

Esplenectomía en la trombocitopenia inmune (PTI) asociada a la infección por VIH

Dres. Mariela Mansilla¹, Julia Galzerano², Jorge Di Landro³, Alicia Magariños⁴, Gustavo Bogliaccin⁵, Adelina Braselli⁶

Resumen

La trombocitopenia es la más común de las alteraciones en la serie plaquetaria encontrada en los pacientes infectados por VIH. El mecanismo etiopatogénico más frecuente es la precipitación de complejos inmunes sobre la superficie plaquetaria, resultando en el clearance de estas células por el sistema retículo endotelial. Los recursos terapéuticos disponibles son: uso de inmunoglobulina polivalente intravenosa (IVIG), corticoides y esplenectomía. Se presentan tres casos clínicos con diagnóstico de trombocitopenia inmune (PTI), en los cuales debido a la refractariedad al tratamiento médico clásico, se realizó esplenectomía paliativa. Se destaca la buena tolerancia al procedimiento quirúrgico, la respuesta plaquetaria y la evolución favorable de esos pacientes.

Palabras clave: *Trombocitopenia - cirugía.
Esplenectomía.
Infecciones por VIH - complicaciones.*

Introducción

Las alteraciones hematológicas en el paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son observadas durante toda la evolución de la infección. Su etiopatogenia puede vincularse directamente a la infección por VIH, ser consecuencia de infecciones o neoplasias oportunistas diseminadas, o resultar de la acción tóxica de las drogas usadas para tratar la infección retroviral o las complicaciones asociadas, o ambas. La alteración de la

serie megacariocítica se expresa por la plaquetopenia. Cuando la plaquetopenia es severa puede causar un síndrome purpúrico. Si el púrpura se acompaña de conservación o aumento de megacariocitos en los extendidos de médula ósea y aumento de anticuerpos antiplaquetarios, el diagnóstico es de púrpura trombocitopénica inmune (PTI). La finalidad del tratamiento (sea el PTI vinculado a la infección por VIH o no) es disminuir la destrucción plaquetaria periférica. A pesar del uso de inmunoglobulinas específicas, corticoides, plasmaféresis, interferón, etcétera, no siempre se logran niveles plaquetarios de seguridad. La experiencia mundial señala que con la esplenectomía se logran resultados más perdurables en cuanto a disminuir la destrucción plaquetaria, aun en los casos en los cuales no exista evidencia paraclínica de mayor destrucción a nivel esplénico.

En nuestro país no existen trabajos publicados acerca de la esplenectomía paliativa en PTI vinculado a la infección por VIH.

Durante el año 1999, en la Unidad de Medicina Preventiva del CASMU, se diagnosticaron tres casos de PTI en pacientes que cursaban infección por VIH y en quienes fue necesario realizar esplenectomía paliativa. El obje-

1. Prof. Adjunta de Clínica de Enfermedades Infecciosas.
2. Asistente de Clínica Médica C.
3. Prof. Adjunto de Clínica Hematológica.
4. Asistente de Clínica Hematológica.
5. Prof. Agregado Depto. Básico de Cirugía.
6. Profesora de Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Unidad de Medicina Preventiva (UMP). Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU). Montevideo-Uruguay.
Correspondencia: Dra. Mariela Mansilla.
Méndez Núñez 2669, CP 11600. Montevideo-Uruguay.
E-mail: mmc@adinet.com.uy
Recibido: 31/5/01.
Aceptado: 28/9/01.

tivo de la presente comunicación es mostrar y analizar la forma de presentación clínica, la refractariedad al tratamiento médico, la evolución de los pacientes que requirieron esplenectomía paliativa como recurso terapéutico y compararlas con la bibliografía consultada.

Casos clínicos

En la casuística de 363 pacientes adultos infectados por VIH, controlados en la Unidad de Medicina Preventiva, se detectaron 56 pacientes (15,4%) con trombocitopenia (menos de 150.000/mm³); 10 (2,7%) tuvieron menos de 100.000 cél/mm³, y en 3 (0,8%) los niveles estuvieron por debajo de 40.000/mm³, requiriendo esplenectomía.

