

PURPURA ALERGICA TROMBOCITOPENICA *

JOSÉ ZEGARRA PUPPI

En el amplio campo de la Patología Médica los síndromes purpúricos vinculados a fenómenos alérgicos han adquirido singular importancia debido a los progresos de la Medicina en el terreno de la inmunohematología.

En estos estudios cobra singular relieve la patogenia inmunitaria de las trombocitopenias.

Hasta hace 15 años las teorías que explicaban las púrpuras trombocitopénicas se referían principalmente a la hiperfunción esplénica que deprimía la maduración de los megacariocitos o la salida de las plaquetas o que el bazo "secuestraba" los trombocitos de la sangre circulante produciendo el déficit correspondiente (1). Estas teorías que trataron de explicar ciertas púrpuras trombocitopénicas no llenaban los requerimientos científicos para poderlos aceptar definitivamente como causales de las trombocitopenias. En 1951 Evans (2) y Harrington (3) demuestran en un gran porcentaje de púrpuras trombocitopénicas, aglutininas antiplaquetarias que desaparecían o disminuían de acuerdo a la evolución de la enfermedad

Actualmente, gana terreno en la investigación inmunológica el concepto de que el alérgeno (agente etiológico del síndrome purpúrico) actuando sobre el R.E.S. condiciona la producción de anticuerpos: anticuerpos antihemáticos capaces de producir hemólisis; anticuerpos antiplaquetas y antimegacariocitos que condicionan la plaquetopenia y el cuadro hemorrágico; formación de anticuerpos antivvasos que serían responsables de las púrpuras angiopáticas (4).

Hoy día se tiene establecido que existe un mecanismo inmunológico en la etiopatogenia de ciertas púrpuras; de este concepto surgió la idea de entorpecer la formación de anticuerpos, aniquilando el sistema

* Resumen de la tesis presentada por el autor para graduarse como Doctor en Medicina, en el mes de julio de 1963.

linfático y el S.R.E. con radiaciones, gas mostaza, corticoides, cuando se quiere reducir las respuestas inmunológicas al efectuar injertos de médula ósea isóloga en los casos de aplasias (5).

La observación clínica y hematológica de numerosos casos de púrpura en cuya etiología intervenía la acción sensibilizante de un antibiótico, de una infección, de un alimento o de un producto químico y que mejoraban rápidamente con la administración de corticosteroides, me llevó a investigar la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de estos síndromes purpúricos que presentaban aspectos inmunológicos. Así fui seleccionando enfermos que padecían de púrpura y en los cuales se constataba disminución notable del número de plaquetas, coágulo irretráctil, signo de Rumpel-Leede positivo y presencia en la sangre de "Tart cells"; con el objeto de establecer la existencia de púrpura alérgica trombocitopénica.

El presente trabajo tiene el propósito de señalar que existen Púrpuras Trombocitopénicas de naturaleza alérgica y que la patogenia y clasificación de determinadas púrpuras trombocitopénicas consideradas hasta hoy día como Púrpuras Idiopáticas o Púrpuras Sintomáticas, obliga a incluirlas en el grupo de las Púrpuras Alérgicas.

FENOMENOS INMUNITARIOS DE LAS PURPURAS ALÉRGICAS

El concepto de Alergia establecido por vez primera por von Pirquet en 1906, considerándola como una alteración de la capacidad de reacción debido a la presencia de anticuerpos específicos ante el contacto de un alérgeno en un individuo sensibilizado, hoy día se basa en tres hechos, a saber: 1º Fenómeno alérgico; 2º Individuo alergizado; y 3º Enfermedad alérgica.

1º El fenómeno alérgico puro es una respuesta cualitativamente anormal que puede producirse en el organismo cuando se une el antígeno al anticuerpo celular específico. En Inmunología se llama antígeno a aquella sustancia capaz de provocar, bajo condiciones experimentales in vivo, la formación de anticuerpos. Cuando en alergia clínica se habla de antígenos o alérgenos, nos referimos a sustancias capaces de provocar la formación de anticuerpos celulares que al contactar de nuevo con el antígeno dan lugar al fenómeno alérgico.

La distinción entre los términos antígenos y alérgenos es superflua. El término antígeno se emplea en un sentido inmunológico más estricto mientras que el término alérgeno se usa más en alergia clínica. El concepto de antígeno implica el concepto de anticuerpo. De esta manera los anti-

genos deben considerarse, por su función antigénica, como inductores de la formación de anticuerpos.

2° El individuo alergizado se alergiza de dos maneras fundamentalmente distintas:

a) La mayoría de individuos sometidos a antígenos potentes desarrollan una alergia que tiende a desaparecer una vez suprimido el contacto con el antígeno. Los anticuerpos formados duran poco tiempo. Ejemplo, la enfermedad del suero.

b) Un grupo reducido de individuos —5%— poseen tendencias, parece de orden constitucional, a producir anticuerpos ante-antígenos débiles, lo que no ocurre en otras personas expuestas a los mismos estímulos.

El individuo alergizado presentará síntomas si contacta con una cantidad pequeña pero suficiente del antígeno.

3° Enfermedad alérgica es aquella en la que, como substratum fundamental y predominante, interviene un mecanismo antígeno-anticuerpo.

Para que se verifique la unión antígeno-anticuerpo debe existir antes la formación de anticuerpos y luego la presencia de antígenos para que pueda unirse al anticuerpo formado. Excepcionalmente se produce la alergización pasiva por fijar el feto anticuerpos preformados que llegan a través de la placenta.

En la transferencia de anticuerpos por transfusión sanguínea, la alergia que pueda producirse es poco duradera.

El cuerpo de doctrina alrededor de la interacción del antígeno con los anticuerpos en el tejido alergizado constituye un fenómeno importante para explicar la respuesta alérgica. La unión del antígeno con los anticuerpos específicos fijados en la superficie de la célula de los tejidos alergizados origina un trastorno físico-químico lesivo de las células afectadas. Como efecto de tal trastorno se produce alteración de la membrana celular y emigran de la célula histamina, serotonina y sustancias análogas. La salida de estas sustancias ejerce efectos en las mismas células afectadas y a veces en tejidos muy distantes que no participaron específicamente en la reacción inicial antígeno-anticuerpo. En síntesis, se produce: 1° en la célula, una copulación específica antígeno-anticuerpo local y con fenómenos locales, y 2° una acción inespecífica pero selectiva de ciertos productos derivados de la copulación local sobre un sistema farmacodinámico susceptible (18).

Boyd (19) sostiene que los procesos de inmunidad constituyen uno de los mecanismos de defensa del organismo contra las infecciones. Idealmente el organismo debería responder inmunológicamente sólo contra los

antígenos de los agentes nocivos para el mismo, tales como los microorganismos patógenos, bacterias, virus y parásitos.

Sin embargo, esto no sucede así y muchas veces simples proteínas pueden poner en movimiento estos mecanismos inmunitarios o alérgicos, desencadenando respuestas desfavorables para el organismo como los pólenes de determinados géneros de gramíneas, etc.

Ahora bien, tanto estas respuestas inmunológicas favorables en unos casos y desfavorables en otros, se deben a antígenos externos, es decir, situados inicialmente fuera del organismo.

