

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA AGUDA
ESTUDO CITOQUÍMICO

SARA DUARTE TAVEIRA

TRABALHO APRESENTADO COM REQUISITO FINAL AO
IV CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA - CEARÁ

1 9 9 0

ÍNDICE

página

AGRADECIMENTOS	iii
1 - RESUMO	iv
2 - INTRODUÇÃO	1
3 - MATERIAL E MÉTODOS	5
4 - RESULTADOS	7
5 - DISCUSSÃO	16
6 - CONCLUSÃO	19
7 - SUMMARY	20
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

A G R A D E C I M E N T O S

- Dr. José Murilo Martins, pela orientação no presente trabalho e pelos ensinamentos recebidos durante o curso.
- Dra. Alana Jocelina Montenegro de Castro pela preciosa orientação técnica na realização deste trabalho.
- Professores Clara Maria Bastos Eloy da Costa , Francisca Vânia F. Gomes e Rosângela de Albuquerque Ribeiro R. Holanda.
- Estatístico Paulo César de Almeida pela orientação no trabalho de análise estatística.
- Bibliotecária Norma Carvalho Linhares, pelo auxílio na pesquisa bibliográfica.
- Colegas do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
- Minha família e ao Eilson, pelo estímulo e apoio no decorrer do Curso.

- Púrpura Trombocitopênica Imunológica Aguda - *

Estudo Citoquímico

Sara Duarte Taveira **

1 - R E S U M O

No presente trabalho foi realizado estudo citoquímico em 22 crianças com PTI aguda. A reação citoquímica utilizada foi a do PAS - Schiff. Foi determinada a percentagem de células sem granulações positivas (71,95%), com granulações grosseiras (14,64%), com granulações finas (6,25%) e feitas comparações dos resultados com a literatura. Foi feita análise estatística descritiva.

A reação do PAS demonstrou ser de utilidade no diagnóstico diferencial da PTI aguda e crônica mas não informa se a forma aguda evoluirá ou não para a forma crônica.

* Trabalho apresentado como requisito final ao IV Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

** Médica pediatra, residente do Serviço de Onco-hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin da Fundação de Saúde do Estado do Ceará.

2 - INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imunológica é uma síndrome que se caracteriza por um quadro de sangramento devido ao aumento da destruição plaquetária com um número normal ou aumentado de megacariócitos na medula óssea e ausência de uma doença sistêmica associada ou de fatores exógenos^{4,5,25}. É uma das mais comuns doenças hematológicas encontradas em Pediatria com uma incidência de 10 casos por 100.000 crianças por ano^{1,18}. É uma condição de natureza imune que se caracteriza por uma destruição imune-mediada de anticorpos e / ou complemento contra plaquetas pelo sistema retículo-endotelial^{1,16,25}. Existem duas formas de PTI, a aguda e a crônica. A aguda é transitória e auto-limitada e é provavelmente secundária ao dano plaquetário dos imuno-complexos. A crônica é persistente e representa um verdadeiro estado auto-imune¹.

A PTI aguda na criança pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais frequente dos dois aos nove anos de idade. A incidência é igual em meninos e meninas, é menos comum em negros do que em brancos. Em 50 a 85% das crianças com PTI existe uma história de infecção duas ou três semanas antes do início da doença. Destas infecções prévias aproximadamente 1/3 apresentam doença exantemática (rubéola, varicela), 2/3 apresentam sintomas de infecção do trato respiratório superior ou uma vaga doença febril. Raramente a PTI pode ser precedida de imunização viral, gastroenterite ou infecção ba

cteriana. A PTI tem incidência sazonal sendo mais frequente no inverno e na primavera^{1,5,25,12,32}.

A PTI é causada por anticorpos contra antígenos virais adsorvidos nas plaquetas. O exato mecanismo da destruição imune plaquetária foi possível com a eficácia da utilização da gamaglobulina intra-venosa detendo a destruição plaquetária por bloquear os receptores FC dos macrofagos¹².

A PTI aguda é uma doença auto limitada e a remissão espontânea ocorre em 80% dos pacientes num período de 6 a 12 meses independente da terapeutica ou não^{27,33,12,25,21}. A mortalidade é rara e causada por hemorragia cerebral (em torno de 1%)^{33,21,7}. 10% dos pacientes apresentam múltiplas recorrências geralmente causadas por infecções virais. Os pacientes que dentro de 6 meses não apresentam remissão são descritos como portadores de PTI crônica e parecem ter mecanismo patogênico diferente da PTI aguda¹².

