más característicos es el síndrome purpúrico y la trombocitopenia en sangre periférica. Cualquier teoría que trate de explicar la patogenia de esta enfermedad tiene que dar explicación lógica a tres aspectos fundamentales vistos en este proceso (1).

1) Trombocitopenia en sangre periférica.

2) Número aumentado o normal de megacariocitos en la médula ósea con sus cambios morfológicos característicos.

3) Efecto benefactor de la esplenectomía en la mayoría de los casos.

La trombocitopenia en la sangre periférica en los casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, ha sido explicada por algunos autores (2) como debido al mayor aumento de utilización de las plaquetas en el sistema vascular para prevenir las hemorragias que se presentan en estos cuadros clínicos, suponiendo que las plaquetas intervengan en subsanar un posible defecto existente en el endotelio de los vasos. Es una hipótesis actualmente venida a menos, pero, sin embargo, sirvió para llamar la atención de que en esta enfermedad los vasos sufren cierta alteración, sobre todo en la fase aguda del proceso (1) (3).

Otros investigadores (30) (31), trataron de explicar la patogenia de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática, basándose en una posible sequestración selectiva y seguida de fagocitosis de las plaquetas a nivel del bazo y que por este mecanismo se produciría la trombocitopenia.

* Tesis presentada por el autor para optar el grado de Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, 1961.

Recientes estudios (32) han demostrado que no hay diferencias significativas en el recuento de plaquetas en la arteria y vena esplénica durante el acto operatorio. Estos datos excluyen la posibilidad de una secuestración selectiva de las plaquetas a nivel del bazo.

No todos están de acuerdo en que una mayor destrucción de plaquetas sería la causante de la trombocitopenia, sino que, más bien, existiría un factor humoral en el bazo que actuaría sobre los megacariocitos de la médula ósea, impidiendo su maduración (5) (6). Esta hipótesis fue aparentemente reforzada por el descubrimiento de un factor, que más tarde resultó no ser específico y que se encontraría en el bazo de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Para probar esta hipótesis extractos esplénicos de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática fueron inyectados a animales de experimentación, produciéndose plaquetopenias transitorias (7) (8) (9) (10). Otros, sin embargo, no confirmaron estos resultados (25). Malten dice que el bazo normal contiene por lo menos dos factores: uno, la trombocitocina que se cree que estimula la producción y liberación de las plaquetas de los megacariocitos y, otro, trombocitopen que frenaría el proceso de maduración y liberación de las plaquetas.

Parece ser más significativo en la evolución de los conceptos de la patogenia de la trombocitopenia, la demostración de mecanismos inmunológicos en estos casos. Esta nueva concepción etiológica se vio reforzada por la demostración clínica y experimental, en sujetos sensibles, de trombocitopenias con todas sus manifestaciones clínicas, producidas por la administración de drogas tales como: quinina (33), quinidina (34) (35) (36) y sedormid (37). La anormalidad en estos sujetos sensibles reside en el suero y no en las plaquetas. Estos hechos, añadidos a las recientes observaciones clínicas en los casos de púrpura neonatal, en los que se observa que hijos de madres con Púrpura Trombocitopénica Idiopática frecuentemente nacían con síndrome purpúrico, hizo sospechar la presencia de un factor humoral, de naturaleza inmunológica que podría pasar la barrera placentaria, produciendo el cuadro clínico en el recién nacido (11) (12) (13) y (19).

La observación clínica en casos de anemia hemolítica de la variedad autoinmune, asociada en algunas oportunidades, a un cuadro de Púrpura Trombocitopénica Idiopática (14) (15) (16) (1), dio más soporte a esta nueva teoría inmunológica en la etiología de los síndromes purpúricos, ya que, indudablemente, si un paciente con Púrpura Trombocitopénica Idiopática, presenta anemia hemolítica adquirida de tipo inmune, es lógico pensar que seguramente el mismo mecanismo puede estar en juego para producir la plaquetopenia.

La demostración "in-vivo", de plasma o sangre total de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática eran capaces de producir, después de ser inyectados en sujetos normales, trombocitopenias (17) (18) (1) (19) (29) (38) y en algunas oportunidades manifestaciones clínicas hemorrágicas (19), así como la demostración "in-vitro" en el plasma de muchos pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática de aglutininas plaquetarias ya sea del tipo auto o iso inmune (19) (20) (21) (1) (29) (22), aunque no en todos ellos, pero por lo menos en un porcentaje considerable, deja muy poca duda del rol inmunológico en la etiología de estos procesos.

Actualmente, existen todavía algunas dudas en lo que a la exacta naturaleza de estos anticuerpos se refiere, sin embargo, hay autores que creen que son proteínas aglutinantes y que requieren la presencia del complemento para poner de manifiesto su actividad lítica y por exámenes físicos han podido ser circunscritas en el grupo de las gama-globulinas, pero su origen auto-inmune no ha podido ser comprobado como ha sucedido con otros anticuerpos, tales como los anticuerpos tiroideos (23).

En nuestro medio no se ha efectuado el estudio de los síndromes purpúricos desde este ángulo inmunológico. La finalidad del presente trabajo es introducir en la hematología nacional estos nuevos conceptos en la patogenia de las diferentes trombocitopenias y con la experiencia que se adquiere se puede evaluar y manejar mejor este tipo de pacientes.

Es nuestra intención tratar de divulgar estos nuevos conceptos y la técnica que hemos usado, que se implante en los diferentes nosocomios como una prueba de rutina más en todos los pacientes con trombocitopenia, para conocer así, más a fondo, la fisiopatología de este síndrome a la luz de los nuevos conceptos etiológicos.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes estudiados pertenecen en su mayoría a la población hospitalaria de los diferentes nosocomios de Lima, así como algunos pacientes privados.

Un total de treinta y tres pacientes y diez sujetos normales que sirvieron de control, forman el material de nuestra casuística, los que han sido divididos en tres grupos: En el primer grupo han sido considerados catorce pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Es decir, pacientes en los que la plaquetopenia no podía ser atribuida a

una causa conocida y eficiente. En todos los casos el diagnóstico de la enfermedad se hizo en base de la historia clínica, del examen clínico y del estudio hematológico, incluyendo la biopsia de médula ósea. La edad de estos pacientes osciló entre los tres y 69 años. A excepción de un paciente del sexo masculino, los demás fueron del sexo femenino. La duración de la enfermedad osciló entre los 17 días y un año. De este primer grupo de pacientes, seis no tuvieron historia de embarazo, ni de transfusión, seis tuvieron historia de transfusiones, dos historia de embarazos y dos tuvieron historia de embarazos y transfusiones.

En un segundo grupo fueron reunidos 19 casos de Púrpura Trombocitopénica Secundaria. En este grupo fueron considerados los pacientes en los cuales el síndrome purpúrico no era sino una parte del cuadro clínico general. La edad osciló entre un año, nueve meses y los 44 años. Tres pacientes fueron del sexo masculino y los restantes del sexo femenino. De estos pacientes, diez tenían historia de transfusiones, cinco tenían historia de embarazos y transfusiones y cuatro no tenían historia de embarazos ni de transfusiones.

