

O Valor dos Índices Plaquetários na Púrpura Trombocitopénica Imune e Leucémia Linfó e Mieloblástica Aguda. Bases Clínico-Laboratoriais no Contributo para o Diagnóstico Diferencial entre estas Duas Patologias.

SÉRGIO LAMY ⁽¹⁾, LÍGIA BRAGA ⁽¹⁾, ANA LUÍSA PAPOILA ⁽²⁾, PATRÍCIA BERMUDEZ ⁽²⁾,
MARIA GERTRUDES GOMES DA COSTA ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidade de Hematologia Infantil, Serviço 1 do Hospital de Dona Estefânia

⁽²⁾ Departamento de Bioestatística e Informática da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

Resumo

Os autores apresentam um trabalho onde se pretende avaliar a utilidade dos índices plaquetários – volume plaquetário médio (VPM) e o coeficiente de variação do diâmetro plaquetário (CVDP ou PDW = Platelet Distribution Width) – e do número de plaquetas (PLAQ) no diagnóstico diferencial da trombocitopénia na púrpura trombocitopénica aguda (PTI) e na leucémia linfoblástica ou mieloblástica aguda (LLA/LMA). Do mesmo modo, estudam comparativamente os dados clínicos e laboratoriais nestes dois grupos de doentes.

Caracterizam 59 casos de doentes em idade pediátrica com PTI e 19 casos com LLA/LMA, seguidos na Unidade de Hematologia Infantil do Hospital de Dona Estefânia.

Concluem não existir diferenças significativas entre as variáveis VPM e PDW entre os dois grupos de doentes. Com base nas três variáveis (VPM, PDW, PLAQ) foi construída uma regra de discriminação que fornece uma boa separação entre os grupos. Da caracterização clínico-laboratorial ressaltaram diferenças significativas entre as duas entidades nosológicas, o que permitiria prescindir a realização do mielograma para exclusão do diagnóstico de LLA/LMA numa criança com trombocitopénia significativa isolada.

Palavras-chave: Coeficiente de Variação do Diâmetro Plaquetário, Criança, Leucémia Linfoblástica Aguda, Leucémia Mieloblástica Aguda, Púrpura Trombocitopénica Aguda, Trombocitopénia, Volume Plaquetário Médio.

Abstract

The authors present a work pretending to evaluate the usefulness of the platelet indices - Medium Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) – and the platelet number (PN) concerning to the differential diagnosis of thrombocytopenia in the Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) and Acute Lymphoblastic and Myeloblastic Leukaemia (ALL/AML). They also studied comparatively the clinical and analytic information in these groups of patients.

Fifty-nine and nineteen children, respectively with ITP and ALL/AML, were evaluated in the Paediatric Haematological Unit of Dona Estefânia Hospital.

There were no differences between MPV and PDW in the two groups. A discriminative formula was built on the basis of three variables (MPV, PDW, NP) with a good significance. From the clinical and analytic information some results differed significantly between the two nosologic entities and suggest that routine bone marrow aspiration in the child with isolated thrombocytopenia may be unnecessary to rule out ALL/AML.

Key-words: Acute Lymphoblastic Leukaemia, Acute Myeloblastic Leukaemia, Child, Immune Thrombocytopenic Purpura, Medium Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Thrombocytopenia.

Introdução

Desde os anos 70, os parâmetros plaquetários, incluindo o volume plaquetário médio (VPM) e o coeficiente de variação do diâmetro plaquetário (CVDP ou PDW = Platelet Distribution Width), podem fácil e rapidamente ser calculados, mas a sua importância no diagnóstico e nas decisões terapêuticas em diversas patologias tem sido discutível, o que faz com que a maioria dos clínicos não os utilizem^(1, 2). Contudo, trabalhos recentes demonstraram a sua importância no diagnóstico diferencial da trombocitopénia devida a hipoprodução versus hiperdestruição plaquetária^(3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). De igual modo, são importantes: no diagnóstico diferencial da trombocitose reactiva versus por doença mieloproliferativa^(10, 11, 12, 13); na monitorização da hipertensão arterial na gravidez⁽¹⁴⁾ e da insuficiência renal crónica⁽¹⁵⁾; na avaliação da gravidade da sepsis⁽¹⁶⁾; no diagnóstico de enfarte de miocárdio^(17, 18, 19, 20, 21), de acidente vascular cerebral⁽²²⁾, do hipo⁽²³⁾ e hipertiroidismo^(24, 25, 26), e de bacteriemia no recém-nascido⁽⁶⁾. Também contribuíram no esclarecimento da trombocitopénia na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ser parcialmente devida à diminuição da função medular^(27, 28, 29), provavelmente por lesão directa do vírus nos megacariócitos⁽³⁰⁾.

