

Particularități de management al unui caz de purpură trombocitopenică imună supraacută în sarcină, finalizat cu splenectomie

Management of a case of supra-acute immune thrombocytopenic purpura in pregnancy finalized with splenectomy

Adriana NICA¹, Ana Maria VLĂDĂREANU², Minodora ONISĂ², Ion DUMITRU², Cristina MARINESCU², Felicia MIHAI², Florin ANCA³, Dănuț VASILE⁴, Raluca PETRE¹, Andreea BIRJARU¹, Elena COPACIU¹

¹Clinica ATI, Spitalul Universitar de Urgență București

²Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență București

³Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București

⁴Clinica de Chirurgie, Spitalul Universitar de Urgență București

REZUMAT

Splenectomia este o manevră terapeutică cu indicație pentru o mare listă de afecțiuni, în principal hematologice. Dintre acestea, putem enumera anomaliile liniei eritrocitare: anemia hemolitică, sferocitoza ereditară sau talasemia, care au indicație de splenectomie în urma eșecului tratamentului medicamentos. O varietate de afecțiuni trombocitopenice sunt îmbunătățite în urma splenectomiei, cea mai frecventă indicație fiind purpura trombocitopenică imună (PTI). Splenectomia la aceste grupe de pacienți comportă un risc de infecții fulminante, letale, care pot fi evitate cu tratamentul profilactic corespunzător. Cu toate că splenectomia în PTI nu are rol curativ, neîndepărtând sursa injuriei autoimune, aceasta conduce la îmbunătățirea simptomelor, îmbunătățirea valorilor trombocitelor, cu lipsa necesității unui tratament imunosupresor ulterior și îmbunătățirea calității vieții.

Cuvinte cheie: splenectomie, splenectomie laparoscopică, purpură trombocitopenică imună, PTI, purpură trombocitopenică imună în sarcină

ABSTRACT

Splenectomy is a therapeutic procedure for a wide range of conditions, mainly hematological disorders. From the hematological disorders we can mention the red cell disorders: haemolytic anemia, hereditary spherocytosis and thalassemia, that have indication for splenectomy in case of failure to the drug treatment. A wide variety of thrombocytopenic disorders are improved by splenectomy, and the most common indication is for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). However, splenectomy imparts a high risk of fulminant infections that can be avoided with proper prophylaxis. Although in ITP splenectomy is not curative, it does

Adresă de corespondență:

Adriana Nica, Spitalul Universitar de Urgență, Splaiul Independenței nr. 169, București

not remove the autoimmune component, it will lead to relief of symptoms, improved platelet count with the cessation of the immunosuppressant treatment and better quality of life.

Keywords: splenectomy, laparoscopic splenectomy, idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy

INTRODUCERE

Splina este un organ limfoid secundar. Țesutul limfoid secundar oferă un mediu în care celulele sistemului imun pot interacționa între ele sau cu antigenele în dezvoltarea răspunsului imun la antigen. Splina este un situs major de răspuns al sistemului imun față de antigenii din sânge. În plus, pulpa roșie conține macrofage cu rol în clearance-ul sângelui de substanțe străine nedorite sau eritrocite senescente, chiar în absența unui răspuns imun. Prin urmare, splina acționează ca un filtru pentru sistemul circulator (1,2).

Principalele funcții ale splinei sunt fagocitoza organismelor străine, sinteza de anticorpi, producția de limfocite cu rol în imunitatea celulară. Ca organ de filtru, prin sistemul monocito-histiocitar splina sechestrează eritrocitele senescente sau cu funcție alterată și elimină diverși agenți infecțioși din circulație precum plasmodium. De asemenea, splina este un important rezervor de plachete sanguine. (1,2)

Cea mai frecventă intervenție chirurgicală ce interesează splina în contextul bolilor hematologice este splenectomia. În cazuri rare în care există splenomegalie de etiologie incertă, iar hemoleucograma și medulograma sunt neconcludente, se poate pune indicația de rezecție parțială de splină în scop diagnostic (2):

- splenomegalie de etiologie necunoscută;
- leziuni intrasplenice de semnificație necunoscută;

În scop terapeutic, indicațiile pentru splenectomie sunt reprezentate de:

- afecțiuni congenitale ale liniei eritrocitare (talasemie, sferocitoză ereditară, hemoglobinopatii);
- anemie hemolitică autoimună;
- trombocitopenie idiopatică;
- hipersplenism.

