

Alteraciones de la inmunidad humoral y celular en la púrpura trombocitopénica idiopática infantil

Y. TORRES, J. J. MARTÍN, A. LLORENTE, J. J. TELLERÍA,
P. SOLÍS, A. BLANCO y F. J. A. GUIASOLA

RESUMEN: Se estudian en 65 niños con P.T.I. (33 agudas y 32 crónicas), el número de linfocitos totales, las subpoblaciones linfocitarias T, la concentración plasmática de inmunoglobulinas y complemento, los inmunocomplejos circulantes y la existencia de anticuerpos antivirales específicos. No se han demostrado alteraciones significativas ni en el número de linfocitos ni en su distribución en relación con las subpoblaciones (T totales, inductores y represores). La concentración de inmunoglobulinas plasmáticas fue en la mayoría de los casos normal y sólo en el 2 a 4 % para la IgM, entre el 6 a 10 % para la IgA y el 6 al 16 % para la IgG se encontraron cifras descendidas. Los inmunocomplejos circulantes fueron positivos en el 9,5 % de las P.T.I. agudas y en el 27,7 % de las crónicas. La positividad de anticuerpos antivirales se detectó en el 50 % de los casos, siendo en las formas agudas en mayor porcentaje de la clase IgM. Nuestros resultados no demuestran la existencia de un importante desequilibrio inmunológico en la P.T.I. y sí refuerzan la posibilidad del origen infeccioso de las formas agudas. PALABRAS CLAVE: P.T.I. INMUNOGLOBULINAS. COMPLEMENTO. INMUNOCOMPLEJOS. LINFOCITOS T. INFECCIÓN VÍRICA.

ALTERATION OF THE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN THE CHILDHOOD IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (SUMMARY): The total number of lymphocytes, the T cell subsets, the plasmatic concentration of immunoglobulins and complement, the circulating immune complexes and the presence of specific viral antibodies were studied in 65 children with I.T.P. (33 acute and 32 chronic). No significant alterations, neither in the number of lymphocytes nor in its distribution in relation to the subsets have been demonstrated. The concentration of plasmatic immunoglobulins was normal in the majority of the cases and decreased levels were found only in 2-4 % for IgG. The circulating immune complexes were positive in 9,5 % of the acute I.T.P. and in 27,7 % of the chronic ones. The positiveness of viral antibodies was detected in 50 % of the cases, being in the acute forms, the biggest percentage was of the IgM class. Our results do not make evident the existence of an important immunological imbalance in the I.T.P. and strengthen the possibility of infectious origin of the acute forms. KEY WORDS: I.T.P. IMMUNOGLOBULINS. COMPLEMENT. IMMUNE COMPLEXES. T-LYMPHOCYTES. VIRAL INFECTION.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática (P.T.I.) es una hemopatía caracterizada

por la presencia de un síndrome hemorrágico-petequial, secundario a una trombocitopenia periférica con acortamiento de la vida media plaquetaria. La cifra de mega-

cariocitos en médula ósea se encuentra normal o aumentada y recientemente se ha detectado un incremento de las inmunoglobulinas plaquetarias en estos enfermos. Por último y como condición fundamental para el diagnóstico de P.T.I. es necesario que no existan antecedentes de enfermedad generalizada, administración de medicamentos o proceso hematológico que pueda ser responsable de ésta (1, 2, 3).

Se conocen bastante bien los aspectos relacionados con la epidemiología y evolución de la enfermedad, pero pocos han sido los avances realizados en la etiopatogenia y tratamiento de la P.T.I. En la actualidad todos los autores coinciden en el carácter inmunológico de la enfermedad. Esta concepción se encuentra apoyada por el descubrimiento de un factor plasmático trombopenizante (HARRINGTON, 1951), asociación de la P.T.I. con enfermedades autoinmunes (EVAN, 1951), demostración de que dicho factor trombopenizante es una inmunoglobulina (SCHULMAN, 1965), evidencia de la existencia en el plasma de los pacientes con P.T.I. de anticuerpos antiplaquetas, demostración de que éstos anticuerpos se encuentran en la membrana plaquetaria (DIXON, 1975) y que van dirigidos frente a glicoproteínas normales de la membrana plaquetaria (VAN LEEUWEN, 1982).