A maioria das plaquetas jovens têm um VPM maior do que as outras^(31, 32, 33), embora esta associação seja discutível por alguns autores^(34, 35). Um valor elevado de PDW indica uma grande heterogeneidade nos volumes das plaquetas, enquanto um valor reduzido revela uma população plaquetária homogénea no seu volume. Em indivíduos normais, o PDW correlaciona-se directa e linearmente com o VPM⁽⁷⁾.

A púrpura trombocitopénica imune (PTI), em que a diminuição da semi-vida das plaquetas coexiste com uma medula que é estimulada a manter uma massa plaquetária circulante normal, está associada a valores elevados de VPM^(3, 4, 5, 36) e de PDW⁽⁶⁾, havendo uma relação inversa entre o número de plaquetas e o valor desses índices plaquetários. A trombocitopénia por aplasia medular (leucémias, imunossupressores) associa-se a valores normais ou baixos de VPM^(7, 8, 9).

Na PTI o aumento do VPM pode ser usado como parâmetro com valor predictivo do início da fase de cura, ocorrendo mais precocemente do que o aumento do número de plaquetas^(1, 3, 5).

Para o mesmo número de plaquetas, o risco de hemorragia é inversamente proporcional ao VPM⁽³⁷⁾, pois que as de maior volume geralmente correspondem às mais jovens, que possuem uma maior capacidade de agregação e activação⁽³⁸⁾. Nesta situação, nos casos de trombocitopénia grave, o VPM é mais importante do que a contagem de plaquetas como parâmetro predictivo do risco hemorrágico⁽³⁷⁾.

Na PTI crónica, os valores do VPM mantêm-se elevados, o que é consistente com a destruição e renovação plaquetárias de uma forma constante e persistente^(1, 3, 5). Contudo, o hiperesplenismo, associado ao aumento do turnover plaquetário, relaciona-se com valores não elevados de VPM, o que é explicado pelo sequestro preferencial das plaquetas mais volumosas^(3, 4).

Objectivos

Perante um quadro de púrpura trombocitopénica na idade pediátrica, o clínico vê-se confrontado com a necessidade de obtenção de um diagnóstico de certeza, o mais rapidamente possível, a fim de programar a atitude terapêutica mais eficaz.

Com o propósito de, perante uma história clínica, exame objectivo e hemograma, obtermos um maior grau de certeza quanto ao diagnóstico diferencial de outra patologia, nomeadamente leucémia linfó ou mieloblástica aguda, pretende-se avaliar a utilidade do VPM e do PDW. Do mesmo modo, comparam-se os dados clínicos e laboratoriais nestes dois grupos de doentes.

Estes objectivos têm importância na medida em que existe a possibilidade da não realização do mielograma assim como permitir iniciar-se terapêutica com corticóides por via oral, sem interferir no eventual diagnóstico da doença neoplásica.

Material e Métodos

1. Caracterização de uma população de doentes com idades até os 15 anos, seguidos na Unidade de Hematologia Infantil do Hospital de Dona Estefânia, com os diagnósticos de PTI aguda (59 crianças no período entre Fevereiro de 1992 e Setembro de 1994) e de leucémia linfoblástica aguda e leucémia mieloblástica aguda (17 e 2 crianças respectivamente, no período entre Janeiro de 1991 e Agosto de 1994).
2. Hemograma automatizado (aparelho Technicon H1®) a partir de colheita de sangue venoso durante a observação do doente no Serviço de Urgência.
3. Análise estatística das variáveis – n.º de plaquetas (PLAQ), VPM e PDW – dos dois grupos.

Resultados

Caracterização dos doentes (Tabela 1)

As 19 crianças com LLA/LMA tinham uma média de idades de 4,5 anos com desvio padrão igual a 1,65 anos, idade mínima e máxima de 2,11 e 7,63 anos, respectiva-

mente. Na data do internamento, todas apresentavam sintomatologia e sinais. Havia alterações importantes na contagem das diversas séries celulares: enquanto nenhum doente evidenciou neutropénia (<1500/mm³) já 12 (63%) apresentaram neutrofilia (> 8000/mm³). Todos tinham linfocitose (> 9000/mm³), com uma média e desvio-padrão de 62780 e 20880/mm³, e um valor mínimo e máximo de 15600 e 82900, respectivamente. Dezoito crianças (95%) tinham valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, com uma média de 7,9 g/dl, desvio padrão de 2,34, e valor mínimo e máximo de 4,7 e 16,1 g/dl. Todos apresentaram trombocitopénia (<100000/mm³), com uma média de 41578/mm³, desvio padrão de 19850 e valor mínimo e máximo de 17000 e 77000/mm³, respectivamente.