A terapia da PTI tem sido assunto controverso há cerca de duas décadas. Não existem trabalhos científicos com bons controles avaliando os regimes alternativos de tratamento. A razão de críticas na intervenção terapeutica é o fato da doença ter resolução sem tratamento na maioria dos casos^{1,2,8,18,22,25}. Embora a prednisona tenha sido testada em numerosos trabalhos científicos, os resultados têm sido variáveis e mal definidos. Muitos estudos mostram os benefícios dos esteróides, outros não^{1,3,20,23,22}. A mais séria complicação da PTI, a hemorragia intracraniana é infrequente e não existem estudos científicos investigando se a terapia específica ou não, tem valor, isto é, se ela previne a hemorragia intracraniana¹.

O diagnóstico da PTI é feito através da história clínica e exames laboratoriais. Na história clínica encontramos uma criança previamente sadia que desenvolve petéquias, equimoses e às vezes sangramentos, geralmente 1 a 3 semanas após uma infecção viral. O exame físico mostra petéquias, equimoses e ausência de hepatoesplenomegalia ou linfoidenopatia. O hemograma completo é normal exceto pela trombocitopenia. O grau da trombocitopenia está relacionado com o grau de sinais e sintomas de sangramento. A anemia pode estar presente se houver uma substancial perda de sangue, mas a concentração de hemoglobina e a contagem de leucócitos estão normais. Uma vasinofilia leve maior que 4% é visto em torno de 20% dos pacientes^{4,21}. A linfocitose, com as formas atípicas, podem estar presentes mas são próprias da idade e devido a recente doença viral. As plaquetas vistas no esfregaço periférico são largas e consideradas células jovens^{25,26}.

O estudo imunológico da PTI é de pequeno valor diagnóstico ou prognóstico. Consegue-se diferenciar a forma aguda da crônica quantificando-se a quantidade de imunoglobulina G aderida a plaquetas ou através das diferenças na resposta dos linfócitos à estimulação com fitohemaglutinina. Entretanto, estas determinações não predizem a evolução recorrente^{28,17,31}.

O exame da medula óssea revela alterações, especialmente no setor megacariocitário. As alterações principais são a hiperplasia megacariocítica, aumento de megacariócitos jovens, sem atividade plaquetopoiética e a presença de alterações morfológicas do citoplasma dos megacariócitos, especialmente nas PTI crônicas.

O estudo citoquímico, através da variação do conteúdo de glicogênio dos megacariócitos, nas púrpuras plaquetopênicas, quer nas formas agudas ou crônicas, trazem conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença. A reação do Ácido Periódico de Schiff (PAS) evidencia a presença no citoplasma, de carboidratos (como glicogênio), mucopolissacárides, mucoproteínas, glicoproteínas e glicolípides^{29,6,15,19}. Pela reação do PAS-Schiff, os megacariócitos se classificam em células desprovidas de granulações e com granulações grosseiras ou finas. Na PTI crônica ocorre predomínio dos grânulos grosseiros enquanto que na PTI aguda não ocorre este predomínio no citoplasma^{13,14}.

O objetivo deste trabalho é o estudo do comportamento citoquímico dos megariócitos na PTI aguda, em relação ao conteúdo de substâncias mucopolissacárides evidenciáveis pela reação de Hotchkiss - Mac Manus.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

O material estudado consistiu de esfregaços de medula óssea de 19 crianças, de ambos os sexos, com PTI aguda, diagnosticadas no Serviço de Hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin da Fundação de Saúde do Estado do Ceará e de 3 crianças do Instituto de Hematologia do Ceará, no período de julho de 1988 a novembro de 1989. As lâminas escolhidas foram as que tinham melhores condições técnicas e os casos foram não consecutivos.

Os esfregaços de medula óssea foram colhidos do esterno ou da apófise espinhosa ântero-superior, ao ser dado o diagnóstico. As lâminas coradas pela citoquímica, foram interpretadas com o conhecimento prévio do diagnóstico morfológico. O mesmo foi revisto pelo examinador.

A reação citoquímica empregada foi a do Ácido Periódico de Schiff (PAS). A técnica utilizada na reação foi a de Mc Manus - Hotchkiss^{29,2,26} modificada por Hayhoe^{29,21}. Os esfregaços depois de fixados com formalina a 10% em etanol absoluto, foram lavados em água corrente, cobertos com ácido periódico por 10 minutos, novamente lavados e depois de secos, imersos na fucsina básica de Schiff por 60 minutos. Após lavagens em água sulfurosa por 2 a 3 minutos, foram lavados em água corrente por 5 a 10 minutos e contracorados pela hematoxilina de Carazzi.

Os megacariócitos, corados pelo PAS - Schiff foram

contados e classificados em três tipos, conforme a positividade da reação. Assim se apresentam:

- (a) - megacariócitos sem granulações: células com núcleos corados pela hematoxilina e citoplasma com uma coloração difusamente rosada, cor respondente a presença de substâncias mucopolissacáridas, sem distribuição granular.
- (b) - megacariócitos com granulações grosseiras : possuem além do citoplasma róseo, numerosas granulações de substâncias PAS positivas, lo calizadas junto dos núcleos ou em pleno cito plasma.
- (c) - megacariócitos com granulações finas: células grandes, em cujo citoplasma se observam ou não plaquetas que se coram intensamente pe la reação citoquímica em questão¹⁹.