Pero, actualmente, la observación clínica y de laboratorio y las experiencias en animales han demostrado que las proteínas del organismo pueden, en determinadas circunstancias, poner en marcha los mecanismos inmunitarios y desencadenar respuestas francamente desfavorables para el sujeto que las sufre. Se habla entonces de autoinmunización.

¿De qué manera la proteína de un organismo determinado puede llevar a alergizar a dicho organismo?

Se admiten tres caminos, según Wiener (20) y también Boyd (19).

1º—Los anticuerpos pueden haber sido formados inicialmente contra proteínas extrañas al organismo pero que tenían un parentesco químico antigénico, radicales activos comunes con determinadas proteínas propias del organismo sensibilizado.

2º—Según Wiener (19), también pueden existir individuos con una tendencia mucho mayor que la generalidad de la especie, a formar anticuerpos y en ese caso podría originarse autoanticuerpos contra sustancias que, por regla general, no los generan. Esto podría suceder en el L.E.D. y serían verdaderos autoanticuerpos.

3º—Finalmente, siempre de acuerdo a Wiener, agentes externos, tales como toxinas, drogas, bacterias o virus, podrían alterar las células del organismo, modificarlas en su estructura antigénica y transformarlas en antígenos contra su propio organismo, provocando la formación de verdaderos autoanticuerpos.

Wiener (26), para reconocer a un anticuerpo establece que:

1. Un anticuerpo es una globulina plasmática, generalmente de tipo gamma-globulina.

2. Se combina específicamente con su antígeno homólogo (pero puede, ocasionalmente, reaccionar cruzadamente con antígenos relacionados).

3. La unión antígeno-anticuerpo debe ser demostrada.

4. La unión se realiza bajo condiciones específicas de temperatura y en un medio específico y depende a veces de las condiciones físicas y químicas del antígeno.

5. Con el uso de procedimientos apropiados el complejo antígeno-anticuerpo puede separarse; si son usados antígenos celulares, este proceso se denomina "elución del anticuerpo". En nuestro propio campo, por lo tanto, la posibilidad de eluirse debe ser agregada a las propiedades del anticuerpo. Este anticuerpo eluido puede ser capaz de unirse con el mismo antígeno.

6. Algunos anticuerpos consumen complemento después de su unión con el antígeno y algunos son hemolíticos.

En el tipo de reacción inmediata, las sustancias histaminoides liberadas por la unión antígeno (bacteriana o viral) anticuerpo determinarían una trombopenia generalmente de corta duración. En el tipo de reacción intermedia, la unión antígeno-anticuerpo se haría sobre la superficie misma de las plaquetas, con su destrucción consiguiente.

Los anticuerpos anti-plaquetas fueron descritos por Grandjean (21) en 1948, mezclando la sangre de un paciente que había tenido púrpura, posiblemente por ingestión de quinidina.

Después Ackroyd (22) relató sus numerosas experiencias con Sedormid, demostrando cómo se producía la aglutinación y en presencia del complemento la lisis de las plaquetas. Se trata de una verdadera alergia a drogas, cuyo órgano de shock son las plaquetas.

Posteriormente se ha comunicado una serie de sustancias químicas cada vez mayor, capaces de producir este fenómeno:

Aquí debemos insistir en que estas púrpuras son de origen alérgico, como sostienen Boyd, Miescher y Harrington (23).

Finalmente, en cuanto al tipo de reacción tardía negado por Miescher en la etiología de las púrpuras trombopénicas alérgicas, podría, sin embargo, la alteración de los megacariocitos, tener un papel no desdeñable siendo la médula en este caso el órgano del shock.

Cuando las plaquetas actúan directamente como antígenos, provocando la aparición de anticuerpos antiplaquetas, debemos tener en cuenta lo siguiente: 1.—Qué clase de antígenos poseen las plaquetas; 2.—Qué anticuerpos provocan estos antígenos plaquetarios.

Miescher describe, los mecanismos que pueden llevar a la destrucción plaquetaria por el tipo de inmunidad citotrópica al actuar los trombocitos como antígenos verdaderos y específicos. Los héteroanticuerpos plaquetarios citotrópicos sólo tienen interés experimental. En cambio, mayor importancia tienen los isoanticuerpos, ligados por algunos a las aglutininas del tipo ABO y Rh; para otros autores sólo estarían absorbidos en la superficie de las plaquetas y para Miescher no tendrían mayor significación en la clínica, aunque sin desconocer que en ocasiones pueden dar lugar a reacciones transfusionales.

Por otra parte, Harrington y Sstefanini (24) han demostrado antígenos plaquetarios propios, sin relación con los grupos de la serie roja.

Pasemos a considerar, ahora, los anticuerpos plaquetarios de mayor interés, no sólo teóricos sino también prácticos, los autoanticuerpos.

Miescher, en su trabajo tantas veces mencionado, hace una detenida historia de todos los hechos que llevaron al descubrimiento de estos anticuerpos, que omitiremos para no alargar la exposición.

Stefanini y Dameshek (25) los consideran de aparición frecuente en P.T.I. Según ellos, la presencia de las aglutininas en esta afección no es una mera coincidencia. Aglutinan y lisan no solamente las plaquetas circulantes, sino también las plaquetas de los megacariocitos. Además, también alteran a los megacariocitos. Es posible, pero todavía incierto, que esas aglutininas sean anticuerpos provocados por antígenos, derivados de plaquetas anormales alteradas por productos bacterianos o virales, o por un ataque directo de estos agentes, aunque también es posible que las bacterias o los virus sean los directamente responsables de la P.T.I. crónicas, sin la participación de anticuerpos plaquetarios.

Se acepta que los anticuerpos se forman en los corpúsculos de Malpighio; es decir, en los centros de reacción. Sin embargo, para Gelin, los Ac se encuentran en la pulpa roja, opinión que también comparten Harrington y Miescher. El contenido en Ac de la sangre esplénica, es también notablemente superior al de la sangre periférica. Los Ag se almacenan principalmente en el bazo, aun cuando también lo hacen en el hígado.

La cópula, Ag-Ac, debería desarrollarse en las células plasmáticas (P. Renn). Según Karcher, la producción de Ac y la rápida saturación del Ag, influyen en la reacción Ag-Ac, mejorando de este modo las defensas del organismo.

La prueba de Coombs es más intensamente positiva en el bazo que en la sangre, la autoaglutinación es más acusada en los tejidos esplénicos y la relación de los títulos de aglutininas entre la sangre de la oreja y la de la vena esplénica es del orden de 1/40 frente a 1/1.300-1.600, respectivamente.

Según Schliephake, el bazo es un órgano de regulación. Para Dameshek, su acción sobre la médula ósea tiene lugar a través del sistema hipófisocórticosuprarrenal. Koyima y su escuela pretenden haber demostrado que este proceso se desarrolla gracias a la presencia de una sustancia activa humoral (peptina). Parece como si en la médula, los estímulos hormonales y neurovegetativos fueran transformados en sustancias humorales de carácter hormonal, destinados a provocar en los proce-

sos alérgicos, bien reacciones inmediatas o cambios funcionales de la hematopoyesis de larga duración.