As 59 crianças com PTI aguda apresentaram uma idade média de 7,29 anos, com desvio padrão de 4,13 anos, idade

mínima e máxima de 1,98 e 14,63 anos, respectivamente. Nenhuma apresentava sintomatologia à data da observação. Todos apresentavam sinais de discrasia hemorrágica sob a forma de petéquias (98,3%), equimoses (91,5%), gengivorragias (8,5%), epistaxis (15,3%), hemorragia ocular (5%) ou hematúria (3,4%). Num único caso foi referido haver palidez. Nenhum apresentava neutropénia e só 6 (10%) tinham neutrofilia. Nenhum apresentou linfocitose e 30 (50,8%) tinham linfocitopénia (<3000/mm³). Catorze doentes (23,7%) apresentaram valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, sendo o valor médio igual a 11,86 g/dl, com desvio padrão de 1,47, valor mínimo e máximo de 7,4 e 15,6 g/dl, respectivamente. O valor mínimo de trombocitopénia foi de 3000/mm³ e o máximo de 74000/mm³, valor médio de 18711/mm³ e desvio padrão de 15728.

TABELA 1

Caracterização clínica e laboratorial dos dois grupos de doentes

	LEUCÉMIA AGUDA (19 doentes)				PTI AGUDA (59 doentes)			
	Média	SD	Min	Max	Média	SD	Min	Max
Idade (anos)	4,50	1,65	2,11	7,63	7,29	4,13	1,98	14,63
N.º plaquetas/mm ³	41578	19850	17000	77000	18711	15728	3000	74000
Hemoglobina (g/dl)	7,90	2,34	4,70	16,10	11,86	1,47	7,40	15,600
N.º neutrófilos/mm ³	14590	14690	1800	60400	4861	2733	1498	17211
N.º linfócitos/mm ³	62780	20880	15600	82900	3110	1367	1029	7130
	LEUCÉMIA AGUDA (19 doentes)		PTI AGUDA (59 doentes)					
	N.º casos	%	N.º casos	%				
Diátese hemorrágica	4	21	59	100				
Palidez	19	100	1	1,7				
Hepatomegália	14	74	0					
Esplenomegália	13	68	0					
Adenomegália	13	68	0					
Astenia	17	89	0					
Anorexia	14	74	0					
Febre	10	53	0					
Dor	6	32	0					

SD = desvio-padrão; Min = valor mínimo; Max = valor máximo

Concomitantemente, procurou-se conhecer qual o número de doentes que apresentavam trombocitopénia significativa isolada, definindo-se esta como contagem de

plaquetas inferior a 50 000/mm³, hemoglobina superior a 11 g/dl, contagem de neutrófilos superior a 1 500/mm³ e sem haver hepato ou esplenomegália (Tabela 2).

TABELA 2
Número de casos de trombocitopénia significativa isolada na leucémia aguda (0) e na PTI aguda (42).

	LEUCÉMIA AGUDA	PTI AGUDA
1. N.º total de doentes	19	59
2. 1. e n.º plaquetas < 50 000/mm ³	13	56
3. 2. e hemoglobina > 11 g/dl	0	42
4. 3. e neutrófilos > 1 500/mm ³	0	42
5. 4. e sem organomegálias	0	42

Resultados do trabalho de análise discriminante

1. A amostra fornecida é constituída por 59 indivíduos pertencentes ao grupo PTI (grupo 1) e por 19 indivíduos do grupo LLA/LMA (grupo 2). Relativamente a cada indivíduo foram observados valores de três variáveis: PLAQ, VPM e PDW (Anexo 1).

2. O modelo de análise discriminante foi ajustado a 70% da amostra (conjunto experimental), o que corresponde a 55 observações. Os restantes 30% – 23 observações – foram utilizados para avaliar a qualidade do modelo construído (conjunto teste).

3. A selecção do conjunto experimental foi feita aplicando o método de amostragem aleatória simples. Os indivíduos foram sequencialmente numerados de 1 a 78, sendo

em seguida considerado um conjunto de números pseudo-aleatórios. O teste das sequências permitiu concluir, ao nível de significância de 5%, que a sequência de números é aleatória. Os indivíduos numerados com os números pseudo-aleatórios constituem o conjunto teste; os restantes formam o conjunto experimental. Os grupos 1 e 2 são respectivamente compostos por 42 e 13 observações no conjunto experimental

4. Verificou-se que, em média, os indivíduos do grupo 2 apresentam valores superiores das variáveis PLAQ e VPM do que os do grupo 1. Por outro lado, o grupo 1 apresenta maior dispersão nas variáveis PDW e VPM do que o Grupo 2. Os valores das médias e dos desvios padrões obtidos são os seguintes:

TABELA 3
Valores das médias e desvios-padrões das variáveis PLAQ, PDW e VPM nos dois grupos estudados

	Grupo	PLAQ	PDW	VPM
Média	1	16428,57	83,70	6,17
	2	38923,08	74,82	6,35
Desvio-padrão	1	14922,80	16,59	1,92
	2	17741,01	10,89	0,82

5. Um teste que se baseia na estatística de Wilks permitiu concluir que, de facto, a variável PLAQ é significativamente diferente nos dois grupos ($p=0,0000$). Porém, não se verificou haver diferenças significativas entre as variáveis PDW e VPM em ambos os grupos ao nível da significância de 5% ($p=0,0764$ e $0,7442$, respectivamente para PDW e VPM).

