



11237  
201 154  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Correlación Entre la Determinación Indirecta (Karp-  
tkin) de Anticuerpos Antiplaquetarios y el Diagnóstico  
de Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune en  
Pacientes Pediátricos**



**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

**Dra. María Eugenia Vergara Cobos**

MEXICO, D. F.

1989

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS .....	13
RESULTADOS .....	20
DISCUSION .....	34
CONCLUSION .....	37
BIBLIOGRAFIA .....	39

## INTRODUCCION.

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática ocupa el segundo lugar en importancia dentro de los problemas hematológicos de la infancia, estableciéndose que por 1 paciente de anemia refractaria existe 1.5 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y 7 pacientes con leucemia aguda (1).

Dentro del grupo de púrpuras trombocitopénicas crónicas, la púrpura trombocitopénica idiopática crónica constituye el 75%, seguida en orden de frecuencia por la púrpura trombocitopénica asociada a lupus eritematoso diseminado y, por último la púrpura trombocitopénica hereditaria (1).

Antes de 1950, el término "púrpura trombocitopénica idiopática crónica" se refería a un desorden hematológico de etiología desconocida asociado con trombocitopenia y púrpura. Fue en 1951, que Harrington (2) sugirió que el mecanismo causal era un factor antiplaquetario no definido, presente en el suero del paciente con púrpura trombocito-

pénica idiopática crónica. Posteriormente, en 1965, Shulman (3) demostró que ese factor antiplaquetario se encontraba en la fracción 7S de la gamaglobulina sérica, y que era absorbida tanto por plaquetas homólogas como autólogas. Estudios posteriores corroboraron que se trataba de un autoanticuerpo, generalmente del tipo IgG, dirigido contra determinantes autoantigénicos de la membrana plaquetaria, localizados en las glicoproteínas IIb y IIIa, según algunas hipótesis (4).

Se ha reportado que la enfermedad es la expresión de una anomalía de la función reguladora de las células T supresoras del sistema inmunológico (5).

El bazo es el órgano principal de la síntesis de anticuerpos antiplaquetarios, y puede ser el único o haber otros lugares como la médula ósea u otros tejidos linfoides (6). Las plaquetas dañadas por el autoanticuerpo son fagocitadas por macrófagos del sistema reticuloendotelial; el bazo es el lugar de destrucción plaquetaria más importante (7).

La naturaleza inmune de la enfermedad originó el cambio del término "púrpura trombocitopénica idiopática crónica" por el de "púrpura trombocitopénica crónica autoinmune", designación que actualmente es aceptada.

Se considera púrpura trombocitopénica crónica autoinmune cuando la enfermedad persiste por más de 6 meses, su duración puede prolongarse por años o ser indefinida; cursa con exacerbaciones y remisiones del cuadro clínico únicamente, pues la cuenta de plaquetas permanece por abajo del valor normal en forma constante. Predomina en la mujer joven, con una relación de 3:1. No es rara en niños, dependiendo del nivel de atención médica de la institución que se trate; es más frecuente la forma aguda y 7% a 28% de ésta evoluciona a la forma crónica.

Existe una variedad crónica recurrente que puede presentarse en niños o en adultos; se caracteriza por presentar intervalos libres de la enfermedad, con cuenta de plaquetas por arriba de

150,000/mm<sup>3</sup> y sobrevida plaquetaria normal; la remisión puede presentarse espontáneamente durante períodos de 2 meses o más, o bien, durante el período de tratamiento (menos de 6 meses), manteniéndose así por más de 2 meses después de suspendido el medicamento (8).

La púrpura trombocitopénica crónica autoinmune es un diagnóstico de exclusión, ya que otros tipos de trombocitopenias inmunes (púrpura secundaria a fármacos, púrpura secundaria a lupus eritematoso diseminado, púrpura post-transfusional y púrpura secundaria a infección) también presentan elevación de IgG-AP (IgG asociada con plaquetas) y cuadro clínico que corresponde al de púrpura trombocitopénica general (9).

Es posible que el proceso inmunológico de esta enfermedad modifique su expresión y aparezcan alteraciones de otras células de la sangre o de otros órganos. Desde 1931, se informaba en la literatura de pacientes con púrpura trombocitopénica aparentemente idiopática que, después de un

período variable, desarrollaban lupus eritematoso diseminado. Se ha encontrado que el 16.6% de los niños con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune corresponden a lupus eritematoso oligosintomático (10), los cuales evolucionan posteriormente a un cuadro clínico evidente de la enfermedad generalizada. En una serie reciente se demostró la evolución a lupus eritematoso diseminado, según los criterios de la Academia Americana de Reumatología, en el 7.2% de la población pediátrica con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune (11).