Por último, el tercer grupo fue constituido por los diez sujetos que sirvieron de control. Cinco de ellos fueron del sexo masculino y cinco del sexo femenino y la edad osciló entre 18 y 28 años.

La técnica empleada para la investigación de las aglutininas "in-vitro" tanto de la variedad auto, así como de la variedad iso, fueron hechas siguiendo la técnica de Harrington y col. (29), modificada en lo que se refiere al procedimiento para obtener el plasma rico en plaquetas. La modificación consistió en obtener el plasma rico en plaquetas al día siguiente de haber obtenido el suero. La finalidad de esta modificación es evitar la aglutinación espontánea que a veces se observó cuando las plaquetas eran guardadas por 24 horas.

El recuento de plaquetas en el plasma fue hecho siguiendo el método de recuento directo descrito por Ree-Ecker (40) y el recuento de plaquetas en sangre total fue efectuado siguiendo la técnica de recuento indirecto de Dameshek (39). Para la investigación de las auto-aglutininas se usó suero y plaquetas del mismo paciente en todos los casos. Para la investigación de las isoaglutininas se empleó suero del paciente y plaquetas de un sujeto normal, grupo sanguíneo O y factor Rh positivo. Las muestras se corrían simultáneamente, en algunos casos por duplicado y en otros por triplicado, tanto para la investigación de auto-aglutininas como para la investigación de las iso-aglutininas. Resultados discrepantes entre las muestras del mismo sujeto, fueron rechazadas, así como cuando la cantidad de hematíes y leucocitos fue considerable en la suspensión de plaquetas.

En los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática, la investigación de aglutininas "in-vitro" se hizo en algunas oportunidades cuando no se había iniciado el tratamiento y en otras se hizo cuando los pacientes estaban en tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron hospitalizados durante el estudio, sin embargo en muy pocos de éstos el estudio se hizo en forma ambulatoria.

En los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Secundaria la investigación de aglutininas "in-vitro" se hizo en la mayoría de ellos, cuando estaban en tratamiento. La terapéutica instituida en estos pacientes, estaba en relación al diagnóstico fundamental efectuado.

RESULTADOS

El cuadro número 1 resume los casos incluidos en el grupo que fueron catalogados como portadores de Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Como se puede apreciar las auto aglutininas se encontraron en ocho casos (57.1 %) y seis casos fueron negativos (42.8 %). En la investigación de isoaglutininas hemos obtenido seis casos positivos, cuatro casos negativos, un caso dudoso y tres casos en los que no se practicó esta investigación.

Es interesante anotar que todos los casos que resultaron positivos menos uno tenían historia de transfusiones y solamente uno tuvo historia de embarazo y transfusiones al mismo tiempo. El cuadro es completado con un corto sumario de cada caso, su evolución clínica y la terapia recibida.

La figura número 1 resume en forma gráfica a todos los sujetos agrupados con relación a su positividad o negatividad para las iso y auto-aglutininas. Los números representan el total de casos de cada grupo.

El cuadro No. 2 resume los casos considerados como portadores de Púrpura Trombocitopénica Secundaria, en los cuales seis pacientes fueron diagnosticados de aplasia medular. En estos la investigación de auto-aglutininas "in-vitro" fue positiva solamente en un solo caso (No. 3 M.A.). En el estudio de las iso-aglutininas de este mismo grupo se obtuvieron resultados positivos en 3 casos (3 M. A., 4 E.G. y 5 R.S.) y negativos en los tres restantes (1 F.G., 2 D.B. y 6 C.H.). Todos los pacientes de este grupo, a excepción de uno, tenían historia de transfusiones.

Seis pacientes fueron diagnosticados de leucemia aguda, de estos tres casos fueron catalogados como Leucemia Linfática Aguda, dos casos como Leucemia Mieloide Aguda y un caso no pudo ser catalogado con precisión en lo que al tipo de leucemia se refiere. Los 3 casos de

Cuadro N° 1. Pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (Enfermedad de Werlhof)

Caso No.	Edad (x)	Sexo	Tiemp. de enferm.	Hist. de Embar.	Hist. de Transf.	Auto-Aglutininos	Iso-Aglutininas	COMENTARIO
1. I.LI.	16	F.	9m.	No	No	POSITIVA 1+	—	Mejóro clinicamente y hematológicamente con el tratamiento de esteroides. No fue esplenectomizada.
2. S.A.	30	F	40d.	Si	No	NEGATIVA	NEGATIVA	En su segundo embarazo y a los 6 1/2 m. de gestación hizo P.T.I., fue tratado con esteroides. Su hijo no nació con púrpura. Después del embarazo remitió el síndrome purpúrico. No fue esplenectomizada.
3. I.A.	14	F	8m.	No	Si	POSITIVA 3+	POSITIVA 1+	Mejóro clinicamente y hematológicamente con el tratamiento de esteroides. No fue esplenectomizada. Está bajo nuestro control.
4. L.R.	20	F	3m.	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 1+	No respondió clinicamente, ni hematológicamente al tratamiento con esteroides. La esplenectomía no dió resultados satisfactorios, volviendo a hacer nuevamente púrpura en 5 oportunidades.
5. J.A.	15	F	1m. 15d.	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 2+	Mejóro clinicamente y hematológicamente al tratamiento con esteroides. No fue esplenectomizada.
6. W.R.	3	M	5m.	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 2+	Mejóro clinicamente y hematológicamente al tratamiento con esteroides. No fue esplenectomizada.
7. L.C.	29	F	2m. 15d.	Si	No	POSITIVA 3+	—	No respondió bien al tratamiento con esteroides. Se le indicó la esplenectomía con resultados satisfactorios.
8. N.R.	15	F	1 año	No	No	POSITIVA 2+	POSITIVA 1+	Durante los 45 días de su internamiento respondió clinicamente y hematológicamente al tratamiento con esteroides.
9. H.P.	26	F	1 año	No	No	POSITIVA 2+	NEGATIVA	Respuesta a los esteroides, con recaídas cuando se discontinúa la droga. Se le ha indicado la esplenectomía.
10. V.Z.	34	F	1 año	No	No	POSITIVA 2+	NEGATIVA	No respondió satisfactoriamente a los esteroides. Se le indicó la esplenectomía obteniendo resultados transitorios, tuvo que continuar por algún tiempo con esteroides.
11. E.O.	50	F	6m.	Si	Si	POSITIVA 2+	DUDOSO	Respondió al tratamiento con esteroides, teniendo recaídas cuando se discontinuaba la droga. Esplenectomizada con buenos resultados.
12. I.D.	13	F	17d.	No	No	NEGATIVA	—	Respondió clinicamente y hematológicamente al tratamiento con esteroides.
13. T.L.	14	F	1m.	No	No	POSITIVA 3+	NEGATIVA	No respondió clinicamente, ni hematológicamente al tratamiento con esteroides. La esplenectomía ha dado buenos resultados.
14. T.A.	69	F	4 años	Si	Si	NEGATIVA	POSITIVA 2+	No respondió clinicamente, ni hematológicamente a los esteroides. Se le indicó la esplenectomía, falleciendo a los 5 días del post-operatorio por una bronconeumonía.