Toți pacienții la care se realizează splenectomie trebuie să primească de elecție vaccin antipneumococic, antihemofilus, antimeningococic, imunizarea trebuind să aibă loc cu cel

puțin o săptămână înainte de intervenția chirurgicală, preferabil ar fi ca această vaccinare să aibă loc cu cel puțin trei săptămâni înainte (2). Dacă nu se poate realiza preoperator, aceasta poate fi realizată la două săptămâni după splenectomie, presupunând că pacientul nu are nici o infecție activă. Nu există date bazate pe dovezi care să susțină efectuarea unei antibioticoprofilaxii pe termen lung, iar decizia în favoarea sau împotriva acesteia ar trebui luată într-un mod individualizat.

Splenectomia laparoscopică este metoda de elecție (2) la pacienții cu afecțiuni hematologice; este o procedură dificilă din punct de vedere tehnic, însă care poate fi folosită în mod eficace în aceste cazuri. Ratele de morbiditate și mortalitate sunt asemănătoare cu cele ale splenectomiei clasice în contextul aceluși indicații.

Purpura trombotică imună (PTI) este cea mai comună indicație pentru splenectomie în bolile hematologice. Această boală poate să apară ca o afecțiune izolată sau în asociere cu alte boli, cum ar fi: leucemia limfatică cronică sau lupusul eritematos sistemic. Splina este principalul loc în care complexul trombocit-anticorp antitrombocitar de tip IgG este eliminat de sistemul reticulo-histocitar (1).

În purpura trombotică imună funcția măduvei hematopoietice este normală în absența altor cauze de trombocitopenie (expunerea la substanțe toxice). Se poate manifesta ca un sindrom acut, mai ales în cazul copiilor, sau ca unul cronic, frecvent întâlnit în cazul adulților.

Debutul poate fi fulminant, cu trombocitopenie severă ca urmare a recuperării după un exantem viral sau după o infecție acută de căi respiratorii superioare; este întâlnită adesea la copii și reprezintă aproximativ 90% dintre cazurile pediatrice de trombocitopenie imunologică. Formele tranzitorii pot apărea drept complicații a unor cazuri de mononucleoză infecțioasă, toxoplasmoză acută, sau alte infecții, precum cea cu citomegalovirus și poate face parte din prodromul hepatitei virale și al infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

EPIDEMIOLOGIE

Conform studiilor efectuate până în prezent, purpura trombocitară imună are o incidență cuprinsă între 10-40 până la 125 de cazuri la un milion de pacienți pe an, raportul între bărbați și femei fiind de 1/2,6, iar vârsta de incidență maximă la adult fiind cuprinsă între 20-50 de ani (1).

Cea mai importantă complicație a acestei afecțiuni și deci principala cauză de morbiditate și mortalitate este hemoragia, cea intracraniană fiind cea mai importantă. Rata de mortalitate posthemoragie este de aproximativ 1% în cazul copiilor și de aproximativ 5% la adulți, iar la pacienții cu trombocitopenie severă, rata de mortalitate la cinci ani cauzată de hemoragii crește semnificativ în cazul pacienților de peste 60 de ani (2).

Remisii spontane au loc la peste 80% din copiii afectați de această boală, dar sunt foarte rare la adulți (1).

FIZIOPATOLOGIE

În purpura trombocitară idiopatică se constată distrugerea plachetară periferică, majoritatea pacienților având anticorpi specifici pentru glicoproteinele membranare trombocitare. Insuficiența măduvei hematopoietice poate contribui la severitatea afecțiunii, unele studii arătând că unii dintre pacienți au o producție trombocitară diminuată.

Această afecțiune se datorează prezenței de complexe imune virale care se leagă de receptorii Fc ai plachetelor sau de anticorpii produși împotriva antigenelor virale; diagnosticul diferențial ar trebui să includă anemia aplastică, leucemiile acute sau tumorile metastatice. Examenul măduvei osoase este esențial pentru excluderea acestor afecțiuni, care pot uneori să mimeze o PTI.