Estas sustancias esplénicas —sustancias humorales activas con acción de tipo hormonal— poseen, al parecer, una misión de regulación. Se forman verosíblemente, bajo influencias hormonales (sistema córtico-suprarrenal) y neurovegetativas. En los procesos alérgicos también hay que tener en cuenta las acciones de este origen que modifican las estructuras hemopoyéticas y el cuadro de la sangre periférica. Con todo, como no ha sido posible establecer hasta ahora en forma concluyente la existencia de relaciones directas u hormonales entre el bazo y la gránulopoyesis (inhibición medular) y mucho menos todavía las que pudieran desarrollarse a través del sistema neurovegetativo (Koyima), sólo es posible recoger algunas comunicaciones aisladas referentes a estos aspectos y valorarlas con espíritu crítico. Es indudable que en las enfermedades alérgicas, la esplenectomía, como último recurso, puede proporcionar buenos resultados, como han comprobado recientemente Dameshek y colaboradores en estas anemias hemolíticas.

Hay que distinguir un hiper —un hipo— y un disfuncionalismo del bazo. El hiperesplenismo consiste en una actividad normal del bazo, pero de intensidad multiplicada, lo cual se traduce por una hemólisis muy superior a la normal, según demuestran las investigaciones llevadas a cabo con hematíes marcados con Cr^{55} , en las que se demuestra que todas las células incompatibles son captadas por el bazo (Jones), o sea, aparece una intensa inhibición medular (hiperplasia medular por inhibición de la maduración y exceso de destrucción granulocitopenia en la sangre periférica).

El hipoesplenismo determina una hiperplasia medular con granulocitosis y alteraciones morfológicas de los hematíes (formación de cuerpitos de Jolly y aumento del número de siderocitos). El disesplenismo (recuperación de las funciones embrionarias) puede originar una aplasia medular o una hematopoyesis mielometaplásica, pero también hiperplasias medulares y, sobre todo, alteraciones morfológicas del cuadro hemático en el sentido de un cuadro de tipo embrionario o una anemia de tipo embrionario (Hittmair).

En los procesos alérgicos puede presentarse cualquiera de estas alteraciones hematológicas. Normalmente, el bazo como órgano de regulación tiende a inhibir los procesos metabólicos alérgicos (F. Schleinzer). Según Schliephake y su escuela, los extractos esplénicos no sólo desarrollan una acción inhibitoria de la inflamación, sino también una potente acción antialérgica; estos extractos aumentan, en dependencia de un factor termolábil del suero, el índice opsónico de los leucocitos frente a la

tinta china, a los cocos y a los bacilos tuberculosos, aceleran e intensifican el choque anafiláctico e influyen favorablemente sobre las enfermedades alérgicas, todo lo cual ha sido repetidamente comprobado (Urbach, Schurch, Lessmair, Karcher, Piorkowsky).

Para Vogt (Schliephake), el hecho de que después de la esplenectomía, el choque alérgico se presente con retraso, y más débilmente aunque de curso más prolongado, se debe a diversas influencias ejercidas por la substancia esplénica sobre la alergia general y de los tejidos. Schleinzer, basándose en sus observaciones (inyección intracutánea de suero conteniendo Ag con extractos esplénicos y de otros órganos, seguida, tres días después, de inhalaciones del alérgeno con y sin esplenectomía), llega a la conclusión de que la alergia hística es debilitada por la substancia esplénica.

Mayr-Moncorps consiguió provocar una disminución de la eosinofilia mediante la inyección de extractos esplénicos. Por su parte Beickert-Zachert han comprobado una intensificación notable de las reacciones anafilácticas pasivas y menos acusada de las activas, al cabo de 10 días de la extirpación del bazo. Junto a todos estos factores, la hemólisis esplénogena desempeña un papel especial (26).

El diagnóstico de Púrpura Alérgica se basa necesariamente en el concepto de alergia, o sea en las alteraciones de la capacidad de reacción debido a la presencia de anticuerpos específicos frente a un alérgeno en un individuo sensibilizado. Se produce así la reacción antígeno-anticuerpo ya sea tisular o humoral, con las consiguientes manifestaciones del órgano, aparato o tejido que ha sido el asiento de este fenómeno.

Las bases para el diagnóstico de síndrome purpúrico alérgico son las siguientes:

1. Antecedentes de manifestaciones alérgicas en los familiares.
2. Antecedentes de manifestaciones alérgicas en el enfermo.
3. Los fenómenos alérgicos son habitualmente de tipo accésional, crítico; aun en sus manifestaciones crónicas existe siempre la tendencia a la agudización paroxística.
4. Las manifestaciones clínicas son reversibles con el tratamiento antialérgico o con la supresión o alejamiento del antígeno.
5. Las alteraciones hemáticas desaparecen o mejoran con el tratamiento antialérgico o con la supresión o alejamiento del agente causante de la púrpura.
6. Los test de investigación alérgica.

7. Determinación de aglutininas plaquetarias.

8. La presencia de Tart cells.

Establecí el diagnóstico de purpura alérgica, en los once casos estudiados, siguiendo las bases que acabo de señalar; excepto la determinación de aglutininas por falta de los equipos necesarios. Tengo el propósito de efectuar estas investigaciones tan pronto disponga de dichos equipos.

MATERIAL Y METODOS

Los enfermos estudiados pertenecen en su mayoría a la población hospitalaria de diferentes nosocomios de Lima y Callao. Un paciente es de atención privada.

Un total de 12 enfermos constituye el material de estudio, o sea enfermos que han presentado manifestaciones de púrpura.

De los 12 casos, 9 corresponden a Púrpura Alérgica Trombocitopénica y 2 casos, N° 3 y N° 6, a Púrpura Alérgica no Trombocitopénica del tipo Schönlein-Henoch. He agregado este caso con la finalidad de realizar la confrontación entre Púrpuras Trombocitopénicas y no Trombocitopénicas.

Un caso, el N° 11, corresponde a Síndrome Purpúrico Sintomático en el curso de una Pancitopenia debida a Hipoplasia Medular.

A los enfermos de los casos 11 y 12 se les practicó Esplenectomía porque los cirujanos tratantes consideraron que existía un factor de Hiperesplenismo que motivaba el Síndrome Purpúrico.

En todos los casos el diagnóstico de la enfermedad se realizó en base a la historia clínica, en el examen clínico, en el estudio hematológico incluyendo biopsia de médula ósea y en el tratamiento con corticosteroides o con esplenectomía.

La edad de los enfermos ha oscilado entre 1 año y 65 años.

En cuanto al sexo, 7 enfermos son de sexo masculino y 5 de sexo femenino.

La duración de la enfermedad osciló entre 3 meses y 15 años.

El planteamiento de la investigación estuvo dirigido a establecer:

- a) Las manifestaciones de alergia clínica con los antecedentes alérgicos en los familiares, con los síndromes alérgicos en los mismos enfermos.
- b) Con el estudio hematológico siguiente:
Hematíes, Hemoglobina, Hematocrito, Reticulocitos, Leucocitos, T.



Fig. 1. Células 1 al 6 corresponden a células "L. E." Células 7, 8 y 9 muestran las características de las Tart Cells.

de Coagulación, T. de Sangría, Retracción del Coágulo a las 24 horas, Plaquetas, Tart Cells, Rumpel-Leede, Megacariocitos.

- c) Con la respuesta al tratamiento con corticoesteroides.
- d) Con el resultado de la esplenectomía.

El recuento de plaquetas en el plasma fue practicado siguiendo el método descrito por Rec-Ecker.

El Mielograma se realizó siguiendo el método de aspiración por punción del esternón en los adultos y punción de la cresta iliaca en los niños.