Foram contados 100 megacariócitos.

A análise feita foi descritiva, constando de tabelas, gráficos e medidas de tendência central: média aritmética e desvio padrão.

4 - RESULTADOS

Dos 22 casos, 12 (55%) eram do sexo masculino e 10 (45%) do sexo feminino (Tabela 1), com idades que variaram de 10 meses a 9 anos (Tabela 2).

Os megacariócitos, corados pelo PAS - Schiff foram contados e classificados em:

- (a) - megacariócitos sem granulações: células com núcleos corados pela hematoxilina e citoplasma com uma coloração difusamente rosada, correspondente à presença de substâncias mucopolissacáridas, sem distribuição granular.
- (b) - megacariócitos com granulações grosseiras : possuem além do citoplasma róseo, numerosas granulações de substâncias PAS positivas, localizadas junto dos núcleos ou em pleno citoplasma;
- (c) - megacariócitos com granulações finas: células grandes, em cujo citoplasma se observam ou não plaquetas que se coram intensamente pela reação citoquímica em questão.

Dos 22 casos estudados 71,95% das células não apresentavam granulações no citoplasma (Tabela 4, Gráfico 1) .

14,64% das células apresentavam granulações grosseiras (Tabela 5, Gráfico 2). 6,25% das células apresentavam granulações finas (Tabela 6, Gráfico 3).

TABELA 1

Distribuição dos pacientes com PTI aguda de acordo
com o sexo, do HIAS e IHC, no período de
Julho 88 - Novembro 89

SEXO	FREQUÊNCIA	%
masculino	12	55
feminino	10	45
T O T A L	22	100

TABELA 2

Distribuição dos pacientes com PTI de acordo
com a idade, do HIAS e IHC, no período de
Julho 88 - Novembro 89

IDADE	FREQUÊNCIA	%
0 - 2	5	23
2 - 4	3	14
4 - 6	8	36
6 - 8	4	18
8 - 10	2	9
T O T A L	22	100

TABELA 3

**Distribuição da frequência das % das granulações
dos megacariócitos, na PTI aguda, pela
coloração do PAS - Schiff**

N	% DE CÉLULAS SEM GRANULA- ÇÕES	% DE CÉLULAS COM GRANULAÇÕES GROS SEIRAS	% DE CÉLULAS COM GRANULAÇÕES FINAS (COM E SEM PLAQUETAS)
1	63	37	-
2	84	16	-
3	61	27	12
4	82	13	5
5	59	41	-
6	82	9	9
7	82	18	-
8	65	35	-
9	92	4	4
10	64	25	11
11	33	67	-
12	71	21	8
13	74	26	-
14	70	30	-
15	90	10	-
16	66	28	6
17	87	13	-
18	59	39	2
19	42	33	25
20	83	17	-
21	92	8	-
22	82	9	9
MÉDIA	71,95	23,9	4,13
s	15,63	14,64	6,25