Caso N°1

Paciente de 36 años, sexo masculino, con antecedentes personales de haber usado drogas intravenosas (UDIV) y con serología reactiva para VIH conocida en junio de 1989. Su curso fue asintomático, inició tratamiento antirretroviral en mayo de 1998 (zidovudina + lamivudina + indinavir), porque el nivel de linfocitos CD4 era de 264 elementos/mm³ y la carga viral de 841.757 copias/ml.

Consultó en mayo de 1999 por petequias, equímosis cutáneo-mucosas espontáneas y algún episodio de epítaxis. El nivel de linfocitos CD4 era 490/mm³ y el de carga viral de 30.000 copias/ml (log 3.80). Hemograma: plaquetas 2.000/mm³. Funcional hepático: bilirrubina indirecta: 2,14 mg/dl, resto normal. Vida media plaquetaria: importante acortamiento de vida media plaquetaria de 24 horas, con presencia de plaquetas heterólogas y evidencia radioisotópica de hipersequestración esplénica. Histopatología de médula ósea: sector medular poco representativo, notoriamente dishemopoyético, destacándose la aparente hiperplasia de la serie trombocítica.

Con diagnóstico de PTI vinculado a la infección por VIH, recibió inmunoterapia con gamaglobulina hiperinmune parenteral, a la dosis de 0,4 g/kg/d, durante cinco días, no observándose respuesta mantenida del nivel plaquetario, el que alcanzó a 25.000 y 45.000/mm³. Se decidió iniciar corticoterapia, bajo profilaxis antituberculosa, con prednisona 60 mg/día v/o durante diez días. Tampoco se obtuvo respuesta, llegando el recuento plaquetario a 1.000 y 2.000/mm³, aunque sin evidencia de sangrado. Se planteó esplenectomía paliativa con el objetivo de disminuir la velocidad de destrucción esplénica. En julio de 1999 se realizó el procedimiento quirúrgico, previa inmunización antineumocócica, antihemófilus influenza y antimeningocócica BC. El acto quirúrgico se efectuó sin complicaciones. La mejoría del recuento plaquetario se observó en el posoperatorio inmediato (400.000/mm³).

En los controles periódicos posteriores a los seis y 12

meses después, el paciente se mantenía asintomático y recibiendo medicación antirretroviral. El nivel de linfocitos CD4 era mayor de 500/mm³ y la carga viral indetectable.

Actualmente, habiendo transcurrido 20 meses desde el procedimiento, el paciente está reintegrado totalmente a sus actividades laborales y sociales habituales.

Caso N° 2

Paciente de 35 años, sexo masculino, sin antecedentes patológicos destacables. Consultó en abril de 1999 por síndrome poliadenomegálico. De la paraclínica se destacó leucopenia y plaquetopenia (18.000/mm³).

En junio de 1999 se mantenía la plaquetopenia (1.000/mm³), siendo internando para estudio. Su serología fue reactiva para VIH (anticuerpos anti-VIH) y el nivel de linfocitos CD4 era de 232/mm³. Con sospecha de PTI vinculado a la infección por VIH se inició el estudio paraclínico. Hemograma: plaquetas 12.000/mm³. Mielograma: aumento de los megacariocitos. La vida media plaquetaria estaba disminuida a 48 horas, sin evidencia radioisotópica de hipersequestración esplénica. Histopatología de médula ósea: sector medular poco representativo, notoriamente dishemopoyético, destacándose la aparente hiperplasia de la serie trombocítica.

Se realizó tratamiento con gamaglobulina hiperinmune (dosis habituales) durante seis días, corticoides y azatioprina, obteniéndose una respuesta parcial, llegando el nivel de plaquetas a 106.000/mm³. Se inició tratamiento antirretroviral y profilaxis primaria antipneumocistosis.