La presencia de Tart Cells en la sangre de enfermos con procesos de alergia y enfermedad del suero ha sido señalada por distinguidos investigadores

Maxwell M. Wintrobe (27) establece que el fenómeno de Tart Cells consiste en monocitos que contienen un núcleo ingerido con preservación de la estructura nuclear. Sostiene este autor que la núcleofagocitosis o Tart Cells puede ser distinguida del fenómeno L.E. por el hecho de que en este caso los leucocitos polinucleares y los linfocitos pierden su estructura original, ésta aparece relativamente homogénea e hinchada y rompe la membrana nuclear. Caracteriza al fenómeno L.E. la disolución de los núcleos por despolemerización del ácido ribonucleico por acción de un componente de la serogammaglobulina.

En la foto N^o 1, tomadas del Clinical Hematology de Maxwell Wintrobe, 5ta. edición, año 1961, se puede apreciar claramente la diferencia que existe entre las células L.E. y las Tart Cells.

C A S U I S T I C A

A continuación presentaremos breves extractos de las historias de nuestros pacientes:

C A S O 1

H.C.P. 38 años, mestizo, abogado. Tiempo de enfermedad: 8 días. Enfermedad actual: Equimosis en mucosa y petequias en miembros superiores y torax. Al siguiente día hematemesis y petequias en miembros inferiores; 24 horas después, hematuria total, melena, encías sangrantes y hemorragia conjuntival.

Examen clínico: hígado, bazo y ganglios, normales.

Antecedentes: Desde hace 2 años uso reveladores de fotografía. Evolución: Favorable. Tratamiento: Con Prednisona. Resultado: Excelente.

C A S O 2

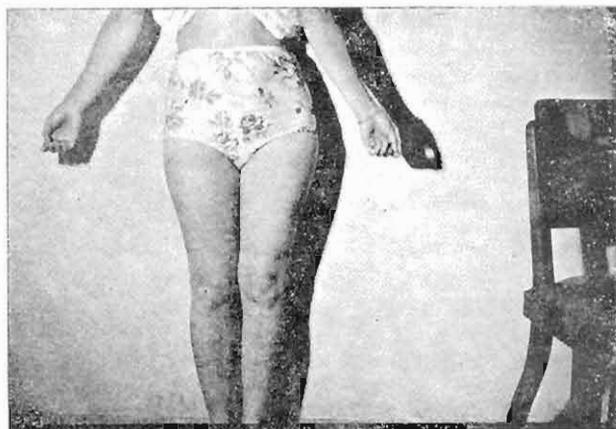
V.H. 24 años, empleado. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 15 días. Enfermedad actual: Malestar general, dolores osteoarticu-



Fig. 2 (Caso 2). Enfermo en pleno rash purpúrico.



Fig. 3 (Caso 2). Rash purpúrico 4 horas después del test con oxitetraciclina.



Figs. 4 y 5 (Caso 3). Rash purpúrico antes del tratamiento con corticoesteroides.



lares, fiebre y sudoración generalizada. Examen clínico: Hígado a un cm. por debajo del reborde costal. Bazo: normal.

Evolución: Se administró oxitetraciclina, 500 mgr. endovenoso, 3 días seguidos, luego 1 gr. diario oral; al sexto día Petequias y equimosis cutáneo-mucosas en cara, tronco y miembros superiores que desaparecieron a los 9 días.

Suspendida la oxitetraciclina las lesiones hemorrágicas desaparecieron. En estas condiciones se practicó el Test cutáneo, diagnóstico con oxitetraciclina y cuatro horas después de realizado el Test reaparecieron las lesiones equimóticas. Debido a un brote febril, 5 días después se administra al enfermo Navobiocina sódica, 125 miligramos cada 6 horas; al día siguiente el enfermo hizo un rash hemorrágico. Se recuperó y fue dado de alta dos meses después. En enero de 1959 reingresa al Hospital por amigdalitis supurada y se le administra sulfadiazina 6 gramos. Un mes después presenta enteritis y recibe cloromicetina y combiótico. Fallece el enfermo por agranulocitosis.

C A S O 3

B.V. de O. 26 años. Quehaceres domésticos. Antecedentes familiares: Padre falleció de hemorragia. Madre padece de urticaria con frecuencia. Antecedentes personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 2 años. Enfermedad actual: En 1957 Petequias en todo el cuerpo que por épocas disminuyen en cantidad. Acusa cansancio. Examen Clínico: Palidez de la cara. Petequias en todo el cuerpo, excepto cara, palma de las manos y axilas. Hígado: normal. Bazo: normal. Sistema Linfático: normal. Evolución: favorable. Tratamiento: con Dexametasona. Resultado: favorable.

C A S O 4

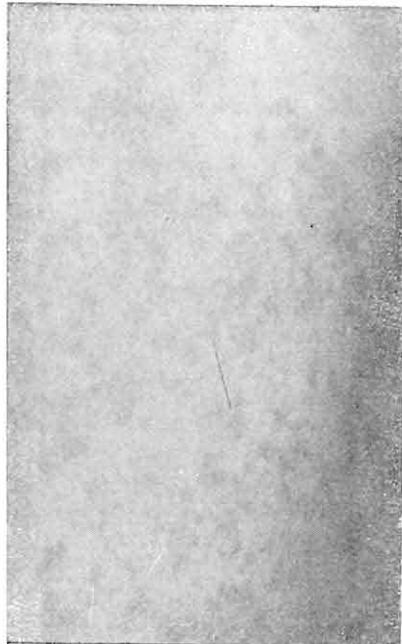
A.R.S. 23 años. Charolador. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 2 meses. Enfermedad actual: marzo de 1960: Rash purpúrico en piel del tórax, abdomen, antebrazos, miembros inferiores y mucosa bucal. 4 de mayo de 1960 abundante hemorragia por alvéolo del segundo premolar inferior derecho. 6 de mayo de 1960 hematuria, 7 de mayo de 1960, melena. Examen clínico: Rash purpúrico ya señalado. Enfermo pálido. Hígado: normal. Bazo: esplenomegalia. Evolución: favorable. Tratamiento: con Dexametasona. Resultado: excelente.

C A S O 5

L.F. 21 años. Pescador. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 15 días. Enfermedad actual: 10 de junio de 1961 Petequias en la cara posterior del tórax, miembros superiores e inferiores, a los pocos días gingivorragias. Examen clínico: Petequias en regiones ya señaladas. Hígado: normal. Bazo: normal. Ganglios: normales. Evolución: favorable. Tratamiento: Levadura de cerveza, ácido ascórbico y Per-nexin intramuscular. Resultado: favorable.

C A S O 6

A.J. 17 años. Vendedor de tienda de abarrotes. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 15 días. Enfermedad actual: El 4 de setiembre de 1961 Petequias en miembros inferiores y tronco. Prurito, dolor epigástrico y vómitos alimenticios. Dolor en ambas rodillas. Examen clínico: Petequias en gran cantidad en miembros inferiores, tronco y órganos genitales. Hígado y Bazo: en límites normales. Ganglios: normales. Evolución: favorable. Tratamiento: con Dexametasona. Resultado: excelente.



Figs. 6 y 7 (Caso 7). Antes del tratamiento con corticoesteroides.