Mult timp s-a suspectat că purpura trombocitară imună este mediată de anticorpi, având în vedere trombocitopenia tranzitorie care apare la nou-născuții din mame cu PTI, iar suspiciunea a fost confirmată pe baza apariției aceleiași trombocitopenii tranzitorii la pacienții sănătoși care primeau transfuzii de plasmă de la pacienți cu PTI.

Trombocitele „îmbrăcate“ cu autoanticorpi IgG sunt supuse unei eliminări accelerate datorită receptorilor Fc exprimați pe macrofagele tisulare, proces ce are loc predominant în splină, dar și la nivel hepatic. O creștere compensatorie a producției de trombocite are loc la majoritatea

pacienților, în timp ce alți pacienți par să aibă o producție deficitară, fie ca rezultat al distrucției intramedulare de către macrofage a trombocitelor învelite cu anticorpi, fie datorită inhibiției megakariocitopoezei. Nivelul trombopoetinei nu este crescut, în felul acesta ea reflectând prezența unei mase megakariocitice normale.

Primul antigen identificat a fost recunoscut pe baza incapacității anticorpilor de la pacienții cu PTI de a se lega de trombocitele genetic deficitare în complexul glicoproteina IIb/IIIa. Din acel moment au fost identificați anticorpi care reacționează cu GPIIb/IX, Ia/IIa, IV, V, precum și diverși alți determinanți plachetari, iar prezența anticorpilor împotriva antigenilor multipli este obișnuită. Distrucția plachetară duce la eliberarea de noi antigeni care stimulează suficient de mult producția de anticorpi încât să se ajungă la trombocitopenie.

Metodele folosite în prezent pentru tratamentul PTI sunt direcționate către diferite etape din ciclul producerii anticorpilor, sensibilizării, eliminării și producerii plachetelor.

EXAMENUL CLINIC

Examenul clinic trebuie să se axeze pe prezența sindromului hemoragipar și/sau sângerării, cât și pe factorii ce pot duce la trombocitopenie. Consumul de heparină, alcool, chinidină sau sulfonamide trebuie să fie documentat.

Manifestările clinice includ echimoze, purpură și uneori sângerări excesive la nivel gingival sau vaginal, bule hemoragice la nivelul mucoaselor, peteșii care apar cel mai des în regiunile declive; sângerările gastrointestinale și hematuria sunt și ele frecvente; splina este de obicei doar ușor mărită. Paraclinic, se va încerca decelarea și documentarea hemoragiilor retiniene sau craniene, care pot fi însoțite de manifestări neurologice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de PTI este unul de excludere. Formele secundare ale afecțiunii apar în asociere cu lupusul eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic, stări de imunodeficiență, afecțiuni limfoproliferative, infecție cu HIV, VHC, precum și după tratamentul cu heparină sau chinină (1).

Testările pentru anticorpi anticardiolipinici și antinucleari se practică destul de des, însă au o importanță clinică și terapeutică redusă. Unii autori afirmă faptul că există un risc crescut de

tromboză în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Câțiva pacienți pot prezenta și anemie hemolitică autoimună sau neutropenie, dar prognosticul este nefavorabil.

La pacienții care au un număr mai mare sau cel puțin egal cu 50.000 trombocite/mmc de sânge, boala este cel mai adesea descoperită accidental. Cei cu un număr cuprins între 30.000-50.000 trombocite/mmc sânge pot avea echimoze excesive la traume minore, la valori cuprinse între 10.000-30.000/mmc sânge, echimozele și peteșile pot apărea spontan, iar sub valori de 10.000/mmc crește riscul de sângerare internă spontană (1,2).

TRATAMENT

La momentul prezentării la medic de obicei pacienții primesc tratament diferențiat în funcție de manifestările clinice. În cele ce urmează vă prezentăm protocolul terapeutic în PTI (rezumat în Fig. 1) (1-7).

Dacă nu există sângerare importantă, se începe administrarea de prednison în doza de 1-1,5 mg/kg c/zi, se așteaptă să apară un răspuns optim la terapie în aproximativ trei săptămâni de la instituirea terapiei, însă nu există un consens în ceea ce privește durata optimă a acestui tip de tratament (1,3).