En el proceso diagnóstico se han establecido los siguientes criterios (8) para aceptar el diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune:

- 1) Pacientes con más de 6 meses de evolución del padecimiento, excluyendo otros tipos de púrpuras trombocitopénicas de carácter autolimitado (post-transfusional, post-infecciosa, secundaria a fármacos).

- 2) Examen físico: signos de sangrado en piel



y/o mucosas; hemorragia activa; signos y síntomas de anemia, en caso de existir anemia; signos de infiltración ausentes.

3) Laboratorio:

- cuenta de plaquetas inferior a lo normal
- anemia regenerativa en relación a la intensidad del sangrado
- leucocitos normales
- pruebas de laboratorio negativas para mononucleosis infecciosa, lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Evans)
- médula ósea con aumento en el número de megacariocitos no productores de plaquetas
- anticuerpos antiplaquetarios presentes (IgG-AP elevada).

4) Gabinete:

- disminución de la sobrevivencia de las plaquetas autólogas y homólogas.

El antiguo término "púrpura trombocitopénica

idiopática crónica" se reservará al 5-10% de los pacientes sin anticuerpos antiplaquetarios demostrables.

Hasta 1987, en el Instituto Nacional de Pediatría se establecía el diagnóstico utilizando únicamente el criterio de exclusión de los incisos 1 y 3, excluyendo la determinación de IgG-AP y los estudios del inciso 4, ya que no se disponía de ningún examen de laboratorio para la confirmación del diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune.

La identificación de IgG-AP es importante para entender los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, y establecer la terapéutica indicada aún cuando no sea una prueba específica. Pues, además, de las enfermedades mencionadas también se ha demostrado elevación de IgG-AP en enfermos con síndrome de Evans, con leucemia linfocítica crónica, linfomas, infecciones virales, infecciones bacterianas e infecciones parasitarias, en las cuales intervienen mecanismos inmunes que

originan trombocitopenia (12).

A pesar de existir pruebas sensibles que identifiquen correctamente la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, y específicas que permitan excluir otras enfermedades de naturaleza no inmune (aproximadamente más de 20 pruebas), ha sido difícil desarrollar una prueba ideal que sea simple, confiable, reproducible, sensible y específica.

Los ensayos in vitro actuales para detectar IgG-AP (13) se desarrollaron a partir de los experimentos in vivo, realizados por Harrington y Shulman, y caen en dos categorías: I) Métodos Indirectos, los cuales se basan en la medición de un aspecto específico de la activación plaquetaria, desencadenada supuestamente por el anticuerpo antiplaquetario. Fueron los primeros ensayos que se describieron, y entre los cuales destacaron por su sensibilidad: la prueba de liberación de serotonina marcada con  $^{14}\text{C}$ , con un 60% (24/40) de positividad en pacientes con púrpura trombocito-

pénica crónica autoinmune y la prueba de liberación del Factor 3 Plaquetario (técnica de Karpatkin modificada por su autor), donde se demostraron anticuerpos antiplaquetarios en 137/229 (60%) enfermos. II) Métodos Directos, que se basan en el uso de un antisuero para el reconocimiento inmunológico de la IgG ligada a la plaqueta y de la IgG sérica. Se clasifican en cualitativas y cuantitativas; mediante estas pruebas se han obtenido porcentajes claramente más elevados de positividad y especificidad para la determinación de autoanticuerpos antiplaquetarios. Los ensayos cuantitativos llegan a alcanzar hasta el 93% de sensibilidad; con estos últimos ensayos se ha observado que la IgG ligada a la plaqueta sí correlaciona con la severidad de la enfermedad, mientras que la IgG sérica no. Existen otros tipos generales de ensayos directos:

1º. Ensayos inmunes: detectan directa y específicamente el anticuerpo antiplaquetario (IgG-AP, IgM-AP, IgA-AP); generalmente son cualitativos. Existen tres técnicas:

- a) ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima): es menos reproducible y confiable que el radioinmunoensayo.
- b) Radioinmunoensayo: requiere de precauciones radioactivas especiales.
- c) Inmunofluorescencia: algunos sostienen que es menos sensible y específica que el ensayo de dos fases, mientras que otros sostienen que es la prueba más sensible (14,15).

2°. Ensayo de dos fases: se basan en el consumo de anticuerpo antihumano; no se recomienda como de rutina. Generalmente son ensayos cuantitativos.

3°. Ensayos de lisados plaquetarios: miden IgG-AP total (IgG sobre la plaqueta e IgG interna); su utilidad es obscura y su técnica es complicada.

