

SPLENECTOMIA – OPȚIUNE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ ÎN AFECȚIUNILE HEMATOLOGICE

Splenectomy – diagnostic and therapeutic option in haematological disorders

Adriana Nica¹, Ana Maria Vlădăreanu², Ion Dumitru², Minodora Onisâi²

¹Clinica ATI, Spitalul Universitar de Urgență, București

²Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

În cadrul afecțiunilor hematologice, splenectomia are indicații multiple: diagnostice, paliative sau curative. Dintre afecțiunile hematologice, cele mai frecvente indicații sunt pentru afecțiuni ale liniei roșii pecum sferocitoza ereditară, anemia hemolitică autoimună sau talasemie. Din cadrul afecțiunilor trombocitare, purpura trombocitopenică imună prezintă cel mai mare beneficiu în urma splenectomiei. În cadrul limfoproliferărilor (leuce-mii, limfoame), splenectomia joacă un rol diagnostic, paliativ (scăzând încărcătura tumorală) și în unele cazuri curativ. În cadrul pacienților hematologici, splenectomia este însoțită de un risc crescut de infecții care pot fi evitate prin profilaxie antibiotică și vaccinare preoperatorie. Datorită continuei lărgiri a listei indicației de splenectomie în afecțiunile hematologice, se consideră necesar stabilirea unui protocol de lucru care să acopere toate aspectele și particularitățile acestor afecțiuni.

Cuvinte cheie: splenectomie, afecțiuni hematologice, sferocitoză ereditară, anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică imună, boli limfoproliferative, infecții postsplenectomie

ABSTRACT

For hematologic disorders, splenectomy has a wide range of applications: diagnosis, palliative or curative. The most frequent indication is for red cell disorders: hereditary spherocytosis, autoimmune hemolytic anemia or thal-assemia. For the platelet disorders, the greatest benefit is achieved in idiopathic thrombocytopenic purpura. In case of limfoproliferative disorders (leukemia, lymphoma), splenectomy plays a role in diagnosis, palliative care (lowering of tumor burden) and in some cases as a cure. In patients with hematologic disorders, splenectomy is associated with an elevated risk of infections that can be avoided with proper antibiotic prophylaxis and vaccination. Due to the expanding list of applications for splenectomy in hematologic disorder, it is necessary to establish a work protocol that covers all aspects and particularities of these disorders.

Keywords: splenectomy, hematologic disorders, hereditary spherocytosis, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, limfoproliferative disorders, postsplenectomy infections

INTRODUCERE

Splenectomia era în trecut frecvent realizată pentru a stadializa extinderea afecțiunii la pacienții cu boala Hodgkin, pentru ameliorarea bolii la pacienții cu leucemie cu celule păroase sau boli proliferative; aplicațiile principale vizează controlul citopeniei la pacienții cu hipersplenism sau distrucții mediate imun a uneia sau mai multor tipuri de celule sanguine, sau ca indicație de tratament

(chiar de prima linie) în anumite limfoproliferări cu predilecție pentru afectarea în particular a splinei (de exemplu limfomul non-Hodkin marginal splenic). De asemenea, splenectomia este un tratament eficient pentru unele tipuri de limfoproliferări cronice, și anume: leucemia cu celule B, respectiv leucemia cu celule păroase, dar și pentru leucemia prolimfocitară, dar mai ales limfomul de zonă marginală splenică. În aceste cazuri, splenectomia se asociază cu o reducere semnificativă a încărcăturii

Autor corespondent:

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

tumorale. În majoritatea cazurilor, excizia terapeutică a splinei poate corecta citopenia, în special anemia și trombocitopenia.