En julio de 1999 agregó muguet oral y la plaquetopenia era de 12.000/mm³. Se decidió realizar esplenectomía, que fue bien tolerada y sin complicaciones. Previamente a la cirugía recibió inmunizaciones antineumocócica, antimeningocócica y antihemófilus influenza. El estudio anatómico de la pieza mostró esplenomegalia con predominio de congestión de la pulpa roja, acompañada de signos histopatológicos de hiperesplenismo.

A los seis y 12 meses del posoperatorio, los niveles plaquetarios se hallaban en 150.000 y 180.000/mm³, respectivamente, y el paciente estaba asintomático desde el punto de vista hematológico e infectológico, con niveles de linfocitos CD4 mayores de 500/mm³ y carga viral para VIH indetectable.

Actualmente han transcurrido 20 meses del procedimiento y el paciente está asintomático, recibiendo tratamiento antirretroviral combinado y desempeñando sus tareas laborales y actividades sociales habituales.

Caso N° 3

Paciente de 28 años, mujer con antecedentes de consumo de drogas parenterales (UDIV) desde los 20 a los 27 años;

fumadora; con serología reactiva para VIH conocida en mayo de 1994 en ocasión de realizarse estudios paraclínicos requeridos por su centro de trabajo.

Asintomática, con nivel de linfocitos CD4 mayores de $500/\text{mm}^3$, controlada periódicamente hasta julio de 1997, cuando sufre candidiasis orofaríngea y recibe fluconazol oral.

Posteriormente abandonó los controles médicos regulares hasta setiembre de 1999, en que concurre y se encuentra un hemograma patológico. Sólo tenía escasas equimosis, sin petequias. Tenía una plaquetopenia de $52.000/\text{mm}^3$, el nivel de linfocitos CD4 era de $235/\text{mm}^3$ y la carga viral para VIH de 420.000 copias/ml (5,2 log). Se sospechó PTI vinculado a la infección por VIH. El estudio de vida media plaquetaria fue de cuatro días, sin evidencia radioisotópica de hipersequestración esplénica o hepática. Mielograma: médula rica con megacariocitos.

Recibió tratamiento con gamaglobulina hiperinmune parenteral durante cinco días (una serie). No se realizó corticoterapia. El hemograma de control mostró persistencia de la plaquetopenia ($32.000/\text{mm}^3$). Se planteó esplenectomía paliativa, que se realizó el 3 de noviembre de 1999. El procedimiento fue bien tolerado y sin complicaciones. El estudio anatómico de la pieza mostró hiperplasia de los folículos de Malpighi.

La paciente aceptó iniciar terapia antirretroviral, cumplió regularmente con los controles mensuales y trimestrales y abandonó sus hábitos tóxicos.

Actualmente han transcurrido 16 meses desde el procedimiento y la paciente se encuentra asintomática en tratamiento antirretroviral combinado, desempeñando sus tareas laborales habituales y concurrendo a entrevistas de apoyo psicológico.

Comentarios

En diferentes series⁽¹⁻⁴⁾ la frecuencia de trombocitopenia en los pacientes con infección por VIH fue variable (entre 2,6% y 30%) siendo mayor en los grupos de pacientes en estadio A3, B3, C1,2,3 (estadificación VIH-SIDA, CDC/1993). En nuestro país, datos parciales del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Ministerio de Salud Pública (MSP) mostraron una frecuencia de 16% de trombocitopenias en 1992⁽²⁾. Los diferentes autores coinciden en que es la alteración hematológica más precoz en el curso de la infección por VIH⁽¹⁻⁴⁾. Entre las distintas etiologías se describen la destrucción por mediación inmunitaria (inmunocomplejos que precipitan sobre la superficie plaquetaria), el púrpura trombótico trombocitopénico, el deterioro de la hematopoyesis y la acción tóxica medicamentosa^(1,4).