Imunoglobulinele sunt benefice pentru pacienții care prezintă sângerare internă, când numărul de trombocite scade sub 5.000/mmc sânge, doza terapeutică fiind de 1 g/kgc/zi, timp de 2-3 zile consecutiv. De asemenea, se poate iniția atunci când anterior au fost administrați corticosteroizi timp de câteva zile fără răspuns sau atunci când există extensia sau progresia sindromului purpuric. Complicațiile acestei terapii includ apariția insuficienței renale acute sau a insuficienței pulmonare, precum și anafilaxia, în special la pacienții cu deficiență congenitală de IgA4,5.

În cazul necesității curei chirurgicale pentru sângerările cerebrale sau al unei intervenții chirurgicale de urgență, tratamentul constă în administrarea de metilprednisolon 30 mg/kgc/zi, maximum 1 g/zi pentru 2-3 zile, administrat i.v. împreună cu imunoglobuline în doza de 1 g/kgc/zi pentru 2-3 zile și infuzii de trombocite în cantitate de 2-3 ori mai mare decât necesarul normal al pacientului respectiv. Se poate lua în discuție asocierea de vincristină cu rol în paralizarea funcției macrofagelor, scăzând astfel distrucția trombocitelor. Drept terapie de linia a doua se poate lua în considerare splenectomia;

de asemenea, administrarea de factor VII este o opțiune de luat în calcul. Terapia antifibrinolică, de exemplu cu acid aminocaproic poate reduce sângerările de la nivelul mucoaselor. Pentru sângerările severe persistente, administrarea de imunoglobuline poate fi extinsă la o durată de 5 zile.

Pentru pacienții care prezintă un număr de trombocite mai mic de 50.000/mmc este necesară administrarea de corticosteroizi și/sau imunoglobuline înainte de splenectomie (6,7). Totuși, dacă este absolut necesar, această intervenție se poate efectua și fără nici o terapie preoperatorie, chiar și la bolnavii cu număr scăzut de trombocite. Riscul de sepsis este crescut după splenectomie, de aceea pacienții ar trebui să primească vaccin împotriva *Hemophilus influenzae* tip B, dar și vaccin antipneumococic (2,6). Este recomandat și vaccinul meningococic, dar această protecție oferită de vaccinuri este incompletă, de aceea se recomandă profilaxia zilnică cu un antibiotic cu spectru larg. Toate episoadele febrile trebuie monitorizate cu atenție și investigate, astfel încât inițierea terapiei intravenoase cu antibiotic să fie cât mai precoce în caz de necesitate (2,6).

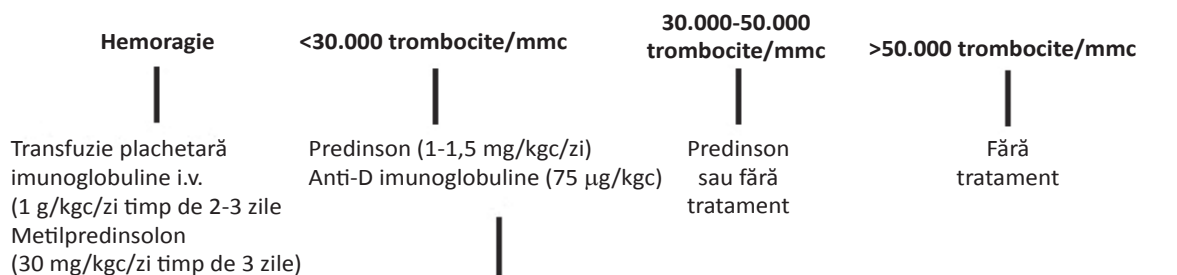
PREZENTARE DE CAZ

În cele ce urmează vă prezentăm cazul pacientei M.A., 28 de ani, fără APP semnificative, primigestă, primipară, internată inițial în secția Hematologie pentru următoarele semne clinice: hematurie, elemente purpurice diseminate pe membrele inferioare, abdomen și torace, iar biologic cu trombocitopenie severă. În urma examenelor de laborator se pune diagnosticul de purpură trombocitopenică idiopatică. Se instituie tratament cu Solumedrol (250 mg/zi) și imunoglobuline (30 g/zi).