Din punct de vedere medical, indicațiile splenectomiei se pot împărți în indicații terapeutice, diagnostice sau tactice după cum urmează (1-5):

1) Indicații terapeutice:

a) Absolute:

Vitale:

- Traumatismele splenice
- Abcesele splenice cu sindrom septic
- Aneurisme rupte (arterial, arteriovenos)
- Infarct splenic (torsione de pedicul, embolie)
- Ocluzie intestinală (compresiune, volvulus colic)
- Tromboza venei splenice cu varice gastrice rupte

Elective:

- Sferocitoză ereditară
 - Purpura trombocitopenică imună
 - Chist hidatic splenic
 - Tumori splenice benigne
 - Tumori maligne primare localizate
- b) Relative:
- Anemia hemolitică autoimună
 - Alte anemii hemolitice congenitale
 - Purpura trombocitopenică trombotică
 - Neutropenia splenică
 - Pancitopenia splenică
 - Sindromul Felty
 - Metaplazia mieloidă
 - Leucemia granulocitară cronică
 - Leucemia limfatică cronică
 - Leucemia cu „celule păroase“
 - Boala Gaucher
 - Boala Nieman-Pick
 - Ciroza cu hipertensiune portală și hipersplenism (după șunt portocav)
 - Tuberculoza splenică
 - Luesul splenic
 - Malaria
 - Aneurisme necomPLICATE
 - Tumori splenice metastatice

2) Indicații diagnostice:

- Tumori splenice de etiologie neprecizată
- Limfoame Hodgkin (stadiul IA, IIB)
- Limfoame non-Hodgkin

3) Indicații tactice:

- Pancreatomie (totală, stângă)
- Gastrectomie totală
- Șunt splenorectal
- Esofagoplastie (D. Gavriiliu)
- Hemicolecomie stângă
- Nefrectomie stângă

Absența splinei are efecte minime pe termen lung asupra profilului hematologic. Imediat post-splenectomie pot apărea reacții precum leucocitoză > 25.000/mm³ sânge și trombocitoză > 1.000.000/mm³ sânge, dar în decurs de 14-21 de zile hemo-leucograma și supraviețuirea fiecărei linii celulare revin la normal (4,6).

Manifestările cronice ale splenectomiei sunt în general determinate de variațiile dimensiunilor și formei eritrocitelor (anizocitoză, poikilocitoză și prezența corpilor Howell-Jolly, corpilor Heinz, punctațiilor bazofilice și ocazional a eritrocitelor nucleate în sângele periferic) (6). Când astfel de anomalii eritrocitare apar la un pacient a cărui splină nu a fost îndepărtată, se poate suspecta infiltrarea tumorală a splinei care interferează cu funcția sa normală de selectare și eliminare.

Cea mai gravă consecință a splenectomiei este creșterea susceptibilității la infecțiile bacteriene, în special cu bacterii încapsulate așa cum sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, meningococ, precum și unele bacterii Gram negative intestinale (6). Din statisticile pacienților cu splenectomie, cei sub 20 de ani sunt în mod particular susceptibili la infecții severe cu *S. pneumoniae*, iar riscul statistic total de sepsis la cei splenectomizați este de aproximativ 7% în primii 10 ani. Aproape 25% din acești pacienți vor dezvolta o infecție la un moment dat, cea mai mare frecvență fiind în primii trei ani de la intervenția chirurgicală (6).

Aproximativ 15% din infecții sunt polimicrobiene, iar cele mai frecvente localizări sunt: plămânul, tegumentele și sângele. Se pare că nu există un risc crescut pentru infecții virale la pacienții splenectomizați, susceptibilitatea la infecțiile bacteriene fiind legată de imposibilitatea de a elimina bacteriile opsonizate din circulația sanguină și nu de un defect în producerea de anticorpi împotriva unor antigene independente de limfocitele T, așa cum sunt componentele polizaharidice ale capsulei bacteriene. Vaccinul pneumococic poate fi profilactic dacă este administrat înainte de splenectomie, dar nu există date în literatura de specialitate care să susțină eficiența administrării lui postsplenectomie (1,4,6). Deoarece pacienții nu pot sintetiza anticorpi contra polizaharidelor pneumococice după intervenția chirurgicală, administrarea vaccinului postoperator poate chiar scădea în unele cazuri anticorpii antipneumococici specifici și teoretic poate face pacientul și mai susceptibil la infecții (4,6).