6. A matriz de correlação ajustada dentro dos grupos permitiu concluir que há uma forte correlação inversa entre as variáveis PDW e VPM ($-0,9275$). Os valores dos coeficientes de correlação obtidos, respectivamente, para as variáveis PDW/PLAQ e VPM/PLAQ são: $-0,6670$ e $0,5756$.

7. Verificou-se que as matrizes de covariância dos dois grupos podem ser consideradas não significativamente diferentes, o que constitui uma das condições de aplicabilidade de discriminação utilizado - método de discriminação linear. O resultado obtido apresentou uma probabilidade de $0,0499$. Dado tratar-se de uma probabilidade muito pró-

xima do nível de significância utilizado durante o estudo ($\alpha=0,05$), considerou-se admissível fazer tal afirmação.

8. A função discriminante construída é a seguinte: $Z = -8,97554 - 0,00006 \text{ PLAQ} + 0,06411 \text{ PDW} + 0,81595 \text{ VPM}$. A selecção das variáveis foi feita utilizando o método Stepwise. Estabeleceu-se que as variáveis são incluídas no modelo com um valor de F correspondente a uma probabilidade de $0,15$ e que são retiradas do modelo com uma probabilidade igual a $0,30$. Estes valores são recomendados por Constanza e Afifi⁽³⁹⁾. As probabilidades a priori de cada um dos grupos foram estimadas pela proporção de indivíduos do conjunto experimental pertencentes a cada grupo.

9. Os coeficientes da função discriminante indicada em 8. não podem ser comparados uma vez que as variáveis PLAQ, PDW e VPM se exprimem em unidades diferentes. Para efectuar tal comparação há que considerar os coeficientes estandardizados que são seguidamente apresentados:

TABELA 4
Coeficientes estandardizados para cada uma das variáveis

Variável	Coeficiente estandardizado
PLAQ	-0,95281
VPM	0,99285
PDW	1,41137

A comparação dos coeficientes da função discriminante permite obter informação acerca dos valores das variáveis que resultam em valores elevados e reduzidos da função discriminante, o que determina o grupo de classificação. É porém importante referir que esta análise não é de modo algum precisa, uma vez que não considera as correlações existentes entre as variáveis que afectam tanto o sinal como a grandeza dos coeficientes. Dado que o coeficiente da variável PLAQ é negativo, valores elevados desta variável tenderão a baixar o valor da função discriminante. Por outro lado, como os coeficientes das variáveis VPM e PDW são

positivos, valores elevados destas duas variáveis aumentam o valor da função discriminante. Como valores diminuídos da variável PLAQ e valores elevados das variáveis PDW e VPM se sabem estar relacionados com a patologia PTI, valores elevados da função discriminante devem estar associados com o grupo 1 e valores reduzidos da mesma devem estar associados com o grupo 2.

10. Análise das correlações existentes entre a função discriminante e as variáveis consideradas na função: os coeficientes de correlações obtidos para cada uma das variáveis são os seguintes:

TABELA 5
Coeficientes de correlações para cada uma das variáveis

Variável	Coeficiente estandardizado
PLAQ	-0,80262
PDW	0,31934
VPM	-0,05796

A análise destes coeficientes de correlações permite avaliar a contribuição de cada uma das variáveis na função discriminante. Como pode observar-se, a variável PLAQ é a que apresenta uma maior correlação com a função discriminante, seguida pelas variáveis PDW e VPM, sendo esta última a que tem a menor correlação com a função discriminante. Poderá então dizer-se que a variável mais im-

portante na discriminação entre os dois grupos é a variável PLAQ, seguida pelas variáveis PDW e VPM, sendo esta última a que menos discrimina entre os grupos.

11. Os resultados da classificação dos 55 indivíduos utilizados para ajustar o modelo são seguidamente apresentados:

TABELA 6

Classificação feita pela função discriminante. A classificação que é feita em coluna resulta da função discriminante e a classificação em linha corresponde ao verdadeiro grupo ao qual os indivíduos pertencem.