Las formas de presentación clínica son poco expresivas. Sólo en 50% de los pacientes se observan sangrados

submucosos leves o moderados (petequias, equimosis y epíxtasis), siendo ocasionales los sangrados de riesgo vital inmediato. La esplenomegalia se observa en aquellos pacientes que también presentan poliadenomegalias superficiales.

Los hallazgos de laboratorio típicamente revelan la presencia de trombocitopenia aislada, con una celularidad medular que sugiere destrucción plaquetaria periférica. El estudio de la vida media plaquetaria confirma su destrucción precoz aunque no determine el lugar de la misma.

Si bien el PTI-VIH no ocasiona grandes dificultades diagnósticas, los resultados del tratamiento pueden resultar desalentadores para el clínico. En la gran mayoría de los casos el tratamiento es paliativo y requiere del manejo médico-quirúrgico. El objetivo del tratamiento es frenar la destrucción plaquetaria durante el mayor tiempo posible y evitar iatrogenias sobre la evolución de la infección por VIH. Las alternativas terapéuticas disponibles son variadas y no difieren de las del PTI no vinculado a VIH. Esta variedad radica en la falta de resultados definitivos y duraderos de las diferentes opciones: corticoides, inmunoglobulinas, inmunosupresores (vincristina, azathioprina, ciclosporina), antirretrovirales (zidovudina), esplenectomía, radioterapia, etcétera. En la literatura revisada existe abundante información de casuística pequeña donde se analizan las respuestas a las diferentes estrategias elegidas⁽⁵⁻⁹⁾.

Los corticoides están especialmente indicados en las formas severas. Se administran por un período corto (siete-diez días) y cuando el recuento plaquetario está por debajo de $25.000/\text{mm}^3$. El uso de los corticoides en forma crónica no es recomendable en pacientes infectados por VIH por sus efectos depresores de la inmunidad celular, lo que favorece la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones infecciosas, sobre todo la tuberculosis^(5,6). Algunos autores analizaron la variación en los niveles de CD4 en pacientes con PTI-VIH severo y refractario que recibieron dexametasona y observaron que además de no lograrse el aumento en los niveles de plaquetas se acentuó la citopenia CD4⁽⁷⁾.

El uso de inmunoglobulinas polivantes parenterales está justificado cuando se sospecha que predominan mecanismos inmunitarios en la etiopatogenia. Según diferentes autores, con el uso de las inmunoglobulinas la respuesta en la recuperación plaquetaria es escasa, menor de 25%, y el costo económico es elevado⁽⁸⁾. Se puede asociar a inmunosupresores, pero en PTI-VIH no es recomendable su uso. También pueden alternarse con series cortas de corticoides, como se hizo en uno de los pacientes de nuestra casuística.

Los antirretrovirales, sobre todo la zidovudina, tiene un efecto protector de la serie plaquetaria cuando el disparador de la respuesta inmune antiplaquetaria es el VIH.

La accesibilidad al uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha demostrado que los planes que contienen zidovudina son los que obtienen mejor respuesta del PTI-VIH. Como la respuesta no es inmediata, la utilización de antirretrovirales debe complementar otras opciones⁽⁹⁾.

Pensando en la etiopatogenia del PTI-VIH surgió la base teórica de la esplenectomía como opción para controlar la destrucción plaquetaria. Desde 1988, diferentes autores han publicado casuísticas sobre esplenectomía como recurso terapéutico eficaz, seguro y duradero para el PTI-VIH refractario a inmuno y corticoidoterapia⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

El bazo, que es el mayor órgano linfoide, es donde ocurre la mayor destrucción plaquetaria y a su vez es el lugar de replicación del VIH. En el terreno especulativo, existen autores que analizaron el efecto de la reducción de masa linfocítica sobre la cinética de la replicación viral como argumento a favor del efecto beneficioso de la esplenectomía en la progresión de la infección por VIH⁽⁶⁾.