C A S O 7

R.Z.L. 30 años. Comerciante de abarrotes. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 6 meses. Enfermedad actual: Hace 6 meses equimosis en antebrazo derecho. Hace 15 días equimosis en brazo izquierdo y petequias en miembros superiores e inferiores. Gingivorragia, abundante durante 9 días. Desde hace un mes ingiere 2-3 tabletas de mejoral, diariamente. Examen clínico: Equimosis en miembros superiores, ambos muslos, pierna izquierda. Petequias en abdomen, regiones lumbares y torax, en miembros superiores. Hígado y bazo: Límites normales. Ganglios: No se palpa. Evolución: Favorable. Tratamiento: Con Dexametasona. Resultado: Bueno.

C A S O 8

R.R. de S. 65 años. Tiempo de enfermedad: 3 años. Enfermedad actual: Desde hace 3 años manchas equimóticas en todo el cuerpo, que sin ningún tratamiento desaparecieron. Hace tres meses rajaduras en pies y manos. En estas condiciones ingirió pescado, carne de choncho y palta. Inmediatamente le aparecieron ronchas en el cuello, manos y pies acompañada de escozor, siendo tratada con Mesantoina y Clorotrimetón. Los síntomas señalados se acentúan y es tratado con ACTH con lo cual mejora. Luego le aplican Discreticina y le administraron Misteclin notando que su estado general empeoró y le aparecieron manchas de color rojo vinoso en toda la piel y que se le hinchó todo el cuerpo.

Examen clínico: La piel de todo el cuerpo de color rojo vinoso, con petequias en el dorso de la nariz. La piel de la cara, miembros superiores y tórax presentan zonas en descamación de color blanquizo. Se aprecia edema generalizado en todo el cuerpo. Evolución: Favorable. Tratamiento: Con Dexametasona. Resultado: Excelente.

C A S O 9

J.G. 60 años. Antecedentes personales: Hace 15 años Prótesis Dental. Antecedentes patológicos: Padece de Sinusitis. Enfermedad actual: Desde hace 15 años petequias y equimosis en miembros superiores e inferiores que se presentan por temporadas en mayor proporción; expresa que nunca le desaparecieron por completo. Ha recibido tratamiento médico con antihistamínicos, vitamina K y Rutin C.

Examen clínico: Petequias y equimosis en ambos brazos y piernas. Hígado: normal. Bazo: normal. Evolución: Favorable. Tratamiento: Supresión de la prótesis dental y prednisona. Resultado: Excelente.

C A S O 10

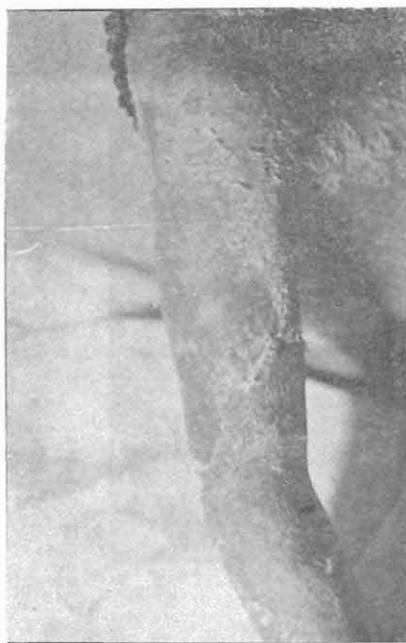
A.B.S. 1 año 3 meses. Tiempo de enfermedad: 3 meses. Enfermedad actual: Hace 3 meses presentó diarreas, tos y fiebre durante tres días. Examen clínico: Petequias diseminadas en miembros inferiores y abdomen. Aparato respiratorio: Estertores roncantes en ambos campos pulmonares. Examen radiográfico de pulmones: Sombra en región parahiliar izquierdo. Evolución: Favorable. Tratamiento: Penicilina, vitamina C y Prednisona. Resultado: Ha experimentado mejoría. Recién tiene tres días de tratamiento con Prednisona.

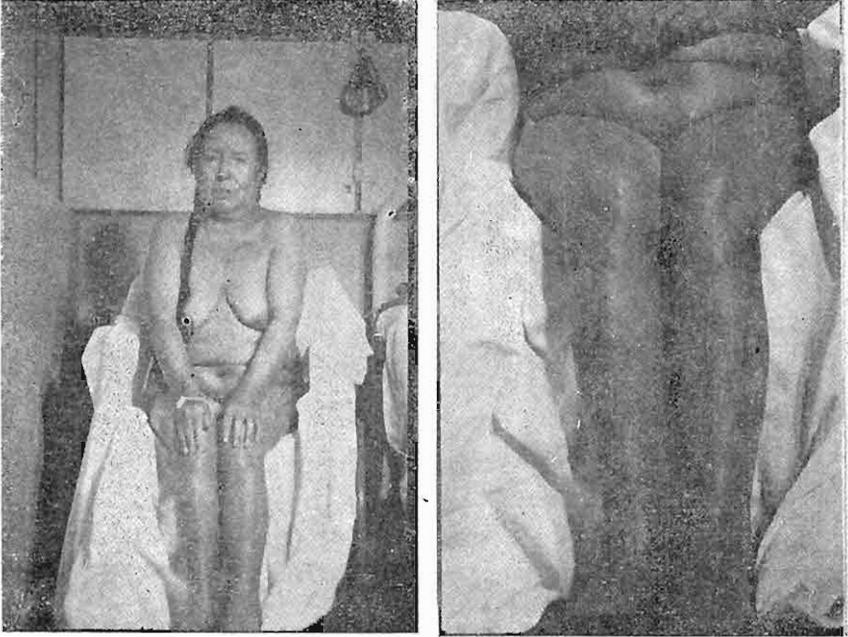
C A S O 11

J.G. 14 años. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 2 años. Enfermedad actual. Presenta epistaxis frecuentes que se han acentuado últimamente produciendo síntomas de anemia aguda. Fue tratado con Dexametasona y cauterizaciones locales, mejoró y fue dado de alta. 30 días después nuevamente epistaxis, gin-



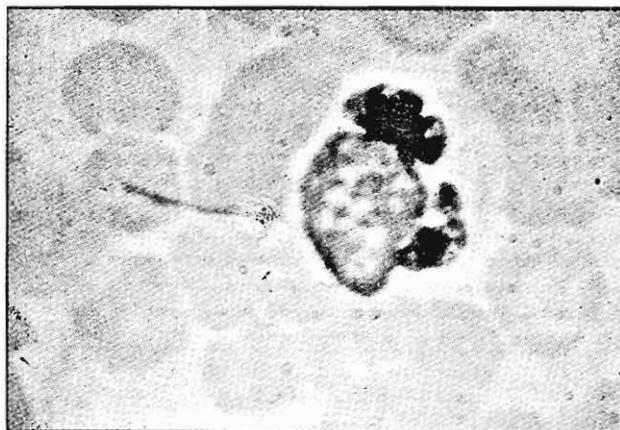
Figs. 8, 9, 10 y 11. Antes del tratamiento con dexametasona.





Figs. 12, 13 y 14. (Caso 8) Después del tratamiento con dexametasona. Resultado eficaz.