(Os valores caso a caso que permitiram a construção da tabela 6 constam do Anexo 2)

	Grupo 1	Grupo 2	N.º de casos
Grupo 1	40 (95,2%)	2 (4,8%)	42
Grupo 2	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13

Esta classificação foi obtida por meio do teorema de Bayes segundo o qual um indivíduo é classificado no grupo que apresentar maior probabilidade à posteriori, com base no valor do coeficiente de discriminação, Z, obtido para esse indivíduo. Sendo assim, a probabilidade que um indi-

víduo com valor de função discriminante igual a Z seja classificado no grupo i (Gi) é estimada por

$$P(G_i/Z) = P(Z/G_i).P(G_i) / [P(Z/G_1).P(G_1) + P(Z/G_2).P(G_2)]$$

i = 1,2

$P(G_i)$ = probabilidade à priori do grupo i

$P(Z/G_i)$ = probabilidade que um indivíduo do grupo G_i tenha um valor de função discriminante igual a Z

$P(G_i/Z)$ = probabilidade à posteriori do grupo i

Pode verificar-se que a percentagem global de casos correctamente classificados é de 87,27%, sendo portanto a taxa de erro da função de discriminação de 12,73%. É de notar que são os indivíduos do grupo 2 os que apresentam uma maior percentagem de casos mal classificados, o que pode ser devido ao reduzido número de indivíduos do grupo 2 utilizados para ajustar o modelo.

Outro método usualmente utilizado para medir a eficiência de uma função discriminante é o estudo da razão entre a variabilidade existente entre grupos com a variabilidade dentro de cada grupo. Uma função discriminante será

tanto melhor quanto maior for o valor dessa razão. Sendo X = soma de quadrados entre grupos/ soma de quadrados dentro dos grupos, obteve-se o valor 0,6041 para X , o que permite deduzir tratar-se de uma boa função discriminante.

O teste da hipótese de que não há diferenças significativas entre as médias dos dois grupos pôde ser rejeitada ao nível de significância de 5%, o que significa que os dois grupos apresentam médias significativamente diferentes na função discriminante (χ^2 calculado = 24,338 com 3 graus de liberdade).

12. Experimentação da regra de discriminação no conjunto teste: para avaliar a sensibilidade da regra de discriminação apresentada em 8., classificaram-se os restantes 23 indivíduos (conjunto teste), tendo-se obtido o seguinte quadro:

TABELA 7

Classificação feita pela função discriminante no conjunto teste. A classificação que é feita em coluna resulta da função discriminante e a classificação em linha corresponde ao verdadeiro grupo ao qual os indivíduos pertencem.

(Os valores caso a caso que permitiram a construção da tabela 7 constam do Anexo 3)

	Grupo 1	Grupo 2	N.º de casos
Grupo 1	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17
Grupo 2	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6

A regra de discriminação classificou correctamente 82,61% dos indivíduos que constituem o conjunto teste, sendo portanto a taxa de erro de 17,39%. Pode verificar-se que a taxa de erro desta classificação é ligeiramente superior (4,66%) à obtida para o conjunto experimental. Esta situação era esperada uma vez que a regra de discriminação construída a partir do conjunto experimental é a que origina a maior separação entre os grupos, sendo portanto a que conduz a uma classificação com a menor taxa de erro.

Conclusões

Ao pretender-se estudar o valor da VPM e PDW na sua contribuição para o diagnóstico diferencial da PTI aguda com as trombocitopénias associadas a doenças neoplásicas, nomeadamente leucémia linfó ou mieloblástica aguda, constataram-se factos de significado discordante em relação a alguns estudos publicados. De facto, não houve diferenças significativas entre as variáveis PDW e VPM entre os dois grupos de crianças ao nível da significância de 5%, embora esperássemos valores mais elevados na PTI em relação à LLA/LMA. Há, efectivamente, uma correlação inversa entre as variáveis PDW/PLAQ mas, contrariamente ao que fora encontrado noutros estudos^(1, 2, 3, 4, 40), existe uma correlação directa entre VPM/PLAQ, ou seja, não se verificou que com a gravidade da trombocitopénia o volume médio das plaquetas aumentasse, o que está de acordo com outros autores^(19, 35) ao afirmarem que grande parte das plaquetas

jovens precocemente lançadas na circulação são de pequeno volume, aliado ainda ao facto de mais de 30% das plaquetas em circulação (sobretudo as de maior volume) serem de imediato sequestradas pelo tecido esplénico, em situações normais^(41, 42, 43). A concentração de plaquetas por mm³ é significativamente diferente nos dois grupos, encontrando-se os valores mais baixos na PTI. Com base nas três variáveis (número de plaquetas, PDW, VPM) foi construída uma função discriminante indicada em 8. que fornece uma boa separação entre os grupos. Com efeito, a função discriminante classificou correctamente 82,27% dos casos que constituem o conjunto experimental e 82,61% dos indivíduos que constituem o conjunto teste.