La evidencia tanto clínica como biológica de que la P.T.I. etiopatogénicamente está mediada por mecanismos inmunológicos, (3, 4, 5, 6) ha dirigido las investigaciones en este campo. Así se han estudiado de forma más o menos completa diferentes aspectos referentes a la inmunidad humoral o celular, con la pretensión de poder profundizar en el mecanismo íntimo de la producción de anticuerpos antiplaqueta.

Los estudios inmunológicos se han centrado en términos generales en tres lí-

neas de trabajo: alteración de las poblaciones linfocitarias (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), niveles de inmunoglobulinas y complemento plasmático (7, 9, 19, 20) y demostración de la existencia de una predisposición genética ligada al sistema de histocompatibilidad (5).

En el presente trabajo, se estudian en un grupo de niños con P.T.I. el número de linfocitos totales y las diferentes subpoblaciones linfocitarias, así como la tasa de inmunoglobulinas, complemento e inmunocomplejos circulantes. De igual forma se determinó la existencia de anticuerpos antivirales en estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han estudiado 65 niños diagnosticados de P.T.I. según los siguientes criterios: trombopenia aislada sin afectación de otras series en sangre periférica, médula ósea normal o con cifra de megacariocitos aumentada, determinación de autoanticuerpos negativa, ausencia de ingesta medicamentosa previa al diagnóstico y no enfermedad hematológica o inmunológica responsable del cuadro clínico-biológico. De estos 33 fueron catalogados como P.T.I. aguda (duración inferior a 6 meses) y 32 de crónica (superior a 6 meses).

La relación hembra/varón fue en las P.T.I. agudas de 19/14 y en las crónicas 13/19. La edad media de la muestra se cifró en 3 años 9 meses no existiendo diferencias entre ambas formas evolutivas de la enfermedad.

El conteo de linfocitos y plaquetas se realizó mediante el empleo de un contador Coulter S-plus. La cuantificación de inmunoglobulinas y complemento se llevó a cabo por la técnica de inmunodifusión radial y nefelometría. La determinación de inmunocomplejos se realizó mediante la

precipitación con polietilenglicol. El estudio de las poblaciones linfocitarias se ha desarrollado mediante la utilización de anticuerpos monoclonales por el método de avidina-biotina y lectura en microscopio de inmunofluorescencia.

Para la detección de anticuerpos antivirales se ha utilizado la técnica de ELISA y la de fijación del complemento. Los anticuerpos específicos estudiados fueron frente a: V. Epstein-Barr, virus respiratorios (gripal A, gripal B, parainfluenza 1 y 3), sincicial respiratorio, adenovirus, citomegalovirus, herpes simple, herpes zoster-varicela, coriomeningitis linfocitaria, parotiditis, sarampión, rubéola y hepatitis.

La valoración estadística de los resultados se ha efectuado utilizando el test no paramétrico de Wilcoxon. La comparación de porcentajes se llevó a cabo mediante el test de la chi cuadrado.

RESULTADOS

El número de linfocitos totales se determinó en todos los niños. En las formas agudas se obtuvo unos valores medios de 4.392 ± 2.167 los que corresponde en porcentajes al $54,5 \pm 15,86$ % y en las crónicas de 3.963 ± 1.562 en contaje absoluto y de $47,29 \pm 13,74$ % en relativo. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores observados en ambas formas de la enferme-

dad ni en relación con la población normal.

Las subpoblaciones linfocitarias CD-3 (linfocitos T totales), CD-4 (linfocitos T inductores) y CD-8 (linfocitos T supresores) fueron estudiadas en 13 casos de P.T.I. aguda y en 15 de crónicas. En valores porcentuales hemos detectado una elevación significativa de la subpoblación CD-8 tanto en las formas agudas como crónicas en relación con los sujetos normales ($p < 0,001$) con disminución del cociente CD-4/CD-8 ($p < 0,01$), no existiendo diferencias entre ambas formas evolutivas de la enfermedad. Al analizar los mismos resultados en valores absolutos, no hemos podido ratificar estos hallazgos, no encontrando diferencias significativas entre las P.T.I. y los controles normales (Tabla I).