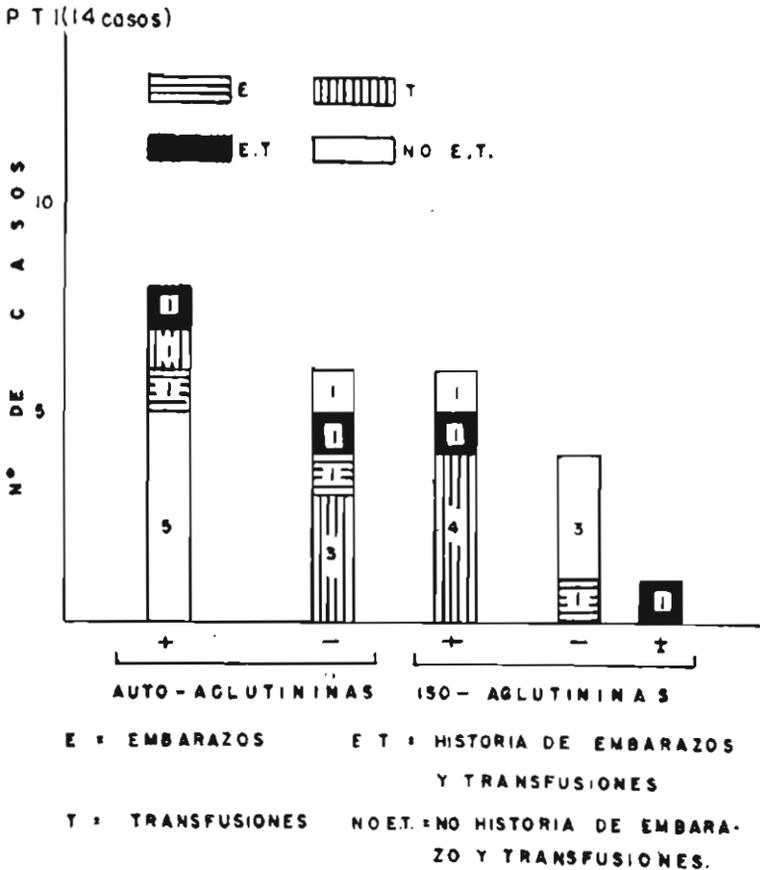
(*) La edad está expresada en años.

Cuadro Nº 2. Pacientes con púrpura trombocitopénica secundaria

Caso No.	Edad (x)	Sexo	Tiempo de enferm.	Hist. de embar.	Hist. de transf.	Auto-Aglutininas	Iso-Aglutininas	Diagnóstico
1. F.G.	18	F	1 año	No	Si	NEGATIVA	NEGATIVA	APLASIA MEDULAR
2. D.B.	15	F	1 año	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	APLASIA MEDULAR
3. M.A.	13	F	4 m.	No	Si	POSITIVA 1+	POSITIVA 2+	APLASIA MEDULAR
4. E.G.	25	F	2 1/2 m.	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 1+	APLASIA MEDULAR
5. S.R.	26	F	7 m.	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 3+	APLASIA MEDULAR
6. C.H.	20	F	1 1/2 m.	No	Si	NEGATIVA	NEGATIVA	APLASIA MEDULAR
7. C.O.	40	F	4 m.	Si	Si	NEGATIVA	POSITIVA 4+	LEUCEMIA AGUDA
8. R.N.	45	F	1 año	Si	Si	NEGATIVA	POSITIVA 1+	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
9. H.B.	26	F	1 m.	Si	Si	POSITIVA 1+	POSITIVA 2+	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
10. R.C.	30	F	1 m.	Si	Si	POSITIVA 2+	POSITIVA 2+	LEUCEMIA LINFATICA AGUDA
11. R.Ch.	5	F	1 m.	No	Si	POSITIVA 3+	POSITIVA 2+	LEUCEMIA LINFATICA AGUDA
12. A.Ch.	1a. 9m.	M	1 m.	No	Si	POSITIVA 2+	POSITIVA 1+	LEUCEMIA LINFATICA AGUDA
13. A.G.	4	F	20 d.	No	No	POSITIVA 2+	POSITIVA 2+	ENFERMEDAD DE GAUCHER
14. H.R.	31	F	8 años	Si	Si	NEGATIVA	NEGATIVA	LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO
15. S.Ch.	25	F	4 años	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO
16. B.F.	14	F	6 m.	No	Si	POSITIVA 2+	POSITIVA 4+	PENFIGO VULGAR
17. T.F.	32	F	21 d.	No	No	POSITIVA 2+	POSITIVA 3+	FIEBRE MALTA
18. A.R.	44	M	6 m.	No	Si	POSITIVA 2+	POSITIVA 1+	RETICULO CELL SARCOMA
19. A.C.	32	M	7 m.	No	Si	POSITIVA 2+	POSITIVA 1+	LINFO-SARCOMA

(x) La edad está expresada en años.

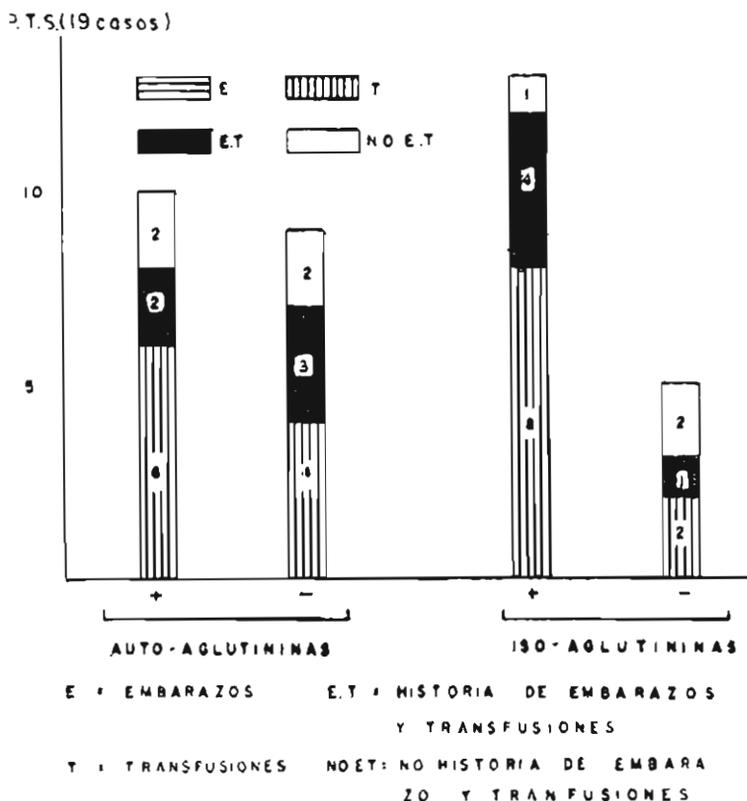
FIG. 1



Leucemia Linfática Aguda mostraron la presencia de auto-aglutininas "in-vitro" en sus respectivos sueros (10 R.C., 11 R.Ch, 12 A. Ch); de los casos de Leucemia Mieloide Aguda, solamente en uno se demostró la presencia de auto-aglutininas para las plaquetas, en el caso restante, así como en el caso no clasificado, se obtuvieron resultados negativos.