Da caracterização clínico-laboratorial ressaltam diferenças significativas entre as duas entidades nosológicas:

1. Os doentes com PTI apresentaram-se, à data de observação no Serviço de Urgência, assintomáticos e, exceptuando um caso de palidez, todos exibiam unicamente sinais de discrasia hemorrágica. Pelo contrário, daqueles com LLA/LMA, todos tinham sintomatologia e outros sinais além dos de diátese hemorrágica, nomeadamente palidez, adenomegalias e hepato-esplenomegália;

2. Daquelles com PTI não houve um único caso de linfocitose, ao contrário da globalidade das crianças com LLA/LMA. A série vermelha encontrava-se igualmente afectada em 95% no grupo LLA/LMA versus 23,7% no grupo PTI, com maior gravidade no primeiro.

3. Nenhum dos doentes com LLA/LMA apresentou trombocitopénia isolada, facto este apoiado num estudo retrospectivo que envolveu 2239 crianças com leucémia e em que nenhuma foi identificada com esta situação⁽⁴⁴⁾.

Pretendeu-se com este trabalho contribuir de alguma forma para o esclarecimento do valor do VPM e da PDW no

diagnóstico diferencial da PTI com a LLA/LMA, confrontando os resultados com os de outros estudos já publicados.

Consonante com a bibliografia consultada, sugere-se como prescindível a realização do mielograma para exclusão do diagnóstico de leucémia aguda numa criança com trombocitopénia significativa isolada.

ANEXO I

N.º do indivíduo	PLAQ	VPM	PDW	Grupo verdadeiro	N.º do indivíduo	PLAQ	VPM	PDW	Grupo verdadeiro
1	3000,00	4,20	102,00	1	51	48000,00	6,90	61,30	2
2	3000,00	4,30	96,10	1	52	43000,00	6,40	69,50	2
3	3000,00	3,50	109,30	1	53	53000,00	7,00	64,00	2
4	4000,00	4,60	96,70	1	54	72000,00	7,00	67,40	2
5	5000,00	6,40	78,90	1	55	54000,00	6,60	75,90	2
6	5000,00	4,00	95,10	1	56	5000,00	4,30	96,30	1
7	6000,00	4,40	95,70	1	57	7000,00	4,80	105,70	1
8	6000,00	3,60	107,80	1	58	7000,00	4,10	96,10	1
9	6000,00	4,60	102,70	1	59	8000,00	3,60	110,00	1
10	6000,00	4,80	95,50	1	60	8000,00	4,20	98,50	1
11	6000,00	4,10	104,00	1	61	9000,00	5,00	87,40	1
12	7000,00	4,00	95,40	1	62	11000,00	6,20	90,40	1
13	8000,00	6,40	86,60	1	63	16000,00	5,90	79,50	1
14	8000,00	5,10	102,40	1	64	26000,00	8,90	67,20	1
15	8000,00	4,50	101,20	1	65	28000,00	8,20	65,50	1
16	9000,00	5,50	81,80	1	66	30000,00	6,10	85,30	1
17	9000,00	9,20	70,50	1	67	36000,00	8,10	60,50	1
18	10000,00	4,80	82,20	1	68	38000,00	7,60	65,90	1
19	11000,00	6,20	87,10	1	69	39000,00	7,80	60,50	1
20	12000,00	6,70	73,40	1	70	44000,00	9,40	53,90	1
21	13000,00	5,20	101,20	1	71	45000,00	7,40	65,70	1
22	14000,00	9,10	55,10	1	72	21000,00	7,40	62,70	2
23	15000,00	4,80	92,90	1	73	18000,00	8,50	59,50	2
24	15000,00	5,30	81,40	1	74	43000,00	6,00	76,90	2
25	15000,00	8,00	75,80	1	75	55000,00	6,80	58,90	2
26	15000,00	7,20	78,80	1	76	70000,00	4,50	45,60	2
27	16000,00	6,20	85,50	1	77	77000,00	7,30	63,70	2
28	16000,00	5,40	94,20	1	78	57000,00	9,50	46,90	1
29	16000,00	6,40	81,90	1					
30	17000,00	6,80	78,60	1					
31	17000,00	4,40	97,50	1					
32	18000,00	7,90	68,40	1					
33	19000,00	9,00	64,50	1					
34	19000,00	6,20	84,30	1					
35	25000,00	5,00	94,80	1					
36	28000,00	7,10	78,50	1					
37	29000,00	8,30	65,10	1					
38	31000,00	9,80	52,60	1					
39	36000,00	9,90	49,40	1					
40	48000,00	8,40	61,00	1					
41	59000,00	10,30	52,00	1					
42	74000,00	7,70	57,40	1					
43	19000,00	5,00	92,90	2					
44	23000,00	6,50	73,00	2					
45	20000,00	7,10	75,40	2					
46	17000,00	5,80	76,90	2					
47	17000,00	5,80	94,50	2					
48	46000,00	6,90	64,40	2					
49	45000,00	4,60	88,10	2					
50	49000,00	7,00	69,30	2					