TABELA 4

**Distribuição de frequência das % dos megacariócitos
sem granulações, na PTI aguda, pela
coloração do PAS - Schiff**

% DE CÉLULAS SEM GRANULAÇÕES	Nº DE CASOS
33 - 45	2
45 - 57	-
57 - 69	7
69 - 81	3
81 - 93	10
T O T A L	22

Nº de Casos

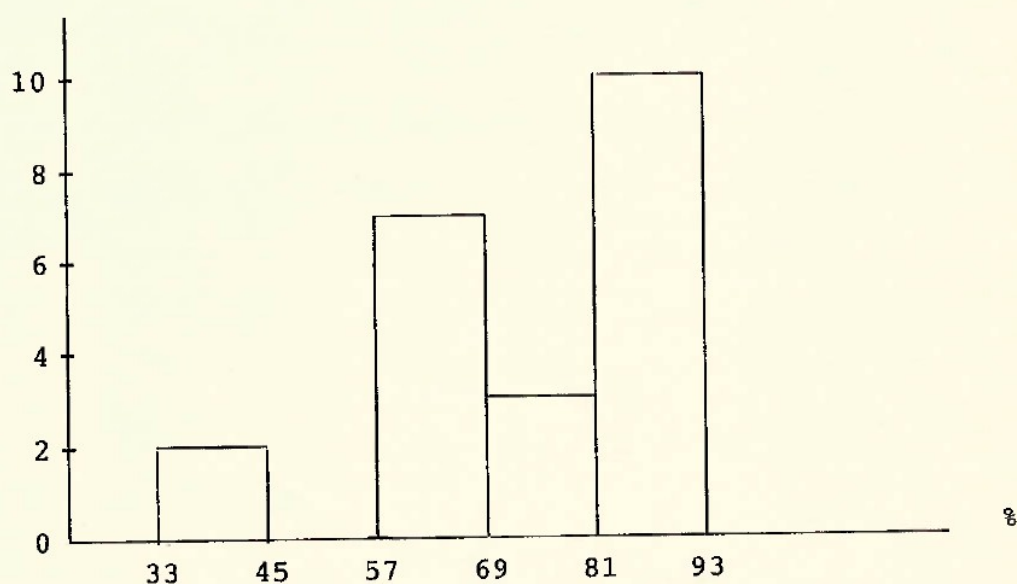


GRÁFICO 1

**Distribuição de frequência das % dos megacariócitos sem gra-
nulações, pela coloração do PAS - Schiff, na PTI aguda**

TABELA 5

**Distribuição de frequência das % dos megacariócitos
com granulações grosseiras, na PTI aguda pela
coloração do PAS - Schiff**

% DE CÉLULAS COM GRANU- LAÇÕES GROSSEIRAS	Nº DE CASOS
4 - 17	7
17 - 30	8
30 - 43	6
43 - 56	-
56 - 69	1
T O T A L	22

Nº de Casos

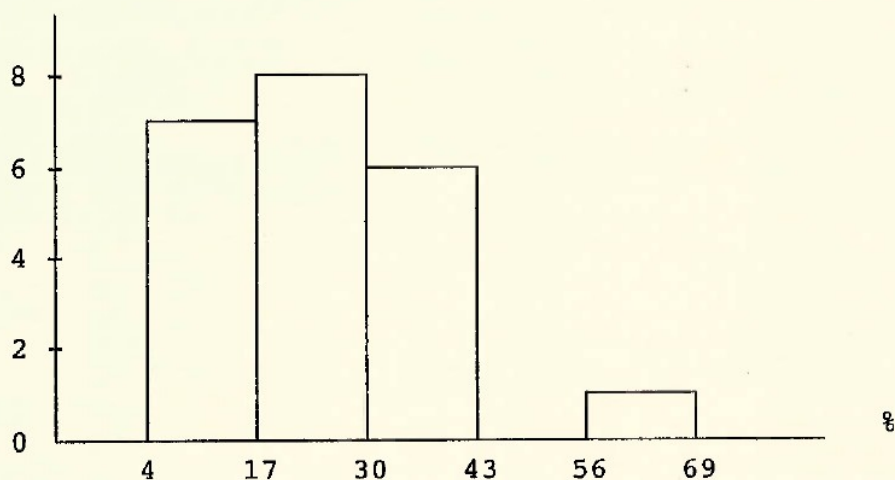


GRÁFICO 2

**Distribuição de frequência das % dos megacariócitos com gra-
nulações grosseiras, pela coloração do PAS - Schiff, na PTI
aguda.**

TABELA 6

**Distribuição de frequência das % dos megacariócitos
com granulações finas, na PTI aguda, pela
coloração do PAS - Schiff**

% DE CÉLULAS COM GRA NULAÇÕES FINAS	Nº DE CASOS
0 - 6	15
6 - 12	5
12 - 18	1
18 - 24	-
24 - 30	1
T O T A L	22

Nº de Casos

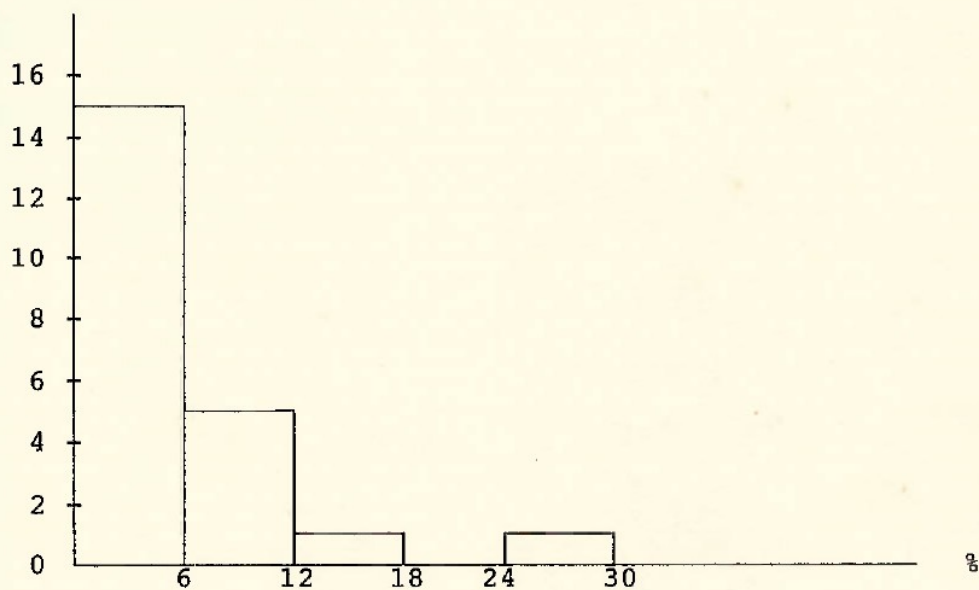


GRÁFICO 3

**Distribuição de frequência das % das megacariócitas com gra-
nulações finas, pela coloração do PAS - Schiff, na PTI aguda**