Vaccinul pentru *Haemophilus influenzae* trebuie și el administrat la pacienții la care este indicată splenectomia ca măsură terapeutică. În afară de

cele două tipuri de vaccinare, nici un altul nu și-a găsit eficiența. După splenectomie nu sunt contraindicate vaccinurile contra antigenelor limfocit T dependente, dar cele contra antigenelor T independente sunt ineficiente.

În afară de susceptibilitatea crescută la infecțiile bacteriene, pacienții splenectomizați sunt mai susceptibili și la anumite boli parazitare, cum ar fi babesioza.

În ceea ce privește pregătirea preoperatorie a pacientului care urmează a fi supus unei splenectomii pentru o boală hematologică, fie ea oncologică sau nononcologică, se poate discuta de o intervenție în urgență atunci când este absolut necesară pregătirea pacientului din punct de vedere al echilibrării volumice și stabilității hemodinamice, sau o intervenție chirurgicală programată cu o total diferită. În cele ce urmează voi încerca redactarea unui protocol pentru acești pacienți supuși intervenției chirurgicale de excizie a splinei.

În purpura trombocitopenică imună (1) anticorpii plachetari sunt distruși și determină o trombocitopenie severă care necesită un grad de echilibrare preoperatorie ce poate include administrarea de glucocorticoizi, imunoglobuline intravenos, transfuzie de trombocite și în final splenectomie. Purpura trombocitopenică imună poate fi acută și cronică. Boala acută este întâlnită frecvent în cazul copiilor și rar necesită splenectomie, însă aceasta este indicată dacă afecțiunea persistă mai mult de un an și în acest caz reprezintă o urgență de terapie intensivă hematologică. Boala cronică este frecvent întâlnită la adult, necesită în cazuri ocazionale splenectomie și este indicată dacă numărul de plachete se menține sub 10.000/mm³ după șase săptămâni, dacă numărul de plachete este mai mic de 30.000/mm³ după trei luni, precum și dacă reprezintă o urgență de terapie hematologică.

Sferocitoza ereditară (3) este o afecțiune cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată de o fragilitate osmotică crescută cauzată de scăderea cantității de spectrină din membrana eritocitară, principalul constituent al citoscheletului eritocitului. Biologic, se caracterizează prin prezența pe frotiul de sânge periferic a unui număr mare de sferocite, reticulocite, rezistența globulară osmotică este foarte scăzută cu autohemoliză crescută, testul Coombs este negativ. Tratamentul de elecție este splenectomia la care se poate asocia colecistectomia în caz de litiază biliară.

Anemia hemolitică autoimună prezintă anticorpi de tip IgG îndreptați împotriva eritrocitelor. Această maladie poate fi de cauză idiopatică, poate apărea în leucemii și limfoame, în lupusul eritematos

sistemic, precum și datorită consumului de methyl-dopa, quinidina, PCN. În acest caz testul Coombs este pozitiv. Prima linie de tratament în astfel de cazuri o reprezintă administrarea de steroizi și în cazurile refractare se impune splenectomia.

O altă afecțiune hematologică în care se poate efectua splenectomia este siclemia (4), caracterizată de anomalia structurală a hemoglobinei prin înlocuirea acidului glutamic cu valină în poziția 6 a lanțului β a hemoglobinei dând naștere hemoglobinei mutante HbS ($\alpha_2\beta_2^s$) ce alterează deformabilitatea hematiei cu apariția de eliptocite. Splenectomia se efectuează pentru crizele vasoocluzive recurente, în caz de hipersplenism, abces splenic și infarct splenic masiv. Se poate asocia și colecistectomia.