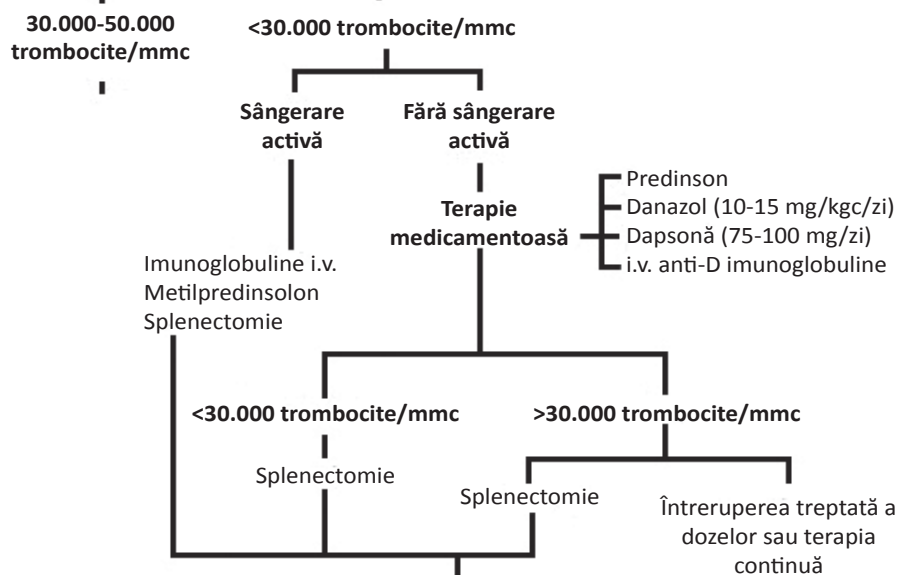
În ziua 8 de tratament pacienta prezintă contracții dureroase frecvente, motiv pentru care se transferă la secția Ginecologie, unde se decide efectuarea operației de cezariană de urgență, cu histerectomie de necesitate.

Postoperator, este admisă în secția de Terapie Intensivă, clinic: conștientă, cooperantă, cu funcții vitale stabile, iar biologic cu Hgb 6,7 g/dL, Plt 5.000/mmc. Se administrează tratament substitutiv cu MER și CT și se continuă tratamentul cu Solumedrol și imunoglobuline până în ziua 3 postoperator. Pe parcursul acestor zile pacienta a avut o evoluție staționară, clinic stabilă, fără sângerări patologice cu drenaj minim, cu Plt aproximativ 5-7.000/mmc.

Prezentare



Purpură trombocitopenică imună cronică



Purpură trombocitopenică idiopatică cronică sau refractară

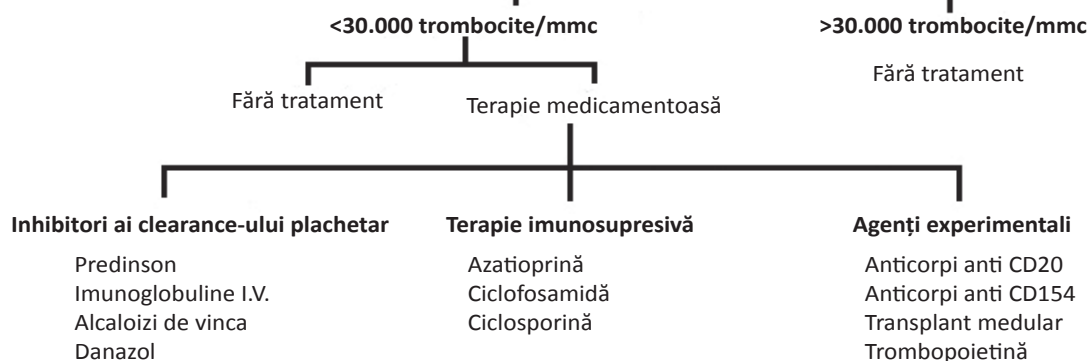


FIGURA 1. Protocol decizional în purpura trombocitopenică autoimună

În ziua 6 postoperator, pacienta prezintă hematurie și epistaxis moderat (singurele manifestări hemoragice ale pacientei pe tot parcursul internării în STI), la acest moment pacienta având un număr de trombocite de 7.000/mmc și Hgb 6,8 g/dL. În urma consultului interdisciplinar hematologic, ginecologic și chirurgical se decide, adițional tratamentului cortizonic (Dexa-

metazonă) și substituției cu produși de sânge, să se administreze și 2U PPC la 4 ore (12U în total).