Las tasas de inmunoglobulinas plasmáticas se estudiaron en el suero de todos los pacientes con P.T.I. aguda y en 30 niños con P.T.I. crónica. En las formas agudas, la IgG se encontró normal en 24 casos (72 %), elevada en 7 (21 %) y descendida en 3 (6 %). La IgA disminuyó en 2 casos (6 %), fue normal en 24 (72 %) y elevada en 7 (21 %) no observándose ningún niño con ausencia total de dicha inmunoglobulina. La IgM se halló normal en 26 (78 %), elevada en 5 (15 %) y disminuida en 2 (6 %). En la P.T.I. crónica los resultados fueron similares: IgG normal en 19 (63 %), elevada en 6 (20 %) y disminuida en 5 (16 %); IgA normal en 19

TABLA I. POBLACIONES LINFOCITARIAS T EN VALORES ABSOLUTOS (mm^3)

	P.T.I. AGUDA	P.T.I. CRONICA	CONTROLES
CD-3	2.754 ± 892	2.401 ± 931	2.550 ± 1.101
CD-4	1.503 ± 599	1.358 ± 649	1.382 ± 884
CD-8	1.642 ± 815	1.076 ± 463	1.105 ± 703
CD-4/CD-8	$1,35 \pm 0,93$	$1,37 \pm 0,59$	$1,63 \pm 0,96$

(63 %), elevada en 8 (26 %) y descendida en 3 (10 %); IgM normal en 17 (56 %), elevada en 9 (30 %) y descendida en 4 (13,3 %).

La fracción C3 del complemento fue estudiada en 22 niños con P.T.I. aguda siendo normal en todos ellos. En los 18 casos de la forma crónica fue normal en 14 (78 %) y en 4 descendido (22 %). Dichas diferencias no fueron significativas.

Se investigó la presencia de complejos inmunes en 21 niños con P.T.I. aguda, observándose negativos en 19 (90,5 %) y positivos en 2 (9,5 %). En el grupo con P.T.I. crónica la positividad de los inmunocomplejos se objetivó en 5/8 (27,7 %). No existieron diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

La presencia de anticuerpos específicos frente a los agentes virales ya descrito, fue investigado en 14 niños con P.T.I. aguda encontrándose títulos elevados de alguno de ellos en 8 (54,14 %). En las P.T.I. crónicas la positividad se observó en 6/12 casos (50 %). En el 71 % de los enfermos estudiados el anticuerpo detectado fue del tipo IgG, en el 7,1 % IgM y en 21,4 %

IgG + IgM. De los 8 casos positivos de P.T.I. aguda 4 eran del tipo IgM aislada o asociada a IgG (50 %), mientras que en las crónicas solamente en un caso se detectó la positividad de IgG + IgM (16 %).

DISCUSIÓN

La existencia de diversas publicaciones que evidenciaban la asociación de P.T.I. y déficit de inmunoglobulinas plasmáticas, sobre todo de IgA (21, 22, 23, 24) hizo pensar en un principio que dichas anomalías eran más frecuentes en la P.T.I. que en la población normal. En este sentido, MC INTOHS (7) estudia las alteraciones de las inmunoglobulinas plasmáticas en 28 pacientes infantiles así como en sus familiares, detectando descenso de IgG, IgM, IgA, C3 y C4 por debajo de una desviación estándar entre el 25 al 50 % de los casos. No existían diferencias en cuanto a la forma aguda o crónica de la enfermedad. Alteraciones similares son detectadas en los familiares de los enfermos lo que le hace deducir que debería de existir cierta predisposición genética al desarrollo de inmunodeficiencias y trombopenias de carácter inmune.

TABLA II. NUMERO DE CASOS POSITIVOS OBSERVADOS EN 12 NIÑOS CON P.T.I. CRÓNICA Y EN 14 DE AGUDA

VIRUS	P.T.I. AGUDA		P.T.I. CRÓNICA	
	IgG	IgM	IgG	IgM
E. Barr	2	2	1	0
V. Respiratorios	0	0	3	0
Adenovirus	0	0	1	0
Citomegalovirus	2	1	1	0
Herpes simple	2	0	1	0
Zoster-Varicela	1	1	2	0
Parotiditis	2	0	1	1
Rubéola	2	0	0	0

Virus respiratorios: Gripal A, Gripal B, Parainfluenza 1, Parainfluenza 3, Sincitial respiratorio.