En las más recientes investigaciones, se ha utilizado el radioinmunoensayo con IgG antihumana monoclonal para detectar específicamente IgG sobre la plaqueta ligada a las glicoproteínas

IIb/IIIIa y Ib (determinantes antigénicos plaquetarios), obteniendo resultados positivos en el 75% de los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune y con resultados completamente negativos en trombocitopenias no inmunes (16).

Los ensayos directos pueden emplearse como de rutina si se cuenta con la infraestructura necesaria (microscopio de fluorescencia, material radioactivo, reactivos de importación, antisueros y personal entrenado), la cual no se requiere en los métodos indirectos que se caracterizan por su simplicidad.

Por su importancia como enfermedad hematológica de la infancia y porque representa un problema de diagnóstico, se planteó la elaboración de este estudio, tratando de contar con una prueba de laboratorio capaz de confirmar el diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune.

En 1988, se implementó con los medios que cuenta el Laboratorio de Hematología del Instituto

Nacional de Pediatría la técnica de Karpatkin modificada por su autor, para la determinación de anticuerpos antiplaquetarios séricos. Esta técnica se ha caracterizado por ser una prueba simple, rápida (menos de 4 h de duración), reproducible, confiable (0/25 falsas positivas) y sensible (60%) en pacientes con esta enfermedad. Al cabo de un año de practicarse esta prueba, se realiza una revisión retrospectiva de la relación entre pacientes con Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune y la demostración de anticuerpos antiplaquetarios, por medio de la prueba de Karpatkin modificada por su autor.

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune se estableció por exclusión de otras enfermedades autoinmunes, así como por la confirmación del carácter crónico del padecimiento a través de la observación longitudinal.

## MATERIAL Y METODOS.

Se localizaron los expedientes de los pacientes estudiados en el Laboratorio de Hematología para investigación de anticuerpos antiplaquetarios séricos por la técnica de Karpatkin modificada por su autor (17), y que además, tuvieran como diagnóstico Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune establecido en base a los siguientes criterios convencionales:

1) Más de 6 meses de evolución del padecimiento, que excluye otros tipos de púrpuras trombocitopénicas de carácter autolimitado (post-infecciosa, post-transfusional, secundaria a fármacos).

2) Examen clínico: historia de manifestaciones clínicas de sangrado activo a nivel de piel, mucosas, vísceras u otros aparatos o sistemas; presencia de equimosis o petequias en piel y/o mucosas, sangrado activo evidente en cualquier aparato o sistema; signos o síntomas de anemia, en caso de existir anemia. Signos de infiltración (adenopatías, visceromegalias) ausentes.

3) Laboratorio y gabinete:



- Cuenta de plaquetas por el método de Fonio y/o Brecker-Conkrite inferior a lo normal (200,000 a 400,000/mm<sup>3</sup>).
- Hemoglobina, hematocrito y reticulocitos en sangre periférica: anemia no hemolítica en relación a la intensidad del sangrado; reticulocitosis.
- Megacariocitos en médula ósea normales o aumentados en número, no productores de plaquetas; series eritroide y mieloide normales.
- Determinación de anticuerpos antiplaquetarios séricos positiva.
- Pruebas de laboratorio y gabinete para investigación de extensión de la enfermedad inmunológica a otros órganos y sistemas (lupus eritematoso diseminado, síndrome de Evans, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo) negativas o normales:

Pruebas hematológicas: leucocitos y neutrófilos en sangre periférica.

Pruebas de función hepática: bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidro-

genasa láctica, colesterol y proteínas séricas.

Pruebas de función renal: urea, creatinina y nitrógeno ureico séricos; albúmina, eritrocitos y cilindros en orina.

Pruebas inmunológicas: complemento hemolítico, células LE, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antieritrocitos (prueba de Coombs).

Telerradiografía de tórax: ausencia de infiltrados pulmonares y cardiomegalia.

Electrocardiograma: ausencia de alteraciones.

La selección de la población en estudio se realizó de acuerdo a los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:**

1) Pacientes con tiempo de vigilancia en el instituto mayor de 6 meses, para su valoración adecuada de su evolución, y sin tratamiento medicamentoso en el momento de la determinación de anticuerpos antiplaquetarios que pudieran alterar el resultado de la prueba.

**Criterios de exclusión:**

1) Pacientes con patología agregada (infección bacteriana o viral, nefropatía y diabetes) al diagnóstico de base, en el momento de la determinación de anticuerpos antiplaquetarios, que pudieran alterar el resultado de la prueba.