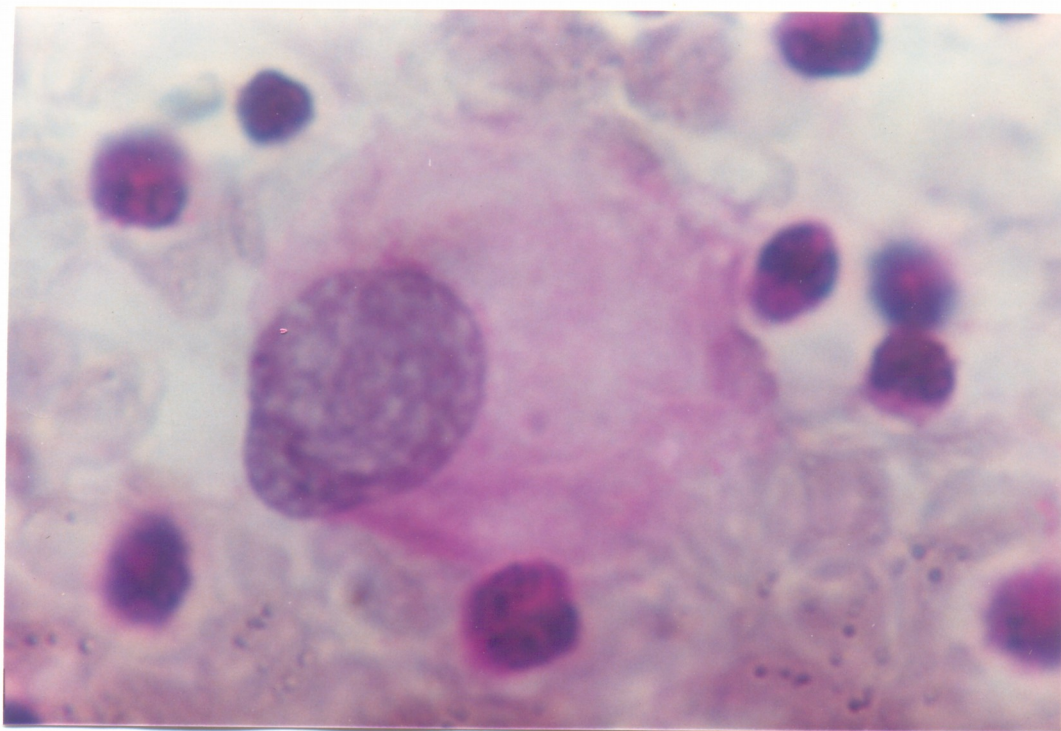


FIGURA 1: Megacariócitos sem granulações na M.O. de uma criança com PTI aguda (coloração PAS-Schiff, obj. 100)