În talasemie (5) sunt boli ereditare caracterizate prin mutații la nivelul genelor care codifica sinteza lanțurilor de globină cu scăderea sau abolirea sintezei anumitor tipuri de lanțuri. În funcție de lanțul afectat se discută de α -talasemii cu scăderea/absența lanțului α , β -talasemii cu scăderea/absența lanțului β și $\delta\beta$ -talasemia cu scăderea sau absența atât a lanțurilor β , cât și δ .

Unele boli hematologice neoplazice pot avea indicație de splenectomie, astfel: limfomul Hodgkin avea indicație de splenectomie pentru stadializarea bolii, în prezent nu se mai efectuează, limfomul non-Hodgkin are indicație doar dacă splenomegalia este simptomatică sau dacă este necesară pentru confirmarea diagnosticului în unele cazuri izolate. Leucemia cu celule păroase este o altă afecțiune hemato-oncologică ce poate impune splenectomia, dacă splenomegalia este simptomatică sau dacă prezintă citopenie severă. În cazul altor două afecțiuni ca leucemia limfatică cronică și leucemia mieloidă cronică, splenectomia era foarte rar indicată.

Obiectivele care necesită a fi atinse preoperator, în vederea efectuării splenectomiei în condiții optime sunt (4,6):

- nr. de trombocite să fie > 80.000-100.000/mm³, nivelul chirurgical apreciat ca relativ sigur este considerat ca fiind > 50.000/mm³, terapia specifică trebuie coordonată în vederea atingerii acestui obiectiv;
- vaccinare antipneumococ, antimeningococ și anti-*Haemophilus influenzae* (4,6);
- antibioprolaxia va acoperi spectrul acestor germeni încapsulați (amoxicilină sau cefalosporină de generația trei sau patru), fiind oportună inițierea antibioticoprolaxiei cu amoxicilină (4,6).

Se impune efectuarea unor investigații precum teste de funcție plachetară, electroforeza proteinelor serice, dozarea imunoglobulinelor G, A, M.

În funcție de data estimării splenectomiei, în cazurile în care etiologia este legată de distrucția mediata imun (PTI), se administrează imunoglobuline în doza de 0,8-1 g/kg corp dacă numărul de trombocite este < 50.000/mm³ sânge și efectuarea intervenției chirurgicale în următoarele 48 de ore (1). Este necesară discuția preoperatorie cu pacientul care trebuie informat despre importanța corticoterapiei, care reprezintă medicația de primă linie inclusiv în urgențele hemoragice perioperator, asigurarea unei rezerve de produși de sânge în vederea intervenției (MER compatibilă, masă trombocitară, eventual afereză de la donator compatibil) (1,4,6).

În ziua intervenției chirurgicale, pacientul trebuie să semneze consimțământul informat în vederea anesteziei generale. De asemenea, sunt necesare:

- oprirea aportului alimentar de solide cu 8-12 ore înaintea operației și aportului de lichide cu 6 ore anterior;
- repetarea hemoleucogramei complete, coagulogramă cu fibrinogen;
- ciorapi elastici cu compresie progresivă;
- administrare de antiemetic și antisecretor gastric;
- antibioticoprofilaxie.

Anestezia generală intravenoasă cu intubația orotraheală este tehnica agreată.

Atitudinea terapeutică la pacienții cu purpură trombocitopenică imună, în caz de sângerare importantă constă în:

- administrarea de corticoid: metilprednisolon – 15 mg/kgc/zi, care prezintă un efect rapid și spectaculos în aproximativ 80% dintre cazuri, dar limitat în timp (1,2).

În cazul în care se optează pentru corticoterapie, va continua cu prednison per os sub atenta monitorizare a medicului hematolog. Necesită monitorizarea kaliemiei, calcemiei, fosfatemiei, precum și a glicemiei à jeun.