**Criterios de eliminación:**

1) Pacientes a los que no se les realizó la determinación de anticuerpos antiplaquetarios por presentar trombocitopenia severa.

La información que se recabó de los expedientes se recolectó en formas diseñadas ex profeso. Finalmente, los resultados obtenidos con la prueba de Karpatkin, cuya técnica se describe abajo, se confrontaron con el diagnóstico clínico establecido en el paciente; valorando de esa manera el acierto del método de Karpatkin para el diagnóstico.

**METODO DE KARPATKIN MODIFICADO POR SU AUTOR**

**PRINCIPIO:** se basa en la activación y liberación del F3P (factor 3 plaquetario) cuando las plaque-

tas son estimuladas por diversos estímulos, por ejemplo: anticuerpos antiplaquetarios; el F3P liberado por las plaquetas, actúa acortando el tiempo de coagulación de la fibrina.

#### REACTIVOS:

- 1.- Anticoagulante: ACD (ácido cítrico, citrato de sodio, dextrosa).
- 2.- Factor de contacto (celite).
- 3.- Oxalato de amonio al 1%.
- 4.- Cloruro de calcio al 0.02 M.

#### PROCEDIMIENTO:

- 1.- Tomar 8.5 mL de sangre venosa con técnica de doble jeringa.
- 2.- Traspasar inmediatamente una parte de la muestra a un tubo de plástico con anticoagulante (ACD).
- 3.- Centrifugar a 1000 rpm durante 15 min a 4°C, para preparar plasma rico en plaquetas (PRP).
- 4.- Traspasar en otro tubo de vidrio sin anticoagulante 5 mL de sangre venosa.
- 5.- Centrifugar a 3000 rpm durante 5 min para

obtener el suero.

- 6.- El suero se inactiva a  $56^{\circ}\text{C}$  a baño maría por 30 min.
- 7.- Separar los PRP en tubos de plástico para contar las plaquetas con oxalato de amonio por el método de Brecker-Conkrite, ajustando la cuenta de plaquetas a  $100,000/\text{mm}^3$ .
- 8.- Del resto del PRP, centrifugarlo a 3000 rpm durante 20 min a  $4^{\circ}\text{C}$  para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP), el cual se utiliza para preparar el factor de contacto (FC).
- 9.- Mezclar volumen a volumen el PRP, ajustado a  $100,000/\text{mm}^3$ , más el suero inactivado e incubar a  $37^{\circ}\text{C}$  por 10 min.
- 10.- Agregar cloruro de calcio al 0.02 M, 0.02 mL, y con el cronómetro en mano se mide el tiempo de coagulación inmediatamente.
- 11.- Si el tiempo de coagulación del enfermo se acorta más de 2 seg respecto al testigo normal, indica la presencia del anticuerpo antiplaquetario, y la prueba se considera positiva. El grupo testigo se integró por 13 adultos

normales, donadores del Banco de Sangre, corriéndose 6 veces la prueba en cada uno para estandarizar la técnica. Cada vez que se estudiaba un paciente, se corría al mismo tiempo una muestra de sangre de un individuo normal, que se utilizó como control negativo.

**RESULTADOS.**

De 1988 a 1989, se estudiaron en el Instituto Nacional de Pediatría un total de 15 pacientes, los cuales satisfacían los criterios de diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune, así como los criterios establecidos para el protocolo de estudio.

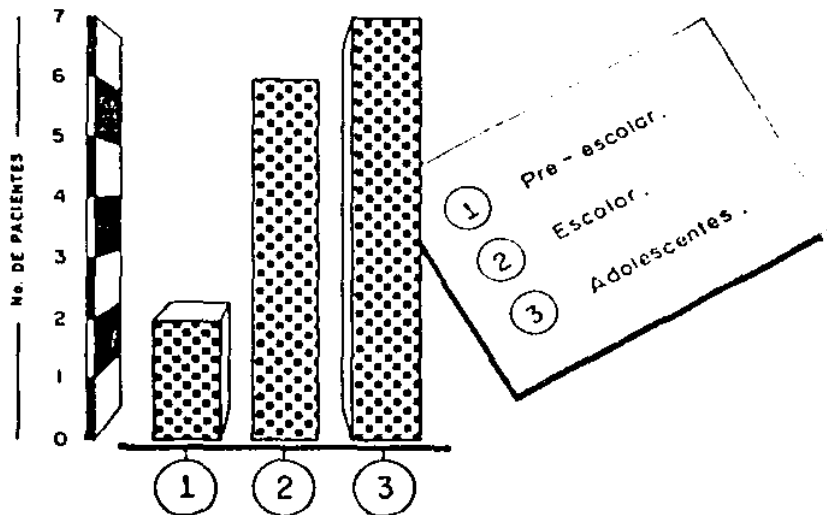
El tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la prueba fluctuó de 1 año 4 meses a 12 años 9 meses.