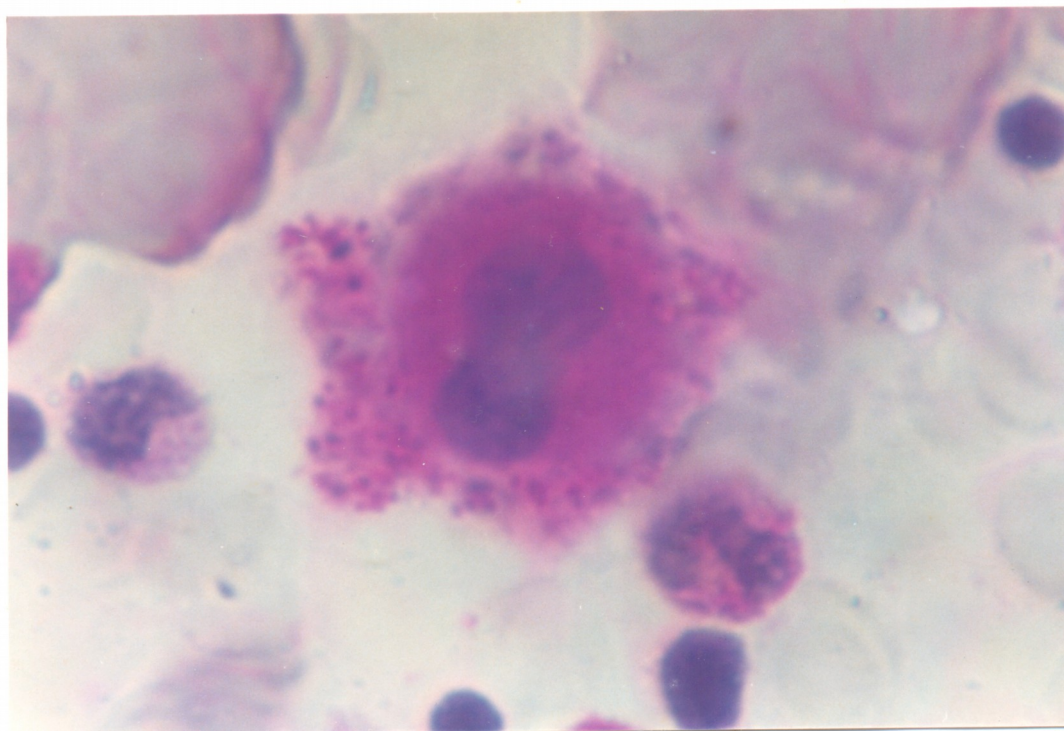


FIGURA 2: Megacariócitos com granulações grosseiras e plaquetas na M.O. de uma criança com PTI aguda (coloração PAS - Schiff, obj. 100)

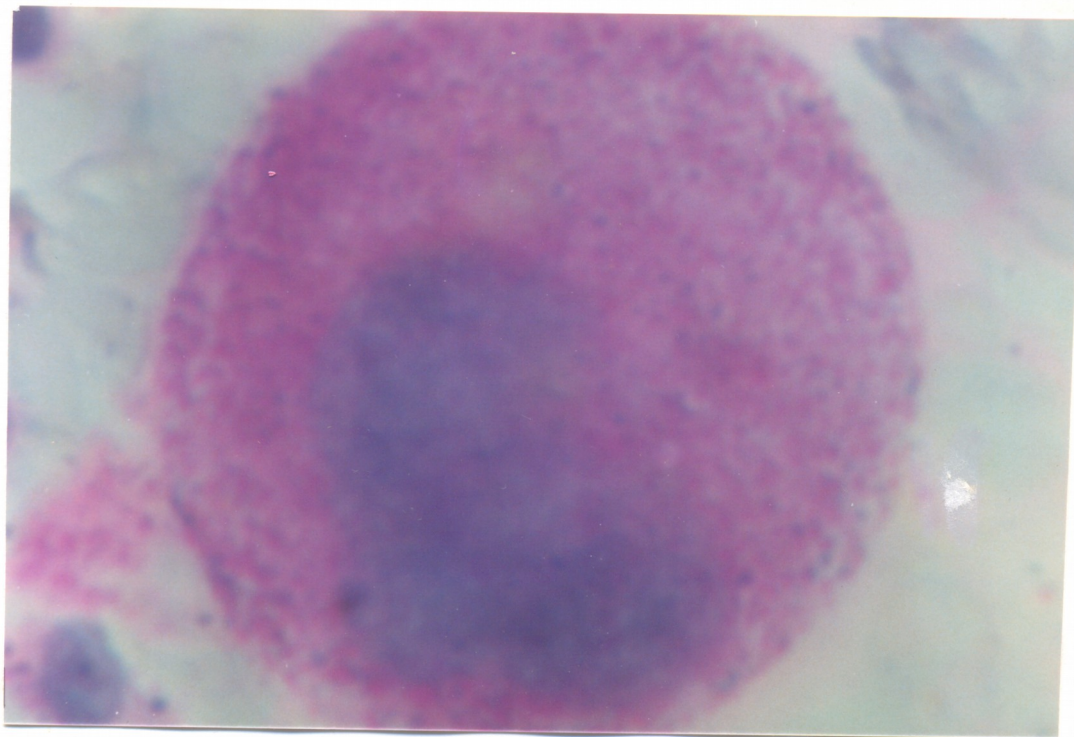


FIGURA 3: Megacariócitos com granulações finas (com ou sem plaquetas) na M.O. de uma criança com PTI aguda (coloração PAS - Schiff, obj. 100)

5 - DISCUSSÃO

O estudo do comportamento citoquímico dos megacariócitos, tem se mostrado útil para o conhecimento das variações encontradas nestas células em condições normais e na púrpura trombocitopênica imunológica (PTI)¹³.

O estudo da morfologia e fisiologia do megacariócito está relacionado ao problema da PTI. A citogênese do sistema megacariocitário assim como as suas características morfológicas têm sido objeto de discussão há muito tempo. A grande variação da morfologia do megacariócito, encontrado em medulas de indivíduos normais e principalmente nos portadores de púrpura, tem conduzido os autores a classificação cuja nomenclatura varia de um para outro^{13,14}.

Vários autores descrevem, com pequenas diferenças, as principais alterações medulares que ocorrem no setor megacariocitário que são: hipermegacariocitose, o aumento de megacariócitos jovens, sem atividade plaquetopoiética e alterações morfológicas do citoplasma principalmente na PTI crônica.