Otros autores han analizado la repercusión de la esplenectomía sobre la progresión de la infección y la aparición de sida. Hasta ahora los estudios publicados no han demostrado que la esplenectomía acelere la progresión de la infección por VIH, determine mayor susceptibilidad a complicaciones infecciosas no vinculables al VIH, produzca deterioro indeseable de la cinética viral o descenso de los niveles de CD4. Existen algunos datos que muestran mejoría en la supervivencia de los pacientes con PTI-VIH que fueron esplenectomizados. Se interpreta por una disminución de la replicación viral, al disminuir los reservorios tisulares con la esplenectomía⁽¹⁶⁻²¹⁾. Sin embargo, hay observaciones realizadas en pacientes esplenectomizados en etapa sida que han desarrollado complicaciones oportunistas como micobacteriosis atípica o sarcoma de Kaposi. En estos casos la esplenectomía no ha mostrado el efecto "beneficioso" en la supervivencia como en otros pacientes con PTI-VIH. Matthew y colaboradores⁽²²⁾ destacaron que cuando existe enfermedad por CMV activa no debería realizarse la esplenectomía, según surge del análisis de su casuística.

La preparación preoperatoria de la esplenectomía no difiere de la que se realiza para el PTI no vinculado VIH. Consiste en la inmunoprofilaxis contra gérmenes capsulados (neumococo, hemófilus y meningococo). Algunos autores resaltan desconocer el grado de respuesta inmunitaria, con formación de anticuerpos protectores para gérmenes capsulados en los pacientes con PTI-VIH, dado el terreno de inmunosupresión. Pero también admiten no tener mayor incidencia de complicaciones infecciosas posoperatorias que en los esplenectomizados inmunocompetentes⁽¹⁰⁾.

Summary

Thrombocytopenia is the commonest alteration in platelet series found in patients with HIV. The most frequent etiopathogenic mechanism is precipitation of immune complexes over the platelet surface, resulting in clearance of these cells by the reticulate endothelial system. Therapeutic resources available are as follow: polyvalent intravenous immune globulin (IVIG), corticoids, and splenectomy. Three clinical cases of PTI where paliative splenectomy was used due to refraction to classic medical treatment are shown. Good tolerance to surgical procedure, platelet response and favourable course in these patients are highlighted.

Résumé

La thrombocytopenie est le trouble le plus courant dans la série plaquettaire trouvée chez des patients infectés par HIV. Le mécanisme étiopathogénique le plus fréquent en est la précipitation d'éléments immunes sur la surface plaquettaire, ce qui résulte au clearance de ces cellules par le système réticulo-endothélial. Les moyens thérapeutiques dont on dispose sont : l'emploi d'immunoglobuline polyvalente intraveineuse (IVIG), de corticoïdes et de splénectomie. On présente 3 cas cliniques avec diagnostic de PTI, où on a réalisé splénectomie palliative, le traitement médical classique résultant réfractaire. On signale la bonne tolérance à la chirurgie, la réponse plaquettaire et l'évolution favorable de ces patients.

Bibliografía

1. **Northfelt DW.** Hematologic aspects of HIV infection. In: The AIDS Knowledge Base. Capítulo 5.9. 1999 (<http://www.hivinsite.ucsf.edu>).
2. **Mansilla M, Dutra A, Purstcher H, Novoa E, Guillermo C, Otero A, De Bellis R.** Alteraciones hematológicas no tumorales en la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Congreso Uruguayo de Hematología, 5, Montevideo: Sociedad de Hematología del Uruguay, 1993. (poster)
3. **Domínguez Castellano A, Vázquez Rodríguez JJ.** Trombocitopenia asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Medicina Clínica 1992, 17(98):671-6.
4. **Hambleton J.** Hematologic complications of HIV infection. In: Sande MA, Vølberding PA. The medical management of AIDS. 5a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997:239-46.
5. **Navarro V, Salavert M, Dávila D.** Esplenectomía como alternativa al tratamiento farmacológico en la trombocitopenia asociada al VIH. Rev Esp Quimioterap 1996; 9:134-7.
6. **Henry K, Erice A, Dailey P, Posalaky Z, Melroe H.** Acute effect of splenectomy on the levels of HIV RNA plasma. Conference Retroviruses Opportunistic Infection, 3. 1996: 99 (Abstract's book).
7. **Marroni M, Gresele P.** Detrimental effects of high-dose