La investigación de las iso-aglutininas en este grupo de pacientes fue positiva en todos los casos, siendo interesante anotar que todos estos pacientes tenían historia de transfusiones o de transfusiones y embarazos a la vez. El resto de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Secundaria, constituye un grupo en el que se hicieron los siguientes diagnósticos: un caso (13 A. G.), fue diagnosticado de enfermedad de

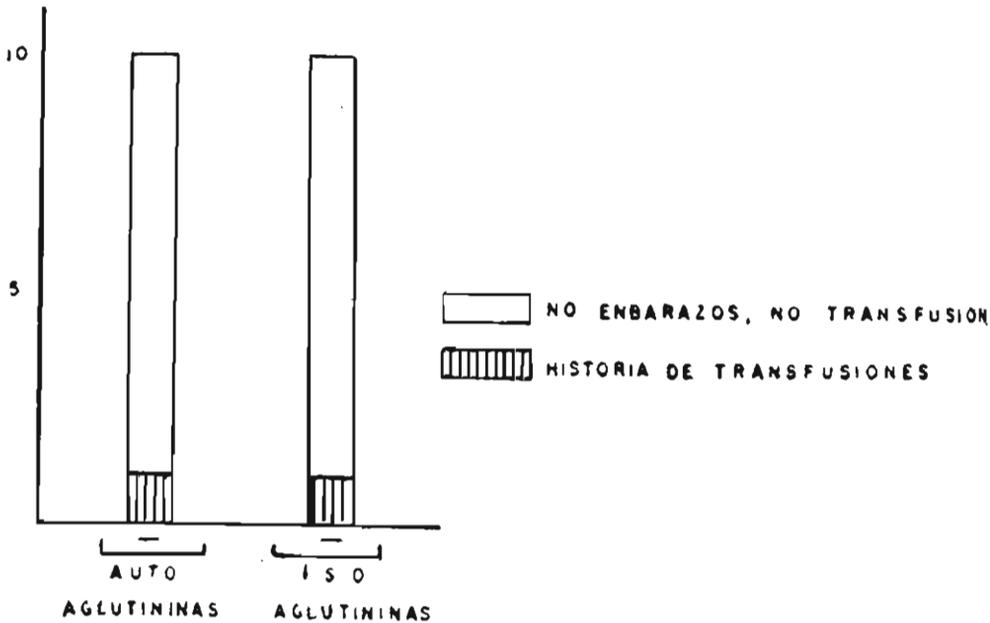
F I G. 2



Gaucher, la investigación de las auto-aglutininas, así como de las iso-aglutininas, fue positiva en ausencia de historia de embarazos y de transfusiones. Dos pacientes (4 H. R. y 15 S. Ch.), fueron diagnosticados como Lupus Eritematoso Diseminado, la investigación de las aglutininas "in-vitro", tanto de la variedad iso como auto, fueron negativas. Solamente uno de ellos (14 H.R.) tenía historia de embarazos y transfusiones. Un paciente (16 B.F.) cuyo diagnóstico fue de pénfigo vulgar y que durante sus primeros días de internamiento presentó síndrome purpúrico caracterizado por petequias, equimosis y epistaxis, llegando a tener una cifra de plaquetas de 31.520 por m.m. 3, fue en estos momentos en que se hizo la investigación de aglutininas "in-vitro", tanto de la variedad auto así como de la variedad iso, obteniéndose resultados positivos en ambos. Un paciente (17 T.F.), cuyo diagnóstico fue de fiebre mal-

ta, pero que durante el inicio de su enfermedad presentó síndrome purpúrico, llegando a obtener 72,600 plaquetas por m.m.³, en este caso la investigación de las auto-aglutininas "in-vitro" fue positiva. No se hizo la investigación de las iso-aglutininas. Esta paciente tampoco tenía historia de transfusiones, ni de embarazos.

FIG. 3



Dos pacientes (18 A.R. y 19 A.C.), cuyo diagnóstico fue de reticulo-cel·l sarcoma y linfosarcoma respectivamente, la investigación de aglutininas "in-vitro", tanto de la variedad auto, así como de la variedad iso, fueron positivas. Ambos tenían historia de transfusiones.

La figura No. 2 agrupa gráficamente a todos los casos considerados en este grupo. Las cifras representan el número de casos estudiados agrupados de acuerdo a su positividad o negatividad para el estudio de las auto-aglutininas e iso-aglutininas, así como en relación a historia de transfusiones o de embarazos.

El cuadro No. 3 agrupa a los casos que constituyen el grupo control. Es interesante anotar que el caso (3 A.T.), en el que se obtuvo resultado positivo para la investigación de las iso-aglutininas tenía historia de transfusiones. La figura No. 3 como las anteriores representa gráficamente a este grupo.

Cuadro N° 3. Controles (Sujetos no trombocitopénicos)

Caso No.	Edad (x)	Sexo	His. de embar.	Hist. de transf.	Auto-Aglutininas	Iso-Aglutininas	Plaquetas/mm ³	Grupo Sanguíneo	F. Rh.
1. H. S.	27	M	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	395.100	"O"	POSITIVO
2. F. S.	28	M	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	410.100	"O"	POSITIVO
3. A. T.	28	M	No	Si	NEGATIVA	POSITIVA 1+	395.100	"O"	POSITIVO
4. J. B.	28	M	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	420.000	"O"	POSITIVO
5. G. G.	28	M	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	510.000	"A"	POSITIVO
6. M. F.	24	F	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	395.100	"A"	POSITIVO
7. L. N.	21	F	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	495.300	"O"	POSITIVO
8. M. N.	18	F	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	561.000	"B"	POSITIVO
9. R. S.	22	F	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	389.200	"A"	POSITIVO
10. R. C.	25	F	No	No	NEGATIVA	NEGATIVA	465.310	"A"	POSITIVO

(x) La edad está expresada en años.

DISCUSION

Nuestros hallazgos en el grupo de pacientes catalogados como Púrpura Trombocitopénica Idiopática, grupo en que se demostró la presencia de auto-aglutininas contra sus propias plaquetas, corresponde a un 57.1 % del total y corroboran los hechos señalados en la literatura médica de estos últimos años sobre el posible rol inmunológico en la patogenia de este síndrome en muchas de las púrpuras trombocitopénicas. Nuestros hallazgos son muy similares a los encontrados por otros autores (19-20-21-1-29-22), a pesar de que la mayoría de ellos han usado técnicas diferentes a la seguida por nosotros.