El período de vigilancia longitudinal en el instituto, osciló de 7 meses a 148 meses.

La edad de los pacientes en el presente estudio varió de 5 años 5 meses a 17 años, con un promedio de 10 años 4 meses. Se ubican 2 pacientes en la edad preescolar, 6 en la escolar y 7 en la adolescencia (Fig 1).

De los 15 casos estudiados, 8 correspondieron al sexo femenino y 7 al sexo masculino, con una relación 1.1:1.

**Fig. 1- DISTRIBUCION POR EDAD DE 15 PACIENTES  
CON PURPURA TROMBOCITOPENICA CRONICA AUTOINMUNE  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
1988 - 1989**





Se clasificaron dentro de la variedad Púrpura Trombocitopénica Crónica Recurrente Autoinmune al 46.6% (7), y a la variedad Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune correspondió el 53.5% (8).

El cuadro clínico de los pacientes en el momento de la prueba, presentaba las siguientes características: ninguno presentó palidez de tegumentos; equimosis 1/15, con cuenta de plaquetas normales; equimosis y petequias 2/15 con plaquetopenia de  $28,000/\text{mm}^3$  y  $90,000/\text{mm}^3$  respectivamente; ninguno presentó sangrados viscerales ni en otros órganos internos; tampoco hubo visceromegalias (Tabla 1).

Los pacientes presentaron los siguientes sitios de hemorragia durante su evolución: piel y/o mucosas 15/15; vísceras 5/15; Sistema Nervioso Central 1/15; retina 1/15 pacientes (Tablas 2 y 2A).

Biometría hemática: en el momento de la prue-

Tabla 1

MANIFESTACIONES CLINICAS Y CUENTA DE PLAQUETAS DE 15 NIÑOS CON PURPURA  
TROMBOCITOPENICA CRONICA AUTOINMUNE EN EL MOMENTO DE LA DETERMINACION  
DE ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS

Paciente (núm.)	Palidez de tegumentos	Equimosis y/o petequias	S n a g r a d o s Viscerales	Visceromeg galias	Otros	Cta. de plaq. (mm <sup>3</sup> )	Prueba de Karpatkin
1	-	-	-	-	-	124,000	+
2	-	+	-	-	-	28,000	+
3	-	-	-	-	-	291,000	+
4	-	-	-	-	-	112,250	+
5	-	-	-	-	-	78,000	+
6	-	-	-	-	-	170,000	+
7	-	-	-	-	-	238,000	+
8	-	+	-	-	-	90,000	+
9	-	-	-	-	-	190,000	+
10	-	-	-	-	-	98,000	+
11	-	+	-	-	-	Normal	+
12	-	-	-	-	-	300,000	+
13	-	-	-	-	-	180,000	+
14	-	-	-	-	-	250,000	+
15	-	-	-	-	-	326,000	+

+ Presente

- Ausente

Tabla 2

SITIOS DE SANGRADO DE 15 NIÑOS CON PURPURA  
 TROMBOCITOPENICA CRONICA AUTOINMUNE DURAN-  
 TE SU EVOLUCION

Sitio de hemorragia	No. de casos
Piel y/o mucosas	15
Visceras	
Matorragia	1
Hematuria	3
Melena	1
Sistema nervioso central	
Hemorragia subaracnoidea	1
Ojo	
Retina	1

Tabla 2A

SITIOS DE SANGRADO DE 15 NIÑOS CON PURPURA TROMBOCITOPENICA  
CRONICA AUTOINMUNE DURANTE SU EVOLUCION

Paciente (núm.)	Piel y/o mucosas	V í s c e r a s			Otros sitios	
		Metrorragia	Hematuria	Melena	S.N.C.	Retina
1	+	-	-	+	-	-
2	+	-	-	-	-	-
3	+	-	-	-	-	-
4	+	-	+	-	-	-
5	+	-	+	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-
7	+	-	+	-	-	+
8	+	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	-
10	+	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-
12	+	-	-	-	+	-
13	+	-	-	-	-	-
14	+	-	-	-	-	-
15	+	+	-	-	-	-