ANEXO 2

N.º do individuo	X	Grupo verdadeiro	Grupo previsto	Maior probabilidade à posteriori	Valor da função discriminante
1	SIM	1	1	,9699	,8071
2	SIM	1	1	,9498	,5105
3	SIM	1	1	,9640	,7040
4	SIM	1	1	,9657	,7327
5	SIM	1	1	,9785	,9993
6	SIM	1	1	,8971	,0795
7	SIM	1	1	,9377	,3833
8	SIM	1	1	,9494	,5062
9	SIM	1	1	,9783	,9952
10	SIM	1	1	,9635	,6969
11	SIM	1	1	,9619	,6706
12	SIM	1	1	,8788	-,0234
13	SIM	1	1	,9876	1,3097
14	SIM	1	1	,9865	1,2619
15	SIM	1	1	,9635	,6954
16	SIM	1	1	,9164	,2066
17	SIM	1	1	,9985	2,5012
18	SIM	1	1	,7866	-,4000
19	SIM	1	1	,9783	,9954
20	SIM	1	1	,9457	,4641
21	SIM	1	1	,9770	,9613
22	SIM	1	1	,9828	1,1271
23	SIM	1	1	,8796	-,0193
24	SIM	1	1	,8017	-,3486
25	SIM	1	1	,9911	1,4955
26	SIM	1	1	,9798	1,0351
27	SIM	1	1	,9560	,5876
28	SIM	1	1	,9482	,4925
29	SIM	1	1	,9506	,5200
30	SIM	1	1	,9549	,5738
31	SIM	1	1	,8472	-,1729
32	SIM	1	1	,9671	,7564
33	SIM	1	1	,9883	1,3428
34	SIM	1	1	,9316	,3275
35	SIM	1	1	,8028	-,3449
36	SIM	1	1	,9068	,1405
37	SIM	1	1	,9154	,1996
38	SIM	1	1	,9489	,5001
39	SIM	1	1	,8958	,0712
40	SIM	1 **	2	,5069	-1,1417
41	SIM	1	1	,6259	-,8400
42	SIM	1 **	2	,9869	-3,5311
43	SIM	2 **	1	,8633	-,1004
44	SIM	2 **	1	,7877	-,3964
45	SIM	2 **	1	,9424	,4302
46	SIM	2 **	1	,8010	-,3512
47	SIM	2 **	1	,9683	,7771
48	SIM	2	2	,8341	-2,0256
49	SIM	2	2	,8954	-2,3219
50	SIM	2	2	,6588	-1,8130
51	SIM	2	2	,8994	-2,3464
52	SIM	2	2	,8071	-1,9234
53	SIM	2	2	,9074	-2,3970
54	SIM	2	2	,9815	-3,3391
55	SIM	2	2	,8331	-2,0216

X = SIM, se o caso foi incluído na criação da função discriminante;
X = NÃO, em caso contrário
** = caso incorrectamente classificado

ANEXO 3

N.º do individuo	X	Grupo verdadeiro	Grupo previsto	Maior probabilidade à posteriori	Valor da função discriminante
56	NÃO	1	1	,9396	,4012
57	NÃO	1	1	,9871	1,2897
58	NÃO	1	1	,9010	,1031
59	NÃO	1	1	,9510	,5251
60	NÃO	1	1	,9256	,2775
61	NÃO	1	1	,9094	,1576
62	NÃO	1	1	,9851	1,2070
63	NÃO	1	1	,8752	-,0419
64	NÃO	1	1	,9788	1,0069
65	NÃO	1	1	,9161	,2047
66	NÃO	1	1	,7980	-,3616
67	NÃO	1	1	,6881	-,6859
68	NÃO	1	1	,6132	-,8698
69	NÃO	1	1	,5057	-1,1138
70	NÃO	1	1	,7425	-,5367
71	NÃO	1 **	2	,6508	-1,4732
72	NÃO	2 **	1	,8407	-,2002
73	NÃO	2 **	1	,9622	,6754
74	NÃO	2	2	,7623	-1,7754
75	NÃO	2	2	,9671	-3,0093
76	NÃO	2	2	1,0000	-6,6544
77	NÃO	2	2	,9891	-3,6368
78	NÃO	1 **	2	,7361	-1,6976

X = SIM, se o caso foi incluído na criação da função discriminante;
X = NÃO, em caso contrário
** = caso incorrectamente classificado