- dexamethasone in severe, refractory, HIV-related thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2000; 34(10):1139-41.
8. **Ajana F, Chidiac C, Valette M, Senneville E, Lecoco P, Mouton Y.** Cost effectiveness of AZT, immunoglobulins and splenectomy in thrombocytopenia related to HIV. The experience of North France AIDS Reference Center. *Int Conf AIDS*, 1992; 8(3): 49 (abstract n° Pu B 7001).
 9. **Abouafia DM, Bundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D.** Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med Sci* 2000; 320(2):117-23.
 10. **Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A JR, Steele G JR.** Splenectomy: the treatment of choice for human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia? *Arch Surg* 1989; 124(5):625-8.
 11. **Ferguson CM.** Splenectomy for immune thrombocytopenia related to human immunodeficiency virus. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166(4):300-2.
 12. **Lord RV, Coleman MJ, Milliken ST.** Splenectomy for HIV-related thrombocytopenia comparison with results of splenectomy for non-HIV immune thrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 1998; 133(2):205-10.
 13. **Bernard JL, El Ghoneimi A, Benchimol D, Mouroux J, Fuzibert JG.** Does splenectomy for chronic thrombocytopenia enhance infection risk in HIV- positive patients. *Int Conf AIDS* 1993; 9(1): 454 (abstract n° PO-B21-1912).
 14. **Aboolian A, Ricci M, Shapiro K, Connors A, La Raja RD.** Surgical treatment of HIV-related immune thrombocytopenia. *Int Surg* 1999; 84(1):81-5.
 15. **Tyler DS, Shaunak S, Bartlett JA, Iglehart JD.** HIV-1 associated thrombocytopenia. The role of splenectomy. *Ann Surg* 1990; 211(2):211-7.
 16. **Bernard NF, Chernoff DN, Tsoukas CM.** Effect of splenectomy on T-cell subsets and plasma HIV titers in HIV-infected patients. *J Hum Virol* 1998; 1(5):338-45.
 17. **Landonio G, Caggese L, Cairoli-Constantini M, Moio MC, Nosari AM, Oreste PL, et al.** Could splenectomy improve survival in HIV-patients? A study of patients with HIV-related thrombocytopenia (HIV-relTP). *Int Conf AIDS* 1996; 11(2):300 (abstract n° Th.B 4287).
 18. **Tsoukas CM, Bernard N, Sampalis J, Strawczynski H, Growe G, Card RT, et al.** Effect of splenectomy on HIV infection. *Natl Conf Retroviruses Relat Infect* 1993; 172.
 19. **Tsoukas CM, Bernard NF, Abrahamowicz M, Strawczynski H, Growe G, Card RT, et al.** Effect of splenectomy on slowing human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Surg* 1998; 133(1):25-31.
 20. **Bernard NF, Chernoff DN, Tsoukas CM.** Effect of splenectomy on plasma HIV-1 viral load. *Conference Retroviruses Opportunistic Infection*, 4. 1997; 85: (A 114). (Abstract's book).
 21. **Gabarre J, Azar N, Ben Toman T, Gharakhanian S, De Sahb R, Dohin E, et al.** Effects a long terme de la splenectomie pour purpura thrombopenique immunologique lie au virus de l'immunodeficiency humaine. *Etude retrospective a partir de deux groupes avec et sans splenectomie.* *Presse Med* 1991; 20(44): 2239-45.
 22. **Mathew A, Raviglione MC, Niranjana U, Sabatini MT, Distenfeld A.** Splenectomy in patients with AIDS. *Am J Hematol* 1989; 32(3):184-9.