+ Presente  
- Ausente

ba ningún paciente presentó anemia; los valores de hematocrito se acumularon por arriba de 37%, con un promedio de 40.7%, y con reticulocitos que fluctuaron de 0.2% a 2.4% con una media de 1.0%; valores que fueron proporcionales a la intensidad del sangrado. La cuenta total de leucocitos y la cuenta diferencial fue normal, excepto un paciente que presentó neutropenia (menos de 1500/mm<sup>3</sup>) leve de 1476/mm<sup>3</sup> neutrófilos totales. El recuento absoluto de eosinófilos fluctuó de 0 a 511/mm<sup>3</sup> (Tabla 3). La cuenta de plaquetas en un 60% (9) se encontraba por arriba de 150,000/mm<sup>3</sup>; 2 pacientes con valores entre 100,000 y 150,000/mm<sup>3</sup>; 3 pacientes con valores entre 50,000 y 100,000/mm<sup>3</sup> y un paciente con 28,000/mm<sup>3</sup> plaquetas; cifras que correlacionan con la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas (Tabla 1).

Durante el período de vigilancia de los pacientes 4/15 niños tuvieron leucopenia (menos de 4000/mm<sup>3</sup>) y/o neutropenia, además, de plaquetopenia. Las alteraciones renales se caracterizaron

Tabla 3

BIOMETRIA HEMATICA DE 15 NIÑOS CON PURPURA TROMBOCITOPENICA  
CRONICA AUTOINMUNE EN EL MOMENTO DE LA DETERMINACION DE  
ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS

Paciente (núm.)	Edad	Sexo	Hb (g/dl.)	Hto (%)	Retic (%)	Leucoc (mm <sup>3</sup> )	Neutr (mm <sup>3</sup> )	Eosin (mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (mm <sup>3</sup> )
1	5a5m	M	13.6	40	2.2	7,400	3182	296	124,000
2	6a2m	F	14.0	42	1.0	9,300	4650	465	28,000
3	6a3m	F	12.8	37	0.2	4,100	1476	0	291,000
4	15a3m	M	15.6	47	0.4	5,800	3074	58	112,250
5	10a11m	M	14.1	42	0.8	7,000	4760	0	78,000
6	12a11m	F	13.6	40	0.4	7,600	4940	0	170,000
7	8a9m	F	14.0	40.5	0.2	7,300	3285	511	238,000
8	15a2m	M	14.6	44	1.2	4,900	2597	343	90,000
9	5a5m	M	13.2	39	2.4	9,900	5643	0	190,000
10	7a2m	F	13.7	39	2.0	8,200	4346	164	98,000
11	13a4m	M	13.3	40	2.0	5,400	2646	216	Normales
12	13a7m	F	13.2	40	0.4	5,400	3186	54	300,000
13	7a6m	F	12.7	38	0.6	6,300	3339	252	180,000
14	12a3m	M	13.9	41	0.2	6,100	2684	61	250,000
15	17a	F	14.3	41	1.0	11,200	8176	0	326,000

por leve elevación de urea (47 mg%) y nitrógeno ureico (22 mg%) en sangre, elevación de ácido úrico en sangre (8.2 mg%) y orina, y escaso oxalato de calcio en orina en 1/15 pacientes; en otro paciente, sólo hubo abundante oxalato de calcio en orina. A nivel hepático se elevaron los niveles de fosfatasa alcalina en 4/13: paciente 3 (251 UI/L), 13 (243 UI/L), 14 (654 UI/L), 15 (282 UI/L). La transaminasa glutamicaoxalacética aumentó en 1/13: paciente 9 (52 UI/L). Sólo el paciente 11 presentó cifras elevadas de fosfatasa alcalina (613 UI/L) y deshidrogenasa láctica (390 UI/L). También se observaron alteraciones inmunológicas (complemento sérico menor de 150 U/mL y crioglobulinas por arriba de 40 mcg/mL), y un paciente, presentó anticuerpos antinucleares (AAN) positivo difuso (Tablas 4 y 4A).

Todo este proceso de diagnóstico clínico permitió apoyar y definir, previo a la prueba, el diagnóstico de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune; excluyéndose relación con drogas o

Tabla 4

ALTERACIONES EN DIVERSOS APARATOS Y SISTEMAS DE 15  
NIÑOS CON PURPURA TROMBOCITOPENICA CRONICA AUTO-  
INMUNE DURANTE SU EVOLUCION

Manifestaciones	No. de casos
Leucopenia y/o neutropenia	4/15
Complemento sérico bajo	10/15
Crioglobulinas altas	11/13
Anticuerpos antinucleares positivo difuso o muy débil	5/15
Pruebas de función hepática alteradas	6/13
Pruebas de función renal alteradas	2/15