Nuestros resultados no concuerdan con los anteriormente expuesto, ya que hemos encontrado porcentajes de deficiencia en inmunoglobulinas o complemento en nuestros pacientes mucho más bajos. Esta disparidad puede radicar en parte a que nosotros consideramos la deficiencia cuando el valor es inferior a dos desviaciones estándar.

Podemos pues concluir como otros autores (25) que si bien la disminución de inmunoglobulinas puede detectarse en asociación con la P.T.I., no es menos cierto que su frecuencia difiere muy poco de lo que ocurre en otras enfermedades o en la población normal.

Desde hace tiempo se conoce cómo el factor trombopenizante es capaz de atravesar la placenta para producir trombopenia transitoria en los hijos de madres con P.T.I. Este hecho sería poco probable en el caso de que la destrucción plaquetaria fuera mediada por inmunocomplejos, ya que éstos son incapaces de atravesar la placenta (26). A pesar de ello estudios posteriores han evidenciado un alto índice de positividad de hasta un 63 % de inmunocomplejos circulantes en la P.T.I. (9, 19). Estos resultados no han podido ser observados por nosotros que en coincidencia con los trabajos de ERCILLA (27) y KIEFEL (28) los encontramos positivos en escaso número.

Independientemente del diferente grado de positividad de los inmunocomplejos circulantes encontrados en la P.T.I. lo que puede depender en parte de la metodología utilizada en su determinación lo que más ha interesado demostrar es el papel patogénico de los mismos. En este sentido en la actualidad parece no admitirse que los inmunocomplejos circulantes jueguen un papel importante en la destrucción plaquetaria en la P.T.I. incluso algunos (19) han querido ver en las plaquetas unos elementos eliminadores de inmunocom-

plejos circulantes evitando así que se depositen en otros tejidos.

La demostración de que en algunas enfermedades autoinmunes existen alteraciones en la distribución y función de las diferentes subclases de linfocitos T y B, indujo a diferentes autores a estudiar dichas poblaciones celulares en la P.T.I. ya que ésta al menos en su forma crónica es considerada por la mayoría como de origen autoinmune.

Las investigaciones iniciales basadas en estudios sobre P.T.I. crónica y en adultos, apuntaban la posibilidad de la existencia de un desequilibrio linfocitario T con disminución de la población supresora (2, 7, 29) que para algunos podrían tener carácter genético. Posteriores estudios de SHANNON (30) centrados en población infantil concluyen que no existen diferencias porcentuales en cuanto a las cifras de linfocitos totales, inductores o supresores entre las formas agudas y crónica de la enfermedad y los controles normales. Estos datos concuerdan con nuestros resultados utilizando una metodología similar. DELFRAISSY (31) no encuentra variaciones numéricas en las subpoblaciones de linfocitos T, pero detecta una actividad supresora inducida por concanavalina A disminuida. Dicho autor no se pronuncia en el sentido de determinar si dicha alteración es primaria y por tanto responsable de la producción de anticuerpos antiplaquetas o secundaria a infecciones víricas o de otra naturaleza.

El antecedente de una infección vírica semanas antes del comienzo clínico de la P.T.I. aguda, ha sido observado por casi todos los autores en porcentajes que varían entre el 50 a 70 %. Dicha característica y teniendo en cuenta que las formas agudas de la enfermedad son las más frecuentes en la población infantil, ha hecho que algunos (32) identifiquen a la P.T.I. del niño

con la púrpura trombocitopénica post-infecciosa. Nosotros al estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a los virus más frecuentes encontrados en la patología infantil hemos detectado que la elevación del título de anticuerpos se produjo en el 57,14 % de las formas de evolución aguda y en el 50 % de las crónicas. El analizar el tipo de inmunoglobulina se ve que en el 71 % es IgG lo que sin realizar estudios seriados, cosa que no hemos hecho, para demostrar infección reciente, no nos asegura que ésta se haya producido como antecedente de la trombopenia. Esta aseveración sí puede ser hecha en el 29,5 % de los casos en los que se observó elevación de IgM de forma aislada o ligada a IgG. Podemos pues suponer, que en al menos un tercio de los casos se produce una infección vírica reciente demostrable inmunológicamente y que ésta se hace más evidente en las formas agudas (50 %)

en relación con las crónicas (16 %). Estos resultados refuerzan la suposición del origen infeccioso de la P.T.I. aguda en contraste con la posible causa autoinmune de las formas crónicas.