Los resultados negativos obtenidos en la investigación de las aglutininas plaquetarias en seis pacientes de este mismo grupo, cifra que representa el 42.8 % del total, sigue también, en términos generales, la experiencia de los investigadores de este problema, hallazgos que han hecho pensar en otros mecanismos, además del inmunológico, como explicación de la etiopatogenia de este síndrome o tal vez fallas o imperfecciones en las técnicas empleadas para demostrar anticuerpos en este grupo negativo de paciente (22-29-1). Esta última posibilidad parece estar ocupando un primer plano en la preocupación de los investigadores del problema. Nuevas técnicas o modificación de las ya conocidas podrían demostrar aglutininas en casos considerados como negativos. En este sentido el uso de plaquetas irradiadas ha probado ser muy útil, ya que con esta técnica se han podido demostrar aglutininas antiplaquetarias, hasta en el 94 % de los casos, 22 con la valoración, desde luego fundamental, de que estas plaquetas irradiadas conservaban sus funciones fisiológicas normales.

La importancia práctica de este tipo de estudios se vislumbró a medida que la experiencia y el número de casos estudiados desde diferentes puntos de vista, siempre en conexión con la positividad o negatividad de las aglutininas plaquetarias, iba en aumento. Así se vio que casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, cuyo suero presentaba aglutininas plaquetarias, tenían una mayor chance de recuperación después de la esplenectomía, mientras que los fenómenos de recurrencia de la trombocitopenia con sus respectivas manifestaciones clínicas, eran más frecuentes de ver en los casos que mostraban resultados negativos en lo que a aglutininas se refiere (29-28).

Este hecho, de ser confirmado por la experiencia de los diferentes investigadores, representaría una contribución clínica de importancia,

ya que podríamos contar con un medio práctico de pronóstico cuando la posibilidad de la esplenectomía es discutida.

Es conveniente anotar la experiencia negativa de otros autores en lo que al valor pronóstico de la esplenectomía se refiere (1), hecho observado por casi todos, ya que, indiscutiblemente, hay casos en los cuales, a pesar de la ocurrencia de aglutininas plaquetarias en el plasma de estos pacientes, presentan recurrencias de trombocitopenia con su respectivo cuadro clínico después de la operación; este hecho ha querido ser explicado postulando que las aglutininas serían de una potencia poco usual, hecho capaz de hacer variar los resultados (29). Por último, hay otro grupo de investigadores que han preferido tomar una actitud de expectación en espera de una experiencia más amplia (22).

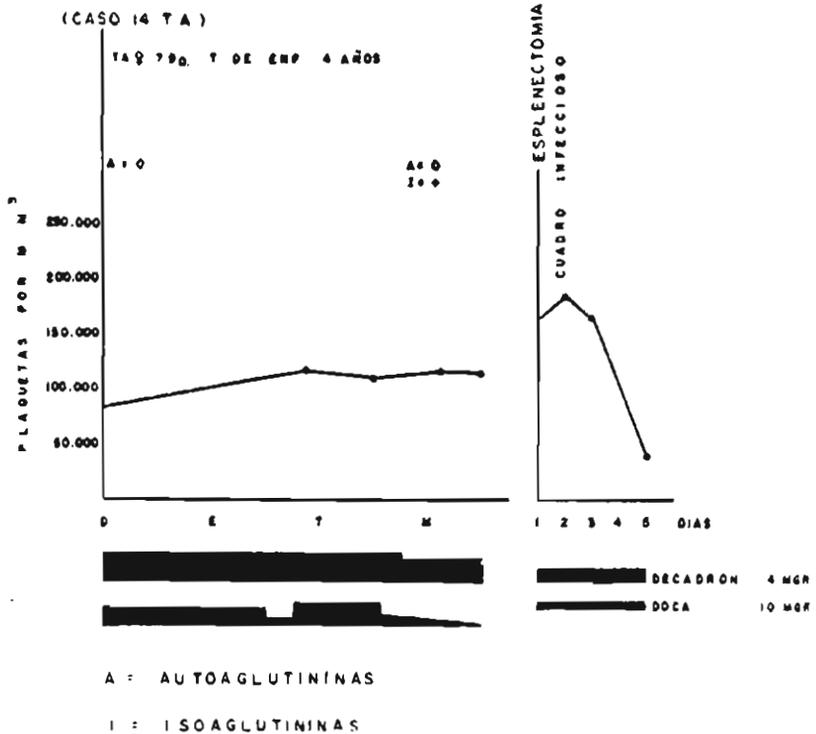
El análisis de los resultados nuestros, al menos en su mayoría, favorecen la tendencia de dar un valor pronóstico favorable al hecho de encontrar una reacción positiva en el suero de los pacientes. Así tenemos que de los ocho casos (cuadro IV), con auto-aglutininas en sus respectivos sueros, cuatro fueron esplenectomizados, de los cuales tres presentaron una remisión completa y uno presentó una remisión parcial. De los cuatro restantes casos, en tres se logró obtener una remisión con el uso de esteroides. Estas remisiones pueden ser explicadas por la

Cuadro N° 4. Incidencia de Aglutininas "In-Vitro" en relación a la Esplenectomía y remisión por terapia con esteroides

	Auto-aglutininas	
	Positivos	Negativos
Total de pacientes	8	6
Esplenectomizados		
Remisión completa	3	
Remisión parcial	1	
No beneficiados		2
No Esplenectomizados		
Remisión inducido	3	4
No remisión inducida	1	

acción de los esteroides contra los anticuerpos en sí y sobre las posibles áreas de formación de estos (S.R.E.). El cuarto caso es una paciente cuya trombocitopenia y cuadro clínico de púrpura, remitía cada vez