Ecografic, se evidențiază splenomegalie ușoară (145/65 mm), confirmată și la examenul CT (129/118 mm) și se decelază în plus între splină și peretele abdominal un nodul de 9,5/6,5 mm, bine delimitat, cu aspect sugestiv de splină accesorie.

La acest moment putem afirma faptul că ne aflăm în fața unei paciente cu splenomegalie în evoluție, cu lipsa responsivității la terapia medicamentoasă, cu număr de trombocite scăzut constant, refractar la terapie. În urma întrunirii consiliului medical interdisciplinar (hematologie, ginecologie, ATI) se decide orientarea atitudinii terapeutice spre splenectomie. Pregătirea preoperatorie a constat în administrarea timp de două zile (zilele 8 și 9 de la internarea în secția STI) cu: Solumedrol 500 mg/12h, imunoglobuline (Octagam) 1 g/kgc/zi și Romiplostim (Nplate) 1 µg/kgc/zi cu administrare preoperatorie de tratament substitutiv cu 1U MER și 2 CUT. Se practică splenectomie clasică, fără incidente hemoragice pe parcursul intervenției, intraoperator administrându-se 1U MER și 2 CUT.

Postoperator, pacienta este admisă în STI, conștientă, cooperantă, stabilă respirator și hemodinamic. Se continuă terapia cu Solumedrol în doză de 250 mg/24h. Tabloul hematologic se îmbunătățește considerabil cu valori ale trombocitelor de 300.000/mm³ în prima zi postoperator. Din a doua zi postoperator se decide inițierea tratamentului tromboprolifactic cu he-

parină cu greutate moleculară mică – Clexane 0,6 ml/zi s.c. Din ziua 3 postoperator, având în vedere menținerea numărului trombocitelor la un nivel normal, se decide întreprinderea tratamentului cu Solumedrol. Pacienta este monitorizată clinic și biologic, fără apariția unui sindrom hemoragipar, cu menținerea unui tablou hematologic satisfăcător cu valori normale ale trombocitelor, fiind externată din secția de terapie intensivă după 15 zile de la internare.

În **concluzie**, prezentăm cazul unei paciente fără răspuns la tratamentul medicamentos inițial (corticoterapie și imunoglobuline), care pe parcursul internării a necesitat cezariană în urgență, din cauza apariției contracțiilor dure-roase, urmată de histerectomie de necesitate. Din punct de vedere clinic, evoluția postoperatorie a fost satisfăcătoare, fără diateză hemoragică, cu excepția unui episod de epistaxis și hematurie, însă cu lipsa răspunsului la terapia medicamentoasă agresivă și la administrarea repetată de produși de sânge, dar cu răspuns hematologic rapid și susținut în urma splenectomiei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Provan A. et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 14 January 2010, Vol. 115, No. 2, pp. 168-186
 2. **Uranis S., Sill H.** Splenectomy for hematological disorders. In: Holzheimer R.G., Mannick J.A., editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001
 3. **Borst F., Keuning J.J., van Hulsteijn H., Sinnige H., Vreugdenhil G.** High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol.* Dec 2004; 83(12):764-8.
 4. **Sandler S.G.** Treating immune thrombocytopenic purpura and preventing Rh alloimmunization using intravenous rho (D) immune globulin. *Transfus Med Rev.* Jan 2001; 15(1):67-76.
 5. **Law C. et al.** High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1997; 336(21):1494-1498
 6. **Kojouri K., et al.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004 Nov 1; 104(9): 2623-34
- Wood et al.** Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Pediatric Surgery*, 2010, 45, 140-144