- la nevoie se poate administra dexametazonă în doză mare;
- imunoglobulina intravenos are indicație de administrare în urgențele hemoragice, iar doza este de 0,8-1g/kgc în prima zi (1).

În cazul în care persistă fenomenele hemoragice importante, se poate administra și a doua zi, dar se preferă reinjectarea în ziua a treia.

Masa trombocitară se acceptă a fi administrată în caz de sângerare severă care implică risc vital sau în urgență, pentru a atinge rapid plafonul țintă al numărului de trombocite care să permită efectuarea intervenției chirurgicale în condiții optime (autoanticorpii circulanți distrug rapid trombocitele circulante).

În caz de sângerare importantă sau persistentă, schema recomandată inițial este de administrarea de corticoid intravenos + imunoglobulină intravenos + masă trombocitară (1), care se poate asocia/înlocui cu:

- factor VII recombinat activat, Novoseven, care reprezintă resursa de rezervă în caz de impas terapeutic cu risc vital iminent (1);
- acidul tranexamic, agent antifibrinolitic inhibitor competitiv al activării plasminogenului în plasmină (1,4,6);
- în caz de hemoragie severă care nu poate fi oprită prin nici un mijloc terapeutic prezentat mai sus, se poate recurge la efectuarea unei embolizări în serviciul de angiografie.

Postoperator este indicat ca pacientul să primească:

1. antibioticoterapie (administrarea de amoxicilină/cefalosporină de generația trei sau patru, levofloxacin) (4,6);

2. analgetic precum Paracetamol 1 g i.v. la 6 ore, Algocalmin la indicație. Poate primi analgetic central precum Nefopam (Acupan) 20 mg în p.i.v. lentă timp de 30-40 de minute la 6 ore, doza maximă fiind de 1 fiolă la 4 ore.

Nu este indicat a se administra în aceste cazuri antiinflamatorii nesteroidiene. În caz de paroxisme dureroase se poate administra Petidină (Mialgin) în doză de 10-20 mg intravenos.

În funcție de pragul la durere al fiecărui pacient este indicat a se folosi p.i.v. sau PCA cu Tramadol în doză de 300 mg/50 ml cu ritm 2 ml/oră, practicând în același timp și un protocol sistematic antiemetic început preoperator, ondansetron sau derivați.

3. tromboprofilaxia este indicată postoperator în aceste cazuri, deoarece se cunoaște foarte bine faptul că riscul de tromboză postsplenectomie este ridicat.

Este indicat a fi folosiți ciorapi elastici cu compresie progresivă, masaj al gambelor și mobilizare cât mai precoce dacă se poate. Altă metodă de tromboprofilaxie folosită cu succes în astfel de cazuri este administrarea de heparină fracționată cu aviz hematologic și chirurgical, însă riscul hemoragic postoperator nu poate fi anticipat și de aceea decizia rămâne una dificil de luat, dar se va discuta în funcție de situație la sfârșitul intervenției chirurgicale.

CONCLUZII

Splenectomia este o procedură utilă și eficientă în patologia hemato-oncologică și non-oncologică. Procedura poate avea aplicații multiple, iar complicațiile sunt în general rare și tratabile, rata de succes fiind ridicată.

BIBLIOGRAFIE

1. **George et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura – a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology, 1996, 88, 2-40
2. **Wood et al.** Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Pediatric Surgery*, 2010, 45, 140-144
3. **Bolton-Maggs.** Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis 2011 update, *British Journal of Haematology*, 2011, 156, 37-49
4. **Alwabari et al.** Laparoscopic splenectomy and/or cholecystectomy for children with sickle cell disease. *Pediatric Surgery International*, 2009 25, 417-421
5. **Smith.** The role of splenectomy in the management of thalassemia. *Blood*, 15, 197-211
6. **Williams & Glazer.** Splenic cysts – changes in diagnosis, treatment and aetiologic concept. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1993, 75, 87-89