F I G 4



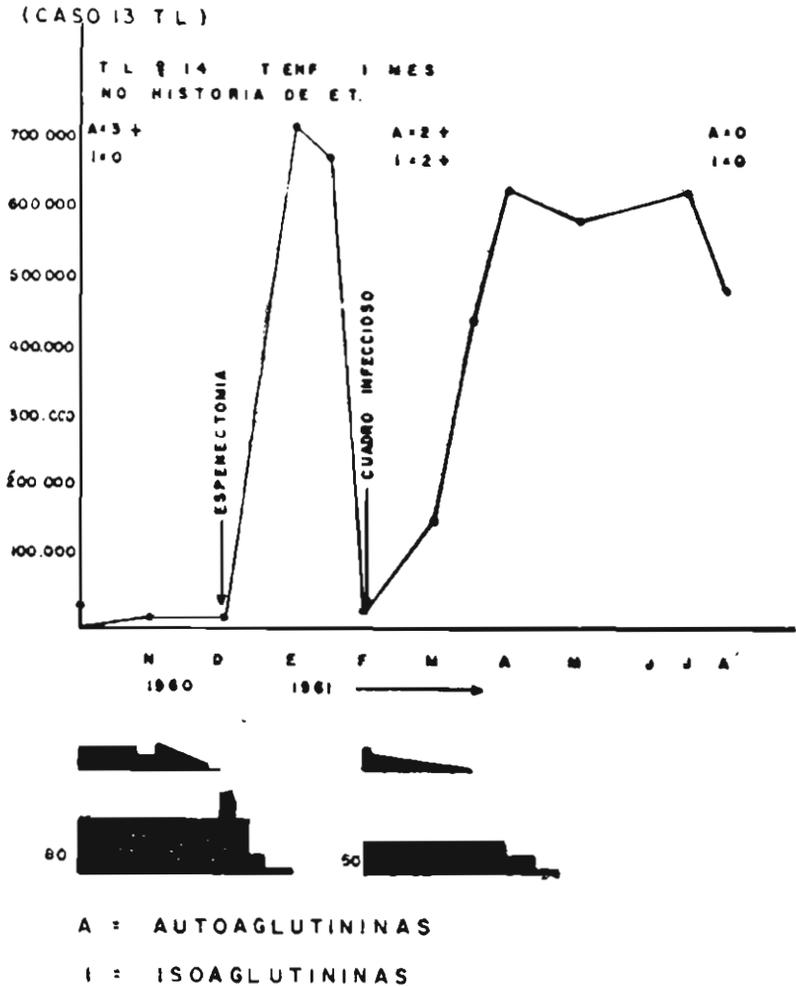
que recibía esteroides y cuando el tratamiento era discontinuado la paciente nuevamente presentaba trombocitopenia y púrpura. La esplenectomía ha sido recomendada en esta paciente (Figura 6).

En el grupo de seis pacientes en los que no fue posible demostrar en el suero la presencia de auto-aglutininas plaquetarias, dos de ellos fueron esplenectomizados con resultados no satisfactorios. Uno de estos casos (14 T.A.) (Fig. 4), desgraciadamente falleció al 5º día del post-operatorio, este hecho indudablemente limita una evaluación correcta de este caso. Los cuatro recientes casos remitieron con esteroides, razón por la cual la posibilidad de esplenectomía no fue planteada.

En cambio tenemos otros casos (13 T.L.) (fig. 5) cuya investigación de aglutininas plaquetarias resultó positiva. En esta paciente, en un inicio, se le indicó un tratamiento con esteroides, pero no respondió

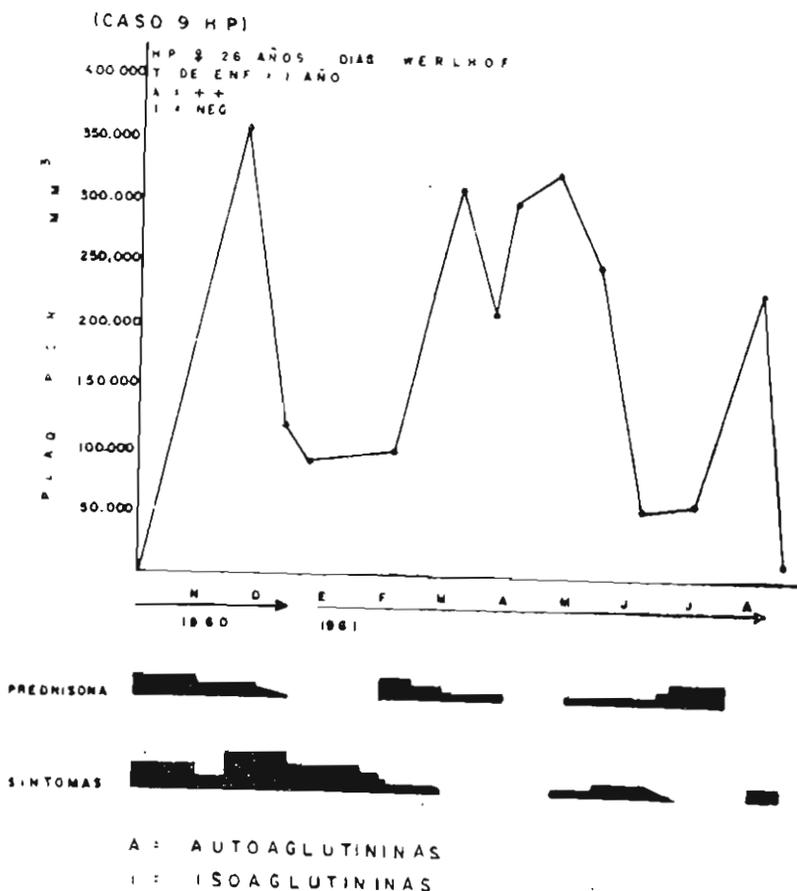
favorablemente. Fue esplenectomizada, respondiendo satisfactoriamente, pero durante su remisión hizo un proceso infeccioso, presentando

FIG 5



nuevamente síndrome purpúrico y plaquetopenia, obligando a reiniciar nuevamente el tratamiento con esteroides, hasta que el síndrome purpúrico disminuyó y las plaquetas alcanzaron cifras dentro de las varia-

FIG 6



ciones normales. Actualmente no presenta ningún síntoma, siendo el recuento de plaquetas normal y la investigación de las aglutininas plaquetarias negativo.

A pesar que nuestra casuística es reducida, sin embargo se puede comprobar el hecho de que los pacientes con aglutininas plaquetarias respondieron mejor a la esplenectomía que los casos en los cuales estas aglutininas no fueron demostradas, además, deja ver también la posibilidad de sentar ciertos principios, sobre todo en lo que a la terapéutica se refiere, así creemos que todo paciente que presenta un sín-

drome purpúrico con trombocitopenia de la variedad idiopática, merece ser tratado primero médicamente, haciendo uso de los esteroides; seguramente muchos de estos casos remitirán y podrán ser catalogados como "curados". En los casos en los que el tratamiento médico no dé resultado o en el caso en que el síndrome purpúrico y la trombocitopenia reaparecen cuando los esteroides son discontinuados, entonces se debe plantear la esplenectomía. Aparentemente en estos casos es que la investigación de los anticuerpos plaquetarios puede ayudar a formar un juicio práctico. Creemos necesario ampliar en el futuro nuestra experiencia en este sentido.