ALTERACIONES EN DIVERSOS APARATOS Y SISTEMAS DE 15 NIÑOS CON PURPURA TROMBOCITOPENICA CRONICA  
AUTOINMUNE DURANTE SU EVOLUCION

Paciente (núm.)	Leuco penia	Neutro penia	Comple mento	Crioglo bulinas	A		N	Sangre O	r	i	n	a	Fosfatasa alcalina	TGO	DHL
					Difuso	positivo									
1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
4	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	+		-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
10	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+
12	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	+	+		-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
14	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
15	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

+ Presente  
- Ausente

AAN: Anticuerpos antinucleares  
NU: Nitrogeno ureico

TGO: Transaminasa glutamicoaxalacética  
DHL: Deshidrogenasa láctica

infecciones, así como enfermedades primarias (procesos proliferativos malignos, enfermedades autoinmunes de aparatos y sistemas, etc.) como causa de trombocitopenia.

Finalmente, el diagnóstico etiopatogénico a través de la prueba indirecta (Karpatkin modificada por su autor) para la determinación de anticuerpos antiplaquetarios séricos fue positiva en 15/15 (100%) pacientes, por lo que, se catalogaron todos como púrpura trombocitopénica crónica autoinmune al demostrarse en todos el mecanismo inmunológico de la enfermedad. En 3 pacientes (6, 13 y 14), la prueba se repitió una vez más durante su evolución siendo igualmente positiva. En el paciente 2, se repitió dos veces más resultando negativa en una ocasión y positiva en otra. En la Tabla 1, se presenta una comparación entre los resultados de la prueba de Karpatkin, las manifestaciones clínicas y la cuenta de plaquetas.

Los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune presentaron tiempos de coagula-

ción que variaron de 68 a 100 seg, con una media de 87 seg. Los testigos en esta prueba mostraron tiempos de coagulación de 118 a 120 seg, con una media de 119.8 seg (Tabla 5).

PRUEBA DE KARPATKIN MODIFICADA POR SU AUTOR<sup>+</sup> PARA  
LA DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS  
DE 15 NIÑOS CON PURPURA TROMBOCITOPENICA CRONICA  
AUTOINMUNE

Paciente (núm.)	Tiempos de coagulación (seg)	
	Paciente	Testigo
1	80	120
2	92	120
3	93	120
4	100	120
5	96	120
6	92	120
7	95	120
8	68	118
9	97	119
10	92	120
11	78	120
12	75	120
13	84	120
14	84	120
15	89	120

<sup>+</sup> Prueba de Karpatkin modificada por su autor se considera positiva si el tiempo de coagulación se acorta más de 2 seg respecto al testigo normal, e indica la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.

#### DISCUSION.

El análisis de este grupo de pacientes mostró las siguientes características:

El mayor número de pacientes fueron escolares y adolescentes (13/15). La edad promedio fue de 10 años 4 meses, similar a la reportada en varias series de pacientes pediátricos (11,18,19).

No se observó diferencia en cuanto a sexo; la relación femenino:masculino fue de 1.1:1. Una explicación a este respecto podría ser el número pequeño de la población estudiada, ya que en diversas publicaciones se reporta un predominio en el sexo femenino (8,10,11).

Más de la mitad de los pacientes tienen una evolución crónica. Sin embargo, el 46.6% de ellos presentó características de púrpura trombocitopénica crónica recurrente. En la literatura se desconoce la incidencia de la variedad crónica recurrente, y sólo existen reportes de casos aislados de esta variedad (20).

El cuadro clínico se caracterizó en todos los pacientes por sangrado, siendo el más frecuente el de piel y mucosas. Sin embargo, en el momento de la investigación de anticuerpos antiplaquetarios sólo 3 pacientes presentaban manifestaciones hemorrágicas en piel y/o mucosas, y menos de la mitad (40%) tenían cuenta de plaquetas por abajo de  $150,000/\text{mm}^3$ . Por lo que, se infiere que la mayoría de los pacientes se encontraba en estado de remisión clínica.

La vigilancia longitudinal de los pacientes estudiados por períodos prolongados, confirmó el hecho de que la anemia sólo se presenta en relación con la intensidad del sangrado.