Figs. 15 y 16. Tart Cells encontradas en la sangre de los casos 3, 7, 8, 10 y 12.

givorragias y petequias; además síntomas de anemia. Examen clínico: Palidez de piel y mucosas, abundantes petequias en tórax, abdomen y muslos. Hígado y bazo en límites normales. Evolución: Desfavorable. Tratamiento: Dexametasona, transfusiones de sangre y esplenectomía. Resultado: Falleció; presentando antes del deceso pancitopenia por marcada hipoplasia medular.

C A S O 1 2

N. M. H. 2 años ó meses. Antecedentes familiares y personales: Sin importancia. Tiempo de enfermedad: 2 años. Enfermedad actual: Epistaxis frecuentes y copiosas. Petequias en la cara, pabellones de las orejas, miembros superiores e inferiores, tórax. Equimosis en la pierna derecha.

Examen clínico: Enferma muy pálida. Petequias en regiones señaladas. Equimosis en la pierna derecha. Hígado y Bazo: En límites normales. Sistema linfático: Poliadenia a pequeños ganglios, no dolorosos, en regiones submaxilares e inguinales. Evolución: Desfavorable. Tratamiento: Transfusiones de sangre, esplenectomía; últimamente se ha indicado corticoesteroides. Resultado: Hasta el momento presenta —seis meses después de la extirpación del bazo— se mantiene la anemia y la trombopenia.

RESULTADOS

En el cuadro 1 señalo la edad, el tiempo de enfermedad y la sintomatología de los 9 casos de Púrpura Alérgica Trombocitopénica, de los 2 casos de Púrpura Alérgica no Trombocitopénica tipo Schölein-Henoch. Casos 3-6 y el caso de Hipoplasia Medular, caso 11.

En cuanto a los 9 casos de Púrpura Alérgica Trombocitopénica, encontré lo siguiente: Niños 22.2, adultos 77.7. Fiebre 44.4, Petequias 100, Equimosis 77.7, Epistaxis 11.1, Gingivorragias 33.3, Hematemesis 11.1, Melena 22.2, Hemorragia conjuntival 22.2, Mialgias 11.1, Dermatitis 11.1, Edema alérgico 11.1 por ciento.

En el cuadro 2 se aprecia el estudio hematológico de los 12 casos casos citados antes del tratamiento.

En lo que se refiere a los 9 casos de Púrpura Alérgica Trombocitopénica, la investigación hematológica dio el siguiente resultado: Anemia y disminución de la hemoglobina 77.7, Hematocrito disminuido 66.6, Reticulocitos aumentados 33.3, Leucocitosis 22.2, Leucopenia 55.5, Tiempo de coagulación alargado 44.4, Tiempo de sangría prolongado 66.6, Coágulo irretráctil a las 24 horas 100, Trombopenia 100, Tart Cells 71.4, Rumpel Leede 66.6, Megacariocitos 66.6 por ciento.

En el cuadro 3 se observa el cuadro hematológico después del tratamiento de 11 casos; porque el caso 10 recién ha iniciado el tratamiento con corticoesteroides. Oportunamente consignaré los resultados.

De los 11 casos señalados, 8 corresponden a Púrpura Alérgica Trombocitopénica y en la investigación hematológica se halló lo siguiente:

SINDROMES PURPURICOS. EDAD. TIEMPO DE ENFERMEDAD. SINTOMATOLOGIA

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EDAD	38 a.	24 a.	26 a.	23 a.	21 a.	17 a.	30 a.	65 a.	60 a.	1 a. 3m	14 a.	2 a. 6m.
T. ENFERMEDAD	15 días	15 días	2 años	2 meses	15 días	15 días	6 meses	3 a.	15 a.	3 m.	1 año	2 años
FIEBRE		si	si	si						si	si	si
PETEQUIAS	++ +	+++	+++	+++	+++	++	++	++++	+++	+++	++	++ +
EQUIMOSIS	++ +	+++	+++	++			++	+++	+++			++
EPISTAXIS												++ +
GINGIVORRAGIA				++++	++		+++				++	++ +
HEMATEMESIS	++											
MELENA	++			+++								
HEMATURIA	+++			+++								
HEMORRAGIA CONJUNTIVAL	++							++				
MIALGIAS		si	si			si						
DERMATOSIS								++				
EDEMA								++ +				

Anemia 37.4, Hemoglobina disminuida 42.8, Hematocrito disminuido 28.5, Reticulocitos aumentados 28.5, Leucocitosis 33.3, Leucopenia 50, Tiempo de coagulación alargado 14.4, Tiempo de sangría 14.4, Trombopenia 57.1, Rumpel Leede 42.8 por ciento.

TRATAMIENTO

El descubrimiento de la acción clínica de la cortisona y la corticotrofina se debe a P.S. Hench y la técnica bioquímica de la producción sintética de cortisona a E.L. Kendall.

La desaparición temporal de la poliartritis evolutiva después de las intervenciones quirúrgicas o de anestesia, indujo a Hench (quien conocía que un trauma requiere un esfuerzo por parte de las glándulas suprarrenales) a suponer que el factor que modificaba la artropatía era la hormona suprarrenal. Después de numerosas investigaciones fue identificado el compuesto E. de Kendall. La preparación de esta substancia en grandes cantidades fue llevada a cabo por Sarrett en 1944, aunque su introducción real en la clínica sólo tuvo lugar en 1948. El primer caso clínico tratado con cortisona fue una forma grave de poliartritis crónica evolutiva, publicada por Hench y colaboradores.

En 1933, la córticotrofina fue aislada, simultáneamente, por varios investigadores que trabajaban por separado y en 1943 fue preparada en cantidades industriales por Evans y Simpson a partir de la hipófisis de cerdo y por Sayers a partir de la hipófisis de cordero.

En los años siguientes, estas hormonas, debido a sus acciones múltiples, fueron aplicadas a la terapéutica de las más variadas enfermedades.

Un año después de su introducción en clínica, diversos autores publicaron interesantes resultados obtenidos con el uso de la cortisona y de la córticotrofina en las enfermedades de la sangre (tumores linfáticos, leucemia aguda). Durante los últimos años la aplicación de estos productos en las enfermedades de la sangre se ha extendido considerablemente y su efecto ha sido estudiado en las formas más variadas de enfermedades hematológicas (leucemias, anemias hemolíticas, trombopatías, agranulocitosis, enfermedad de Hodgkin, etc.)

Thor Witte (32) y otros sostienen que las hormonas esteroideas no modifican la concentración de plaquetas, pero que mejoran su capacidad funcional.

En los últimos años se han efectuado experimentos con estas hormonas en los síndromes hemorrágicos. Witte, en experiencias de púrpuras en ratas, observó que la administración preventiva de córticotrofina determina la aparición de formas atenuadas.