Podemos concretar como conclusiones de nuestro trabajo que: 1. Los déficits de inmunoglobulinas y complemento no es un hecho destacable en la P.T.I. 2. La presencia de inmunocomplejos circulantes es poco frecuente en esta enfermedad y no debe jugar un papel determinante en la patogenia de la trombopenia. 3. No hemos podido demostrar variaciones cuantitativas en las poblaciones linfocitarias T, lo que no descarta alteraciones funcionales de las mismas. 4. El antecedente de infección vírica reciente demostrada inmunológicamente (elevación de IgM específica) es más frecuente en las formas agudas que en las crónicas.

BIBLIOGRAFIA

1. KELTON, J. G.; GIBBONS, S.: *Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura*. Sem. Thromb. Hemost. 1982; 8: 83-104.
2. LARURIA, F.; MANTOVANI, V.; CATOUSKY, D.; GUARINI, A.; GOBBI, M.: *T-8 cell deficiency in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Scand. J. Haematol. 1981; 26: 156-160.
3. REAL DEL M.; ALVAREZ GUIASOLA, F. J.; BACHILLER, R.; GONZÁLEZ, H.: *Púrpura trombocitopénica en la infancia*. Medicina 4.^a Ed. 1987; 80: 3.354-3.362.
4. SUGIYAMA, T.; OKUMA, M.; USHIKUBI, F.: *A novel platelet aggregation factor found in a patient with defective collagen induced platelet aggregation and autoimmune thrombocytopenia*. Blood, 1986; 69: 1.712-1.720.
5. KARPATKINS, S.: *Autoimmune thrombocytopenic purpura*. Sem. Hematol. 1985; 22: 4-16.
6. ORTEGA, J. J.: *La púrpura trombocitopénica idiopática en el niño. ¿Púrpura trombocitopénica inmune?* En *Pediatría Básica*, de E. Sánchez Villares. IDEPSA. Madrid 1980, pp. 561-568.
7. MC INTOSH, S.; JOHNSON, C. H.; HARTIGAN, P.; BAMNGARTEN, A.; DWYER, J. M.: *Immunoregulatory abnormalities in children with thrombocytopenic purpura*. J. Pediatr. 1981; 99: 525-528.
8. ALVAREZ GUIASOLA, F. J.; REAL DEL M.: *Diagnóstico de enfermedades autoinmunes en hematología*. An. Esp. Pediatr. 1985; 22: 57-63.
9. TRENT, R. J.; CLANCY, R. L.; DANIS, V.; BASTEN, A.: *Immune complexes in thrombocytopenic patients: Cause or effect?* Br. J. Haematol. 1980; 44: 645-654.
10. CHANARIN, I.; JAMES, D.; STAFFORD, D.; TIDMARS, E.: *Platelet autoimmunity*. Br. J. Haematol. 1977; 37: 283-286.
11. LANCY, R.: *Cellular immunity to autologous platelets and serum blood factors in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Lancet, 1072; 1: 6-9.
12. MORIMOTO, C.: *Cell mediated immune response in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Immun. Immunoph. 1977; 8: 181-184.