Las alteraciones de laboratorio encontradas en algunos pacientes en las pruebas de función hepáticas y renal, pruebas inmunológicas o citopenias, no se correlacionan con manifestaciones clínicas en ninguno de ellos. Se descartó la existencia de otro padecimiento intercurrente que las explicara y, finalmente, tomando en cuenta

los criterios establecidos para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Diseminado de Tan Eng y col. en 1982 (21), estas manifestaciones clínicas solamente cumplían 2/11 criterios (alteraciones hematólogicas y positividad de anticuerpos antinucleares) en 5/15 pacientes. El diagnóstico de lupus eritematoso diseminado en algunas de sus variedades, se acepta cuando el paciente reúne 4/11 criterios.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios por la técnica de Karpatkin modificada por su autor, fue positiva en todos los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune, confirmando el carácter inmune del padecimiento. La sensibilidad de la prueba fue del 100%; resultado que contrasta con lo descrito por Karpatkin y col. (17), quienes observaron un 60% de sensibilidad de la prueba en 229 casos de púrpura trombocitopénica autoinmune. Por lo que, el número pequeño y muy selecto de nuestro grupo de estudio podría explicar esta discrepancia.

### CONCLUSION.

La Púrpura Trombocitopénica Crónica Autoinmune es un padecimiento que se presenta de predominio en la edad escolar y adolescencia; su curso es crónico, y puede presentarse con períodos de recurrencia durante los cuales la cuenta de plaquetas es normal y no hay manifestaciones clínicas.

Las alteraciones en otros aparatos y sistemas de algunos pacientes, no son suficientes para considerarlos portadores de una enfermedad autoinmune generalizada.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios por la técnica de Karpatkin modificada por su autor, fue positiva en una o varias determinaciones en los 15 pacientes estudiados; confirmando el diagnóstico previamente establecido de púrpura trombocitopénica crónica autoinmune, y obteniéndose una correlación del 100%.

La prueba fue positiva aún en los pacientes que se encontraban en remisión clínica del padeci-



miento y/o con cuenta de plaquetas normal; hecho que demuestra la presencia del anticuerpo antiplaquetario circulante en los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica autoinmune en niños.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Dorantes S.: Diagnóstico de los problemas hematológicos en pediatría. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1978: 85.
2. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al.: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951; 38: 1.
3. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS.: Similarities between known anti-platelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. Ann NY Acad Sci 1965; 124-499.
4. Woods VL Jr, Oh EH, Mason D, et al.: Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1982; 60 (Supl 1): 192 A.
5. Trent RJ, Clancy RL, Danis V & Basten A.: Disordered immune homeostasis in chronic idiopathic purpura. Clin Exp Immunol 1981; 45: 9-17.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

6. Mc Millan R, Longmire RL, Yelenosky R, et al.:  
Immunoglobulin synthesis in vitro by splenic  
tissue in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
N Engl Med 1972; 286: 681-684.
7. Mc Millan R, Longmire RL, Tavassoli M, et al.:  
In vitro platelet phagocytosis by splenic  
leukocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
N Engl J Med 1974; 290: 249-251.
8. Karpatkin S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura.  
Semin Hematol 1985; 22: 260-288.
9. Mc Millan R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic  
purpura. N Engl J Med 1981; 304: 1135-1147.
10. Dorantes S, Restrepo A, Hendler HN.: Enfermedades  
hemorrágicas y trombosis. México: Ediciones IMSS,  
1981: 93-118.
11. Muñoz-Ugarte JG, Dorantes-Mesa S, Mejía-Domínguez  
A.: Evolución a largo plazo de los pacientes con  
púrpura trombocitopénica crónica autoinmune. Bol  
Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 477-481.

12. Schwartz KA.: Platelet antibody: review of detection methods. Am J Hematol 1988; 29: 106-114.
13. Kelton JG, Gibbons S.: Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin Thromb Hemost 1982; 8: 83-104.
14. Helmerhorst FM, Smeenk RJT, Hack CE, Engelfriet CP, von dem Borne AEGK.: Interference of IgG, IgG aggregates and immune complexes in test for platelet autoantibodies. Br J Haematol 1983; 55: 533-545.
15. Helmerhorst FM, Bossers B, de Bruin HG, Engelfriet CP, von dem Borne AEGK.: Detection of antibodies platelet: a comparison of three techniques. Vox Sang 1980; 39: 83-92.
16. Mc Millan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VLJr.: Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. Blood 1987; 70: 1040-1045.

17. Karpatkin M, Siskind GW, Karpatkin S.: The platelet factor 3 immunoinjury technique reevaluated. Development in various clinical disorders, including immunologic drug-induced and neonatal thrombocytopenias. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 400-408.
18. Cheaung NK, Hilgartner MW, Schulman I, Mc Fall P, Glader BE.: Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1983; 102: 366-370.
19. Ware R, Kinney TR, Rosse W.: Platelet antibody in prolonged remission of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1985; 107: 708-711.
20. Dameshek W, Ebbe S, Greenberg L, Baldini M.: Recurrent acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1963; 269: 647-653.
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF y col.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.