A presença de substância mucopolissacárida nos megacariócitos está relacionada com a função plaquetogenética. Normalmente a reação do PAS mostra uma positividade granular difusa espalhada sobre o núcleo e o citoplasma do megacariócito, com número variável de "corpos de inclusão de glicogênio" densamente positivos, às vezes uma zona periférica nega

tiva com uma orla de granularidade positiva indicando separação plaquetária⁹.

STORTI et al mostraram a semelhança existente na composição química entre os grânulos trombócitos e as granulações presentes na periferia dos megacariócitos. O mesmo autor observou em dois casos de PTI a diminuição na quantidade de glicogênio megacariocitário associado com formação de plaquetas. HUCKNER (1956) descreveu uma diminuição no glicogênio megacariocitário em casos de trombocitopenia de diferentes causas: pacientes com PTI, fase inicial da leucemia aguda, anemia perniciosa e hiperesplenismo. Esse autor relata a importância do estudo do glicogênio megacariocitário para avaliar sua atividade e a consequente formação de plaquetas^{9,30}.

JAMRA & LORENSE (1959) realizaram um estudo da morfologia e citoquímica (PAS - Schiff) dos megacariócitos de indivíduos adultos e normais. E em 1961 de 61 casos de PTI foi demonstrado que nas formas crônicas da doença, de acordo com as observações feitas por STORTI et al, havia um aumento das granulações grosseiras enquanto que na forma aguda da doença isto não ocorre. Estes resultados significam que na PTI aguda a falência ocorre antes do aparecimento do glicogênio enquanto que na PTI crônica, os megacariócitos alcançam um estágio mais avançado de diferenciação. A possível falência da formação plaquetária leva a uma acumulação excessiva de glicogênio intracitoplasmático na forma de granulações grosseiras. A outra hipótese é que na PTI crônica o aumento do glicogênio represente uma condição de atividade metabólica aumentada, que ocorre como mecanismo compensatório para a excessiva destruição plaquetária⁹.

O nosso estudo constou do estudo citoquímico (PAS-Schiff) dos megacariócitos, em esfregaço de medula óssea , de 22 crianças com PTI aguda. Os resultados obtidos, que foram: aumento da percentagem de células sem granulações positivas, estão de acordo com os dados da literatura. Esse estudo permitiu a avaliação da fisiopatologia da doença, o diagnóstico diferencial entre a forma aguda e crônica da doença, mas não oferece meios para se prever a evolução da doença.

6 - CONCLUSÃO

Realizamos o presente trabalho na tentativa de avaliar os megacariócitos, através de estudo citoquímico, na PTI aguda.

Com esse estudo observamos:

- (1) - através do estudo citoquímico avaliamos a fisiopatologia da doença.
- (2) - permitiu-nos treinamento de técnicas cito - químicas.
- (3) - Diferencia-se as formas agudas das crônicas.
- (4) - A amostra reduzida e a ausência de grupo controle, ou de estudos apenas em criança, não permite tirar conclusões definitivas.

7 - SUMMARY

In the present study, we analysed the bone marrow cytology of 22 children with acute I.T.P.. Through the PAS - Schiff reaction, used in every case, it was possible to determine the percentage of cells without positive granules (71,95%), with coarse positive granules (14,64%) and with fine positive granules (6,25%) and compare our results with those in the literature. Descriptive statistical analysis was performed.

It was demonstrated that the PAS - Schiff reaction is useful for the differential diagnosis of acute and chronic I.T.P. but doesn't provide enough information if the acute form will progress or not to the chronic form.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BUCHANAN, G.R. The nontreatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur. J. Pediatr., 146: 107-12, 1987.
- 2 - Childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura: How many tests and how much treatment required? J. Pediatr., 106: 928-30, 1984.
- 3 - BUCHANAN, G. R. & HOLTKAMP, C. A. Prednisone therapy for children with newly diagnosed thrombocytopenic purpura a randomized clinical trial. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 6: 355-61, 1984.
- 4 - BURGER, T.; BALAZ, S.L.; SCHMELCZER, M.; MOLNAR, L.; TOROK, L.; FABIAN, G. Lymphocyte subpopulations and immunoglobulines in idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Med. Hung., 44 (2-3): 243-56, 1987.
- 5 - BURSTEIN, Y. & BERNIS, L. Acquired immune thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood. Pediatr. ann., 11: 323-31, 1982.
- 6 - CHAVES, P.M. & MONTEIRO, M.H. Citoquímica: suas aplicações em hemocitologia. Rev. Med. Est. Guanabara 29 (4): 185-219, 1962.