13. PIESSENS, W. F.; WYBRAN, J.; MANASTER, J.; STRIJCKMANS, P. A.: *Leucocyte transformation induced by autologous platelets in case of thrombocytopenic purpura*. Blood, 1970; 36: 421-427.
14. WYBRAN, J.; FUDENBERG, H. H.: *Cellular immunity to platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1972; 40: 856-861.
15. PACKALEN, T.; WASSERMAN, J.: *Inhibition of migration of normal guinea pig blood leukocytes by homologous immune gammaglobulin in presence of specific antigen*. Int. Arch. Allergy, 1971; 41: 790-794.
16. BORKOWSKY, W.; KARPATKINS, S.: *Leukocyte migration inhibition of buffy coats from patients with autoimmune thrombocytopenic purpura when exposed to normal platelets: Modulation by transfer factor*. Blood, 1984; 59: 83-87.
17. ZINBERG, M.; WEKSLER, M. E.; SISKIND, G. W.: *Abnormal autologous mixed lymphocyte reaction (auto-MLR) in autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) due to a serum antibody*. Blood, 1982; 59: 148-151.
18. TRENT, R. J.; CLANCY, R. L.; DANIS, V.; BASTEN, A.: *Disordered immune homeostasis in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Exp. Immunol. 1981; 45: 9-12.
19. LURHUMA, A. Z.; RICCONI H.; MASSON, P. L.: *The occurrence of circulating immune complexes and viral antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Exp. Immunol. 1977; 28: 49-55.
20. ERCILLA, M. G.; RIBERA, A.; PUIG, L. L.: *Diagnóstico y tratamiento: inmunoglobulinas plasmáticas en la púrpura trombocitopénica inmune*. Med. Clin. 1984; 82: 33-37.
21. KHALIFA, A. S.; LUSHER, J. M.; CEJKA, J.; ZUELZER, W. W.: *Immunoglobulins in idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. Act. Haemat. 1976; 56: 205-211.
22. BROUET, J. C.; SELIGMAN, M.: *Selective IgA deficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura*. Lancet, 1976; 1: 861-865.
23. BAILÉN, A.; DE LA TORRE, S.; DURÁN, J. R.; MARTÍN, A.; BOTELLA, C.; MALDONADO, J.: *Comportamiento de las inmunoglobulinas séricas en la púrpura trombocitopénica idiopática infantil. Estudio de 45 casos*. Sangre, 1983; 28: 280-285.
24. RABASA, M.; ORTEGA, J. J.; ESPAÑOL, T.; ALONSO, J. L.: *Cambios inmunológicos en las púrpuras trombocitopénicas idiopáticas agudas y crónicas en el niño*. Sangre, 1984; 29: 267-272.
25. BAILÉN, A.; DE LA TORRE, S.; DURÁN, J. R.; BOTELLA, C.; MARTÍN, A.; BRITO, D.; MALDONADO, J.: *Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática mediante administración intravenosa de gammaglobulinas a altas dosis. Experiencia en 12 pacientes*. Sangre, 1984; 29: 105-109.
26. ESCRIBÁ, R.; QUERO, J.; OMEÑACA, F.; RAMÍREZ, O.; MAGALLÓN, M.: *Trombopenia neonatal inmune*. 1985; XVI Congreso Español de Pediatría, Madrid.
27. ERCILLA, M. G.; BORCHE, L.; VIVES, J.; CASTILLO, R.; GELABERT, A.; ROZMAN, C.: *Circulating immune complexes in immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. Br. J. Haematol. 1982; 52: 679-680.
28. KIEFEL, V.; SPAETH, P.; MUELLER-ECKHARDT, C.: *Immune thrombocytopenic purpura: autoimmune or immune complex disease?* Br. J. Haematol. 1986; 64: 57-68.
29. TRENT, R.; ADANS, E.; ERHARDT, C. H.; BASTEN, A.: *Alterations in T cells in patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. J. Immunol. 1981; 127: 621-625.
30. SHANNON, K. M.; BUCHANAN, G. R.; FINK, C. H. W.; STASTNY, P.: *Lymphocyte populations in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*. A. J. D. C. 1984; 138: 64-65.
31. DELFRAISSY, J. F.; TCHERNIA, G.; LAURIAN, Y.; WALLON, C.; GALANAUD, P.; DORMONT, J.: *Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Br. J. Haematol. 1985; 60: 315-322.
32. BURNS, J. B.; SALEEM, A.: *Púrpura trombocitopénica idiopática*. Am. J. Med. 1983; 75: 1.001-1.006.

Petición de Separatas:

Dr. F. J. ALVAREZ GUIASOLA
 Facultad de Medicina
 47005 VALLADOLID