BIBLIOGRAFIA

- Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH: Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-35
- Giles C: The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-7
- Levin J, Bessman JD: The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 295-307
- Karpatkin S, Freedman ML: Hypersplenic thrombocytopenia differentiated from increased peripheral destruction by platelet volume. *Ann Intern Med* 1978; 89: 200-3
- Baynes RD, Lamparelli RD, Bezwoda WR, Gear AJ, Chetty N, Atkinson P: Platelet parameters part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states. *South Afr Med J* 1988; 73: 39-43
- Zucker-Franklin D, Karpatkin S: Red cell and platelet fragmentation in idiopathic autoimmune thrombocytopenia purpura. *New Engl J M* 1977; 297: 517-23
- Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR: Platelet size in health and hematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 150-3
- Bessman JD: The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984; 16: 161-70
- Roper PR, Johnston D, Austin J, Agarwal SS, Drewinko B: Profiles of platelet volume distributions in normal individuals and in patients with acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 449-57
- Small BM, Bettigole RE: Diagnosis of myeloproliferative disease by analyses of the platelet volume distribution. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 685-91
- Van der Lelie J, Von dem Borne A: Platelet volume analysis for differential diagnosis of thrombocytosis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 129-33
- Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D: Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 431-6
- Dudley JM, Messinezy M, Eridani S: Primary thrombocythemia: diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *Br J Haematol* 1989; 71: 331-335
- Walker JJ, Cameron AD, Bjornsson S, Singer CR, Fraser C: Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 676-9
- Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS: The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1991; 65: 11-4
- Bessman JD, Gardner FH: Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surg Gynaecol Obstet* 1983; 156: 177-80
- Trowbridge EA, Martin JF: The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987; 58: 714-7
- Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PHM: Platelet size in myocardial infarction. *B M J* 1983; 287: 449-51
- Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT: Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *B M J* 1983; 287: 456-9
- Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF: Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci* 1985; 68: 419-25
- Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A: Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb and Haemost* 1988; 59: 259-263
- D'Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF: Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990; 227: 11-4
- Van Doormaal JJ, Van der Meer, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H: Hypothyroidism leads to more small sized platelets in the circulation. *Thromb Haemost* 1987; 58: 964-5
- Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahun JW, Fagerstrom JN: Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27: 190-3

25. Haubenstock A, Panzer S, Vierhapper H: Reversal of hyperthyroidism to euthyroidism leads to increased numbers of small sized platelets. *Thromb Haemost* 1988; 60: 346-7
26. Panzer S, Haubenstock A, Minar E: Platelet in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, ¹¹¹Indium labelled platelet kinetics and platelet associated immunoglobulins G and M. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 491-6
27. Jackson SR, Carter JM: Platelet Volume: Laboratory Measurement and Clinical Application. *Blood Reviews* 1993; 7: 104-13
28. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV: Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection (comments). *N Engl J Med* 1992; 327: 1779-1784
29. Koenig C, Sidhu GS, Schoentag RA: The platelet volume-number relationship in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 500-3
30. Zucker-Franklin D, Termin CS, Cooper MC: Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immune deficiency virus (HIV-1). *Am J Pathol* 1989; 134: 1295-1303
31. Corash L, Tan H, Gralnick HR: Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationships between buoyant density, cell volume and ultrastructure. *Blood* 1977; 49: 71-87
32. Karpatkin S: Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood* 1978; 51: 307-316.
33. McDonald TP, Odell TT, Gosslee DG: Platelet size in relation to platelet age. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115: 684-689
34. Pennington DG, Lee NLY, Roxburgh AE, McGready JR: Platelet density and size: The interpretation of heterogeneity. *Br J Haematol* 1976; 34: 365-76
35. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR: Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983; 62: 487-94
36. Corash L, Mok Y, Levin J: Regulation of platelet heterogeneity: Effects of thrombocytopenia on platelet volume and density. *Exp Hematol* 1990; 18: 205-12
37. Eldor A, Avitzour M, Or R: Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982; 285: 397-400
38. Harker LA, Slichter SJ: The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *New Engl J Med* 1972; 287: 155-9
39. Constanza MC, Afifi AA: Comparison of stopping rules for forward stepwise discriminant analysis. *Journal of American Statistical Association* 1979; 74: 777-85
40. Jansson L: Relationship of MPV to platelet count in morphologic evaluation of thrombopoiesis. *Scand J Haematol* 1985; 35: 363-6
41. Chamberlain KG, Tong M, Pennington DG: Properties of the exchangeable splenic platelets released into the circulation during exercise-induced thrombocytosis. *Am J Hematol* 1990; 34: 161-8
42. Freedman M, Karpatkin S: Heterogeneity of rabbit platelets: preferential splenic sequestration of megathrombocytes. *Br J Haematol* 1975; 31: 255-62
43. Thompson CB, Jakubowski JA: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988; 72: 1-8
44. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, Buchanan G: Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia - a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics* 1989; 84: 1068-71

Correspondência: Sérgio Lamy

Rua Soares dos Reis, n.º 14 - 3.º Dto.
1070 LISBOA
Telef./Fax: 383 18 16