SINDROMES PURPURICOS.- CUADRO HEMATOLOGICO ANTES DEL TRATAMIENTO

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HEMATIES	2'160,	3'410,	4'860,	2'330,	5'550,	5'982,	3'590,	1'370,	4'370,	3'750,	3'080,	2'400,
Hb.	5.9	9.7	14.60	8	16.8	14	11	5	12.5	11	10.4	4.5
HEMATOCRITO	21	33.5	34	25.8	48	47.5	34	15.5	40	34	30	37
RETICULOCITOS	2	2.1	3.8	10	0.1	2	4.6	10	0.8	1.4	0.8	2.2
LEUCOCITOS	12,807	3,860	11,100	5,440	7,520	15,100	5,600	920	7,800	4,760	2,900	9,800
T. COAGULACION	7'	9'	8'	7'30"	11'30"	8'	18'	8'	10'30	7	9'30"	7'
T. SANGRIA	+ 15'	3'40"	1'	+ 10'	+ 10'	1'	+ 10'	10'	+ 15'	3'45	16'30"	1'25"
R. COAGULO 24 HRS.	Incomp.	Incomp.	Comp.	Incomp.	Irretrac.	Incomp.	Irretrac.	Irretrac.	Irretrac.	Irretrac.	Irretrac.	Irretrac.
PLAQUETAS	45,	190,	395,	9,320	8,	210,	11,	14,	11,	94,	38,	30,
TART CELLS	-	-	++	Negat.	-	Negat.	++	++	-	++	-	++
RUMPEL-LEED		++ 5'		+ 4'		++ 5'	++++ 5'	++ 5'	++ 5'	++ 5'		++ 5'
MEGACARIOCITOS	++++	+ N	+++	++ N	++ N	+ N	++ N	++ N		N	N	+ + N

Se ha establecido que la patogenia de la trombopenia aguda está regida por la acción de las trombo-aglutinas, cuya formación es inhibida por estas hormonas. En esencia, que los corticoesteroides y ACTH. bloquean la formación de anticuerpos, evitando que la médula sea el órgano de choque de la reacción Antígeno-anticuerpo.

Considerando que la anemia y la trombopenia constituyen las perturbaciones más importantes en la mayoría de los síndromes purpúricos estudiados se utilizó transfusiones de sangre fresca, ya que las plaquetas tienen escasa duración y que la B.A.A. es muy lábil.

En los pocos casos en los cuales el índice de coagulación y el tiempo de sangría se encontraron incrementados, se administró coagulantes y Vitamina C.

Pero el tratamiento fundamental se realizó en todos los casos utilizando Dexametasona o prednisona.

La dosis y la vía de administración así como el tiempo de mantenimiento de la administración de los corticoesteroides estuvieron condicionados a la mayor o menor gravedad del caso, a la mayor o menor intensidad de los síntomas, pero siempre se inició el tratamiento con dosis altas $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ mgr. por Kg. de peso, por día, en lo posible vía intramuscular 6 a 8 días. Obtenida la mejoría se redujo la dosis diaria a la mitad de la dosis inicial y posteriormente se administró una dosis de mantenimiento por vía oral hasta que hubieran desaparecido las manifestaciones purpúricas y que la cifra de plaquetas fuera aceptable. Esta dosis de mantenimiento consistía en una tableta de 0.5 mgr. 3 veces al día en adultos o media tableta en niños.

El resultado en unos casos fue moderadamente favorable y en otros excelente, como el caso 4.

Siguiendo a J. Bernard y colaboradores (28, 29, 30, 31 y 32), que señalan que el tratamiento hormonal está indicado en las trombopenias recientes y que cuando no se obtienen resultados favorables a los tres meses debería ser recomendada la esplenectomía, se practicó esta operación al caso 12.

A la citada niña se le extirpó el bazo y dos bazos aberrantes. La evolución posterior con recidivas de las petequias, la persistencia de la anemia y de la trombopenia demuestran que el factor etiológico o patológico no radica en el bazo.

En el caso 11 el síndrome purpúrico está vinculado a una hipoplasia medular; se consideró que en esta hipoplasia medular el bazo podría ser el órgano productor de un agente, en este caso un anticuerpo inhibidor de la médula ósea lo que acarrearía la trombopenia. Se apoya este criterio en el informe acerca de la obtención de una sustancia de-

nominada trombocitopen encontrada en el bazo de los enfermos con púrpura hemorrágica y que fue capaz de producir trombocitopenia en conejos.

Por otra parte, Kanelzon recomendó la extirpación del bazo en las trombopenias, basado en la hipótesis de que las plaquetas son destruidas por el bazo hiperesplénico con mayor rapidez que lo normal.

Al caso 11 se le practicó la esplenectomía. El resultado fue ineficaz; pocos meses después falleció en hipoplasia medular con intensa anemia.

No he utilizado ACTH por no haber dispuesto de esta sustancia en cantidad suficiente para una adecuada investigación.

DISCUSION

Hasta el momento presente la designación de púrpura alérgica se refiere a un grupo de púrpuras no trombocitopénicas que se caracterizan por ir acompañadas de síntomas o signos de alergia, como eritema, urticaria o derrames serosos en los tejidos subcutáneos, o submucosos, o en las vísceras. Cuando la enfermedad va acompañada de ciertos síntomas gastrointestinales y articulares se le denomina síndrome de Schölein-Henoch; pero el término púrpura alérgica incluye a la púrpura asociada con eritema simple, multiforme, ampoloso, vesiculoso o nudoso, urticaria pigmentada y edema angio-neurótico. La verdadera naturaleza de estas púrpuras es aún poco conocida.

La entidad clínica, clásica de la púrpura alérgica, es la púrpura de Schölein-Henoch, llamada también peliosis reumática, púrpura anafilactoide, toxicosis capilar hemorrágica, y caracterizada por una inflamación perivascular en las lesiones cutáneas y en los casos graves de una arteriolitis necrosante. La extravasación sanguínea se debe a aumento de permeabilidad del endotelio capilar.

A menudo se ha considerado que la causa desencadenante es bacteriana o alimenticia. Aunque entre las causas de alergia bacteriana se ha considerado a diversas infecciones, especialmente a la tuberculosis, y a vacunas tales como la antitífica, el estreptococo ha sido responsabilizado en la mayoría de los casos. Las evidencias son sólo circunstanciales. Así, las infecciones estreptocócicas de las amígdalas y faringe son frecuentes en los pacientes con el síndrome de Henoch-Schölein y, a menudo, han aparecido casos, después de infecciones estreptocócicas. Se han descrito unos pocos casos en los cuales la hipersensibilidad a ciertos alimentos parecía ser la causa de la enfermedad. Los huevos, la leche, el chocolate,

el trigo y las habas han estado implicados las más de las veces, pero algunos incluyen, asimismo, al tomate, cebolla, papas, ciruelas, zarzamora, frutilla, nueces, pescado, cangrejo de mar, carne de cerdo y pollo. También han sido descritos como agentes etiológicos la hipersensibilidad al frío y la picadura de insectos. La estrecha relación patogénica existente entre la púrpura trombocitopénica inducida por medicamentos y el síndrome de Schölein-Henoch, está sugerida por los estudios de casos, tales como uno en el cual la sensibilidad a la quinina estaba asociada a un cuadro clínico semejante al del síndrome de Schölein-Henoch. En este caso se observó eritrofagocitosis, un factor sérico que podía inducir la eritrofagocitosis en la sangre normal, un aumento de la fragilidad capilar y una disminución transitoria en el número y morfología anormal de las plaquetas.

Hasta aquí el concepto de púrpura alérgica, señalado por casi todos los investigadores y caracterizado porque las plaquetas sanguíneas no se hallan muy afectadas y los tiempos de sangría y de coagulación así como la retracción del coágulo son normales.

De los doce casos de púrpura que presento, dos casos, los números 3 y 6, corresponden al tipo Schölein-Henoch. Estos dos casos presentan cifra normal de plaquetas.

En el caso 3 se encontró Tart Cells en sangre y respondió favorablemente al tratamiento.