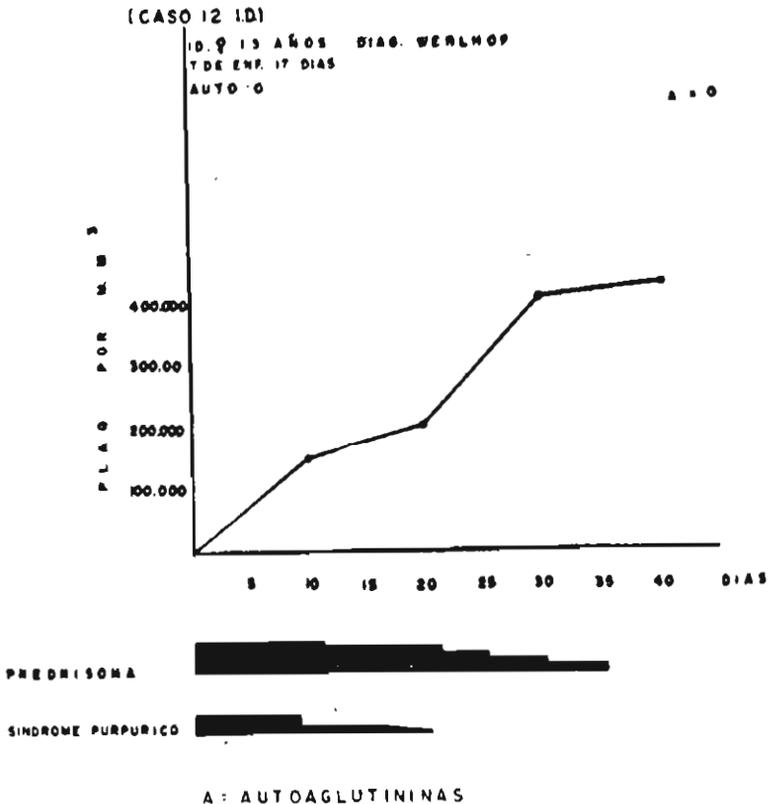
Las remisiones inducidas espontáneamente o aquellas inducidas por el A.C.T.H. o cortisona, parecen estar relacionadas con la desaparición del factor trombocitopénico, y aquellas remisiones inducidas por la esplenectomía, al menos en un comienzo, parecen no estar relacionadas con la desaparición de dicho factor, aunque en algunos casos el anticuerpo dosado puede disminuir eventualmente o desaparecer (22) (1), sino más bien con la desaparición del principal órgano de destrucción aparente de éstos, ya que se cree que el bazo en unión de otros órganos ricos en tejidos endotelial puede destruir las plaquetas después de que éstas han sido atacadas por las aglutininas (21), (24), (19), (1).

El estudio de las iso-aglutininas plaquetarias "in-vitro" en los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática demostró seis casos positivos, teniendo cuatro de ellos historia de transfusiones y uno de ellos historia de transfusiones y embarazos. El hallazgo de esta variedad de aglutininas en estos casos particulares muy bien podría estar relacionado con las transfusiones o con los embarazos (29) (19) (26). La ocurrencia de este tipo de aglutininas en el sexto caso en ausencia de historia de transfusiones y embarazos es indudablemente de difícil explicación, dificultad encontrada también por los diversos investigadores que han estudiado el problema, se cree que esta variedad de aglutinina sería de ocurrencia natural, ya que se ha visto que algunos sujetos normales, muy raros por supuesto, también lo presentan (27).

En el grupo de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática, tenemos un caso (2 S.A.) que en su segundo embarazo y a los 6 y 1/2 meses de gestación presentó síndrome purpúrico que fue catalogado como Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Es interesante observar la búsqueda de auto-aglutininas e iso-aglutininas "in-vitro" que fue negativa. Esta paciente tuvo un niño libre de púrpura. A pesar de tener en nuestra casuística un solo caso de esta condición, sin embargo esta experiencia concuerda con la obtenida por otros autores.

Este hecho ha servido para plantear la patogenia de la púrpura neo-natal, como debido al pasaje de los anticuerpos de la madre al feto a través de la placenta, de aquí que, si las aglutininas plaquetarias son

FIG. 7



demostrables en el suero de la madre embarazada, se puede afirmar que el recién nacido presentará un cuadro de púrpura neo-natal.

En el grupo de pacientes catalogados como portadores de Púrpura Trombocitopénica Secundaria, la frecuencia elevada de aglutininas de la variedad iso puede ser explicada debido a las transfusiones sanguíneas que casi todos estos pacientes recibieron en el transcurso de su enfermedad (29), (16), (26). En el grupo diagnosticado como anemia plástica, de diez casos solamente se demostró en uno de ellos la presencia de auto-aglutininas plaquetarias, este hecho está de acuerdo con la

experiencia de varios investigadores (29), (28), en el sentido de que en esta enfermedad la ocurrencia de auto-aglutininas plaquetarias sería algo sumamente raro, ya que la trombocitopenia en estos casos particulares se debe a otros mecanismos diferentes al inmunológico.

La incidencia mayor de autoaglutininas en nuestros casos con Leucemia Linfática Aguda, sobre los poseedores de Leucemia Mieloide Aguda puede explicarse por la mayor incidencia de fenómenos inmunológicos en los procesos malignos que comprometen al tejido linfático (29), (28), (22).

En los casos de Lupus Eritematoso Diseminado, también se ha descrito una considerable incidencia de fenómenos inmunológicos y en varias oportunidades algunos casos mostraron la presencia de auto-aglutininas plaquetarias en pacientes con Lupus Eritematoso Diseminado que presentaban síndrome purpúrico, han sido descritos (29), (28), (22), (1). Dos de nuestros casos catalogados como Lupus Eritematoso Diseminado, en este sub-grupo fueron negativos a la investigación de auto-aglutininas, a pesar de que presentaban síndrome purpúrico y trombocitopenia; desde luego que el número muy pequeño de nuestros casos, limita todo comentario al respecto.

CONCLUSIONES

1) Se ha introducido en nuestro medio una nueva prueba para ayudar al pronóstico y manejo de pacientes que presentan trombocitopenia.

2) De los 14 pacientes catalogados con Púrpura Trombocitopénica Idiopática, hemos podido demostrar en ocho (57.1 %) de ellos, la presencia de auto-aglutininas. En los seis (42.8 %) restantes no se demostró la presencia de esta variedad de aglutininas.

3) Las implicaciones de aglutininas plaquetarias en la patogenia, pronóstico y tratamiento, especialmente el relacionado con la esplenectomía en los casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática son discutidas.

4) En las pacientes gestantes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática es de mucho valor hacer la investigación de aglutininas plaquetarias "in-vitro", para hacer una mejor evaluación y manejo del cuadro clínico global. Hay que pensar que la trombocitopenia neonatal puede ser debida a la transferencia transplacentaria de aglutininas plaquetarias.

5) En los casos con Púrpura Trombocitopénica Secundaria, se ha podido demostrar aglutininas plaquetarias con mayor frecuencia en

los casos de Leucemia Linfática Crónica. No hemos podido demostrar aglutininas plaquetarias en los dos pacientes que presentaron Lupus Eritematoso Diseminado, como describen varios autores.

6) La investigación de las iso-aglutininas plaquetarias en los pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática y pacientes con Púrpura Trombocitopénica Secundaria, los resultados positivos estaban relacionados, en la mayoría de ellos, con historia de embarazos o historia de transfusiones.