- 7 - CHOI, S. I. & MC CLURE, P.D. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Canad. Med. Assoc. J 97:562, 1967.
- 8 - DUBANSKY, A. S. & OSKI, F. A. Controversies in the management of acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a survey of specialists. Pediatrics, 77:49-52, 1986.
- 9 - HAYHOE, F. G.J. & QUAGLINO, D. Carbohydrates in : - Haematological cytochemistry. 2 ed, Londres, 1988, cap4, 67-85.
- 10 - HAYHOE, F. G. J. & QUAGLINO, D.; DOLL, R. apud. SANTANA, L. R. Sudan - black e ácido periódico de Schiff (PAS) no diagnóstico diferencial e prognóstico das leucemias agudas. Fortaleza, 1986. 18 folhas. Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
- 11 - HOTCHKISS, R. D. A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide. Structures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem., 16:131-41, 1948.
- 12 - JANDL, J. H. Disorders of platelets in: Blood Textbook of Hematology. Boston. Little, Brown. 1987. Cap. 31 , 1041 - 94.
- 13 - JAMRA, M. & LORENZI, T.F. Fórmula megacariocitária; estudo morfológico e citoquímico dos megacariócitos normais. Rev. Hosp. Clin., 14: 397-406, 1959.

- 14 - Fórmula megacariocitária; estudo morfológico e cito -
químico dos megacariócitos nas púrpuras plaquetopêni -
cas. Rev. Hosp. Clin, 16: 274 - 317, 1961.
- 15 - JAMRA, M. & LORENZI, T. F. Citologia citoquímica in :
- leucócitos, leucemias, linfomas. Rio de Janeiro, Gua
nabara Koogan, 1983, 385p. cap. 2, p. 8 - 18.
- 16 - KARPATKIN, S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood,
56: 329 - 43, 1980.
- 17 - LIGHTSEY, A.; KOENING, H.; MC MILLAN, R. Platelet
associated immunoglobulin G in childhood idiopathic
thrombocytopenic purpura. J. Pediatr., 94: 201, 1979.
- 18 - LILLEYMAN, J. S. Management of childhood idiopathic
thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol, 54: 11 - 4,
1983.
- 19 - LORENZI, T. F. Citoquímica das células do sangue como
meio de avaliação e seguimento dos estados leucêmicos.
J.B.M., 9 (11): 1227 - 63, 1965.
- 20 - LUSHER, J. M. & LYER, R. Idiopathic thrombocytopenic
purpura in children. Semin. Thrombos. Hemostas, 3: 175
- 99, 1966.
- 21 - - Idiopathic thrombocytopenic purpura in children .
Semin. Thrombos. Hemostas, 3: 175, 1977.

- 22 - LUSHER, J. M.; EMAMI, A.; RAVINDRANATH, Y.; WARRIER ,
A. J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children.
The case for management without corticosteroids. Am .
J. Pediatr. Hematol. Oncal., 6: 149 - 57, 1984.
- 23 - MC CLURE, P. D. Idiopathic thrombocytopenic purpura in
children. Should corticosteroids be guien? Am. J. Dis.
child, 131:357-9, 1977.
- 24 - MC MANUS, J. F. A. Histological demonstration of mucin
after periodic acid. nature (London), 158: 202, 1946.
- 25 - MC WILLIAMS, N. B. & MAURER, H. M. Acute idiopathic
thrombocytopenic purpura in children. Am. J. Hematol,
7: 87 - 96, 1979.
- 26 - MURPHY, S.; OSKI, F. A.; NAIMAN, J. L.; LUSCH, C. J.;
GOLDBERG, S.; GARDNER, F. M. Platelet size and kinetics
in hereditary and acquired thrombocytopenia. N. Engl .
J. Med., 286: 500, 1972.
- 27 - NEWLAND, A. C. Idiopathic thrombocytopenic purpura and
ig G: a review. Infect, 15: 41 - 9, 1987.
- 28 - PARGA, M. A. & ZOLEZZI, P. Púrpura trombocitopenico
idiopatico en el niño. Rev. Chil. Pediatr., 54: 87-90,
1983.

- 29 - SANTANA, L. R. Sudan black e ácido periódico de Schiff (PAS) no diagnóstico diferencial e prognóstico das leucemias agudas. Fortaleza, 18 folhas. Trabalho apresentado ao Curso de especialização em hematologia e Hemoterapia.
- 30 - STORTI, E.; PERUGINI, S.; SOLDATI, M. Cytochemical investigation of normal megakaryocytes and platelets. Acta haemat 10: 144 - 49, 1953.
- 31 - TOMAR, R. & STUART, M. Predicting acute vs chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Dis. Child., 135: 448, 1981.
- 32 - WIN TROBE, M. M.; LEE, G. R.; BOGGS, D. R.; BITHELL, T. C.; ATHENS, J. N.; FOERSTER, J. Clinical Hematology. Philadelphia, Lea & Feluger, 1981. 1090 - 1116.
- 33 - WILLIAMS, W. J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A. J.; RUNDLES, R. W. Hematology. Mc. Graw - Hill. New York, 1972, 1131 - 51.