El caso 6 acusa el cuadro abdominal doloroso frecuente en el tipo Schölein-Henoch.

El caso 11 ya lo expresé, corresponde a Púrpura Sintomática en el curso de una Hipoplasia medular.

Los nueve casos restantes catalogados como correspondientes a Púrpura Alérgica Trombocitopénica presentan trombopenia, varios de ellos presentan el antecedente de un proceso infeccioso en actividad que cesó con el tratamiento correspondiente.

Algunos acusan prurito, otros manifestaciones de Dermatitis de tipo alérgico.

El 71.43% tienen Tart Cells en sangre, lo que demuestra que se trataría de procesos de naturaleza alérgica.

Finalmente la forma accesional como se produjo el síndrome purpúrico y su respuesta al tratamiento corticoesteroide me permiten afirmar que los nueve casos, debidamente estudiados, corresponderían a Púrpura Alérgica Trombocitopénica.

Descarto la Púrpura Idiopática o enfermedad de Werlhof por las manifestaciones alérgicas de tipo accesional y la presencia de Tart Cells que han presentado los enfermos citados.

CONCLUSIONES

- 1ª Que existen Púrpuras Alérgicas Trombocitopénicas.
- 2ª Las Púrpuras Alérgicas Trombocitopénicas son relativamente frecuentes.
- 3ª Que la anemia y la trombopenia que provocan pueden adquirir caracteres de gravedad.
- 4ª Que el tiempo de enfermedad es variable; de dos semanas hasta dos años.
- 5ª Que las recidivas son frecuentes cuando el individuo recibe la acción del alérgeno.
- 6ª Que el síntoma y signo más frecuentes es la petequia; que se presenta en el 100% de los casos.
- 7ª Que la presencia de Tart Cells en la sangre es un elemento importante en el diagnóstico de Púrpura Alérgica.
- 8ª Que lo fundamental en el tratamiento de la púrpura alérgica es bloquear la producción de anticuerpos y esto se puede conseguir con corticoesteroides y ACTH.
- 9ª Que la esplenectomía en algunos casos en los cuales se sostiene que existe hipersplenismo no siempre produce resultados favorables.
- 10ª Que antes de practicar la esplenectomía debe efectuarse una exhaustiva investigación que precise la participación del bazo en el síndrome purpúrico.
- 11ª Que el tratamiento definitivo sería la determinación de anticuerpos antihemáticos, anticuerpos antiplaquetas y anticuerpos antivascos, con los cuales se podrían preparar los extractos alérgicos correspondientes y practicar el tratamiento desensibilizante específico.

B I B L I O G R A F I A

1. Dameshek, W. and Miller, E.B.: The Megakaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, a Form of Hypersplenism. "Blood", 1,27, 1946.
2. Evans, R.S. and Duane, R.T.: Acquired Hemolytic Anemia. "Blood", 4, 1196, 1949.
3. Harrington, W.J.: Minnich, V. Hollingsworth, J.W. and Moore, C.V.: Demonstration of a Thrombocytopenic Factor in the Blood of Patients with Thrombocytopenic Purpura "J. Lab. & Clin. Med.", 38,1, 1951.
4. Subauste, C.: Symposium sobre enfermedades del colágeno, 1, 7, 1958.
5. Etcheverry M.A.: Relato sobre linfopatías en el 1er. Congreso Latino-Americano de Cancerología. Octubre 1959. Buenos Aires.
6. M. Wintrobe: Hematología Clínica. 4ta. Edición. Tomo 2. XVII, 828, 1961.

7. Ciscar, F.; Farreras, P.: *Dianóstico Hematológico*. IX, 652, 1960.
8. Brown, D.N. and Elliott, R.H.E.: The results of Splenectomy in Thrombocytopenic Purpura. "Jour. Am. Med. Assn." 107, 1, 781, 1936.
9. Eliason, E.L. and Ferguson, L.K.: Splenectomy in Purpura Hemorrhagica. "An Surg." 96, 801, 1932.
10. Wintrobe, M.M.; Honrahan, E.M. and Thomas, C.B.: Purpura Hemorrhagica with Special to Course and Treatment. "Jour. Am. Med. Assn.". 109, 1170, 1937.
11. Lazner, R.L.: The Thrombocytopenic Purpura. "Bull. New York Acad. Med." 30, 184, 1954.
12. Strom, J.: Thrombocytopenic Purpura (Werthof's disease) in the First Year of Life. "Acta Peddiay". 19, 540, 1937.
13. Roberts, M.H. and Smith, M.H.: Thrombopenic Purpura, Am. J. Dis. Child. 79, 820, 1950.
14. Stroebel, C.F.; Campbell, D.C. and Hogedorn, A.B.: The problem of Essential Thrombocytopenic Purpura, Med. Clin. N. Am. 33, 1027, 1949.
15. Hess, A.F.: Blood and Blood Vessels in Hemophilia and Other Hemorrhagic Diseases. Arch. Int. Med. 18, 203, 1916.
16. Rappoport, A.E.; Nixon, C.W. and Barker, W.A.: Fetal Secondary, Toxi-Thrombocytopenic Purpura Due to Sodium Salicylate, J. Lab. & Clin. Med. 30, 916, 1945.
17. Maxwell Wintrobe: Clinical Hematology. 17, 818, 1961.
18. Pons A. Pedro: Patología y Clínica Médicas. Tomo II, 3, 938, 1958.
19. Boyd, W.D.: Fundamentals of Immunology, Interscience Pub. N.Y., 1956.
20. Wiener, A.S.: Ann Allergy, 10, 535, 1952.
21. Grandjean, L.C.: Acta Méd. Acad. 131. Suppl. 213, 165, 1948.
22. Ackroid, J.T.: Clín. Sci. 7, 249, 1948.
23. Harrington, W.J.; Monnich V. and Arimura G.: Progress y Hematology, 1, 166, Gruner and Straton, N.Y., 1956.
24. Stefanini, M. and Dameshek, W.: The Hemorrhagic Disorders. Gruner y Straton, New York, 1955.
25. Dameshek, W. and Miller, E.B.: The Megakaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, o Form of Hypersplenism. "Blood", 1, 27, 1946.-
26. F. Arosa: Tratado de Alergia, 24, 626, 1960.
27. Maxwell M. Wintrobe: Fifth Edition, 8, 419, 1961.
28. Bulicescu y M. Nachtigal: Revista de Biología y Patología Sanguíneos y Hemoterapia, 3, 343, 1958.
29. Hench, P.S.: Cortisone and ACTH in clinical medicine. Proc. Mayo, Clin. 25: 474, 1950.
30. Kendall, E.C.: Hormones of the adrenal cortex. Endocrinology 30: 853, 1942.
31. Kendall, E.C.: Relation of chemical structure of adrenal cortical hormones to biological activity, Tr. Conf. Adrenal Cortex, 1st. Conf. pág. 11, 1949.
32. Kendall, E.C.: Chemistry and partial synthesis of adrenal steroids. Ann. N.Y. Acad. Sci. 50: 540, 1949.
33. Witte, S.: Experimentelle thrombocytopenische Purpura und ACTH. Ver. ditsch. Kongr. inn. med. 58: 573, 1952.
34. Trotand, C.E. and Lee, F.C.: Thrombocytopen, J.A.M.A. 11, 221, 1938. J. La. & Clin. Med. 26, 1266, 1941.