7) La búsqueda de auto-aglutininas plaquetarias "in-vitro", en sujetos normales que sirvieron como control, tuvo resultado negativo. En cambio el estudio de las iso-aglutininas "in-vitro", fue positivo, solamente en un caso, haciendo la salvedad de que refería historia de transfusiones.

8) Estos estudios se continuarán haciendo como una prueba más en todos los pacientes que presentan trombocitopenia. El material acumulado será publicado.

BIBLIOGRAFIA

1. Stefanini M. and Dameshek W.: The hemorrhagic disorder. Grune & Stratton, 1955.
2. Tidy H. L.: Haemorrhagic diathesis. Angiostaxis. *Lancet* 2, 356-369. 1926.
3. Wintrobe M.: Clinical Hematology. Fourth Edition Leas & Febiger. Philadelphia.
4. Citado por W. Harrington y col. en The Autoimmune Thrombocytopenias. Reprinted from Progress in Hematology. Grune & Stratton, 1956.
5. Dameshek and Miller: The Megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood*, 1, 27-51, 1946.
6. Minot G. R.: Diminished blood platelet and marrow insufficiency. A classification and differential diagnosis of purpura hemorrhagica, aplastic and allied conditions. *Arch. Int. Med.* 19, 1062. 1917.
7. Troland C. E. and Lee F. C.: Thrombocytopen. A substance in the extract from the spleen of patient's with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. *J.A.M.A.* 111, 221, 1938.
8. Cronbite E. P.: Further studies of platelet reducing substances in splenic extracts. *Ann. Int. Med.* 20: 52, 1944.
9. Torriole M. Puddu V. Recent studies on pathogenesis of Werlhof's disease. *J.A.M.A.* 11, 1455-1456, 1938.
10. Troland C. E. and Lee F. C.: *Jour. Lab. and Clin. Med.* 26, 1266, 1941.
11. Robson H. N. and Davison L.: Purpura in pregnancy with special reference to idiopathic Thrombocytopenic purpura *Lancet* 2, 164, 1950.
12. Eptein R. P., Lozner E. L., Caffey T. S. and Davidson C. S.: Congenital thrombocytopenic purpura. *Purpura hemorrhagica in pregnancy and in the new born Am. J. M.* 9:44, 1950.
13. Peterson O. H. Jr. and Larson P.: Thrombocytopenic purpura in pregnancy *Obst. & Gynec.* 4: 454, 1954.

14. Evans R. S. Duane R. T.: Acquired hemolytic anemia I. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease II. The significance of thrombocytopenic and leucopenia *Blood* 4: 503-506, 1951.
15. Evans and Liu C. K.: Effect of corticotrophin on chronic, sever primary thrombocytopenic purpura *Arch. Int. Med.* 88: 503-506, 1951.
16. Evans, Takahashi, Duane, Payne and Liu: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology *Arch. Int. Med.* 87, 48-65, 1951.
17. Kissmeyer, Nielsen F.: Demonstration of thrombocytopenic and a Leukopenic factor in blood of patients with thrombocytopenic and leukopenia. *Acta Haematologica* 9: 337-345, 1953.
18. Winlson and Chance: Effect of the "thrombocytopenic factor" of idiopathic thrombocytopenic purpura on platelet levels as measured by direct and indirect methods *J. Lab. & Clin. Med.* 40: 498-502, 1952.
19. Harrington, Sprague, Minnich, Moore, Aulvin, Dubach: Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura *Ann. Int. Med.* 38: 433-469, 1953.
20. Stefanini and Adelson E.: Immunologic aspect of idiopathic thrombocytopenic purpura *J. Clin. Invest.* 31: 665, 1952.
21. Stefanini, Chatterjea J. B. Adelson E. and Mednicoff I. B.: Studies on platelets. Observations on the properties and mechanism of action of a potente platelet agglutinin detect in the serum of patient with idiopathic thrombocytopenic purpura with a note on the pathogenesis of disease *Blood* 8, 26-64, 1953.
22. James I. Tullies: The role of leukocyte and platelet antibody tests in management of diverse clinical disorders *Ann. of Int. Med.* 1165-1180, 1961.
23. Witebsky, E. Rose, Terplon, Paine, Egan: "Chronic Tyroiditis an auto-inmunization" *J.A.M.A.* 164:1439, 1957.
24. Williot and Whipple M. A.: Observations on interrelation of capillary platelet and splenic factors in thrombocytopenic purpura *J. Lab. & Clin. Med.* 26: 489-498, 1940.
25. Pohle R. and Meyer O.: Inability to demonstrate a platelet reducing substance in an acetone extract of the spleen from patientes with idiopathic thrombocytopenic purpura *J. Clin. Investigation* 18: 537, 1939.
26. Sprague, Harrington, Lange, Shapleigh: *J.A.M.A.* 150, 1193, 1952.
27. Stefanini and Plitman: *J. Clin. Investigation* 32, 606, 1953.
28. Harrington W.: The clinical significance of antibodies for platelets *Le Sang* 25: 712, 1954.
29. Harrington W., Minnich V., Animuro G.: The autoimmune Thrombocytopenias Reprinted from *Progress in Hematology* Grune & Stratron, 1956.
30. Doan C. A.: Hypersplenism *Bull. New York of Medicine* 25, 625-650, 1949.
31. Wiseman B. K., Doan C. A. and Wilson S. J.: The present status of thrombocytopenic purpura *J.A.M.A.* 115: 8-11, 1940.
32. Stefanini, Chatterjea, Dameshek, Zannos, Perez Santiago: The effects of transfusion of Platelet-Rich Polycythemic Blood on the platelets and hemostatic function in "Idiopathic" and "Secondary" Thrombocytopenic Purpura *Blood* 7:53-76, 1952.

33. Grandzean L. C.: A case of purpura hemorrhagica after administration of quinine with specific thrombocytolysis - *Acto Med. Scand* (suppl 213) 131: 165-170, 1948.
34. Abrams: Allergic purpura including purpura due to foods and infections *Am. J. Med.* 14, 605-632, 1953.
35. Bigelow and Desforges J. R.: Platelet agglutination by and abnormal plasma factor in thrombocytopenic purpura associated with quinidine ingestion *Amer. Jour. Med. Sc.* 224, 274-280, 1952.
36. Hirsch, Dameshek; Thrombocytopenic purpura due to allergy to quinidine. Study of the mechanism of thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 9: 828 - 883. 1950.
37. Ackroyd: The mechanism of the reduction of clot retraction by sedormid in the blood of patients who have recovered from Sedormid purpura *Clin. Science* 8: 235, 267, 1949.
38. Harrington, Minnich, Hollingsworth J. W. Moore: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura *J. Lab. Clin. Med.* 33: 1-10, 1951.
39. Dameshek W.: Method of simultaneous enumeration of blood platelets and reticulocytes, with consideration of normal platelets count in men and women. *Arch. Int. Med.* 50: 579-595, 1932.
40. Reesh M. and Ecker: An improved method for counting blood platelets] *A.M.A.* 80: 621, 1923.