

# HIPERESPLENISMO Y CIRROSIS HEPÁTICA

Rosario Mayorga Márquez\*

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática y la hipertensión portal cursan con alteraciones hematológicas diversas, no sólo corpusculares y numéricas, sino también del volumen plasmático. La patogenia de estas alteraciones es compleja, y en algunos aspectos aún oscura. La congestión, seguida del secuestro y destrucción de células sanguíneas en el bazo ha sido la explicación clásica, sin embargo la evidencia actual sugiere mecanismos más complejos en la interpretación del hiperesplenismo.

## DEFINICIÓN

El término hiperesplenismo, definido como esplenomegalia asociada a una reducción significativa de los elementos celulares de la sangre, en presencia de una médula ósea normal o hiper celular, fue introducido por Chauffaud en el año 1907.<sup>1</sup> Actualmente se considera hiperesplenismo al síndrome caracterizado por trombocitopenia, en presencia de esplenomegalia. Algunos autores incluyen en la definición la presencia de anemia y leucopenia.

Si bien no existe un consenso en cuanto a criterios diagnósticos, se consideran como valores anormales un recuento plaquetario menor de 150,000/mm<sup>3</sup> y leucocitario menor de 3,500/mm<sup>3</sup>. El hiperesplenismo severo se define como la presencia de un recuento plaquetario por debajo de 75,000/mm<sup>3</sup> y leucocitario menor de 2,000/mm<sup>3</sup>.<sup>2,3</sup>

La prevalencia del hiperesplenismo en cirróticos va de un rango de 2% hasta 61%, esta diferencial tan amplia se debe a la diversidad de criterios diagnósticos utilizados en las diferentes publicaciones.<sup>4,5</sup> Si se considera un recuento plaquetario menor de 150,000/mm<sup>3</sup> como diagnóstico, la prevalencia aumenta hasta un 64% en cirrosis de etiología no alcohólica.<sup>2</sup>

## ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

La esplenomegalia es un signo importante de hipertensión portal que se presenta aproximadamente en el 60 a 65% de cirróticos y al contrario de lo que podría parecer, la mayoría de las veces no se asocia a hiperesplenismo.<sup>6,7</sup>

Las alteraciones hematológicas que se presentan en el hiperesplenismo han sido clásicamente atribuidas a congestión venosa pasiva consecuencia de la hipertensión portal, sin embargo no se ha encontrado una correlación entre el tamaño del bazo y el grado de presión portal o de várices esofágicas.<sup>6,7,8,9,10</sup> Es más, estudios histopatológicos han demostrado no sólo secuestro sanguíneo en la pulpa roja del bazo, sino también aumento de la pulpa blanca, hiperplasia de histiocitos, aumento del tejido retículo-endotelial y de miofibroblastos subcapsulares, así como un crecimiento progresivo de las arterias terminales. Por tanto, la esplenomegalia de la cirrosis no debe considerarse sólo como congestiva, sino congestiva-hiperplásica. Así, luego de un trasplante hepático se observa una reduc-

ción dramática de la resistencia en la vena esplénica, tras la cual sólo se obtiene una pequeña reducción del tamaño del bazo, no habiéndose reportado resolución completa de la esplenomegalia en ningún caso, debido, probablemente, a la irreversibilidad de la hiperplasia esplénica.<sup>11,12</sup>

Recientemente se ha reportado la presencia de una alta concentración de endotelina en la circulación portal y sistémica en pacientes cirróticos con hipertensión portal, y se ha planteado una síntesis incrementada de este factor en el bazo. La endotelina es considerada como uno de los factores responsables de la patogénesis de la resistencia intrahepática aumentada en cirróticos, no sólo por sus efectos vasoconstrictores sino también debido a una acción directa en la fibrogénesis hepática y en el depósito de colágeno. De esta forma, el rol que desempeñaría el bazo en cirróticos, no tendría sólo que ver con la hipertensión portal, sino también con la génesis y deterioro de la enfermedad hepática.<sup>7</sup>

No existen reportes concluyentes en cuanto a la etiología de la cirrosis y el hiperesplenismo. Se piensa que guardaría relación con el tamaño del bazo, el cual suele ser mayor en los cirróticos no alcohólicos. Por otro lado se ha reportado que el hiperesplenismo severo se asocia más a la etiología alcohólica de la cirrosis.<sup>1,3</sup>

## PERFIL HEMATOLÓGICO

### Anemia

La anemia se presenta en aproximadamente el 50% de cirróticos, y se considera que su etiología es multifactorial. El secuestro esplénico no ha mostrado tener asociación con la anemia de los cirróticos, ya que en estudios en los que se alivia la hipertensión portal no se evidencia mejoría de la anemia.<sup>14,15</sup>

En ocasiones se presenta un cuadro de anemia hemolítica rápidamente progresiva, «spur cell anemia», caracterizada por glóbulos rojos deformados, llamados acantocitos, que tienen un tiempo de vida más corto y son destruidos en su pasaje por el bazo. Esta entidad generalmente se presenta en el estadio final de la cirrosis de etiología alcohólica y es debida a una alteración en la biosíntesis de fosfolípidos en los eritrocitos.<sup>16,17</sup>

### Leucopenia

La incidencia de leucopenia en cirróticos es de 11-41%, y suele ser leve.<sup>2,13</sup> Su etiología probablemente tenga mayor relación con mielotoxicidad por virus o alcohol, que con secuestro esplénico, ya que estudios con shunts portosistémicos en hiperesplenismo no han mostrado mejorar este parámetro.<sup>18</sup> En un estudio donde se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos en cirróticos, se observó que los recuentos leucocitarios mejoraron significativamente, y que esta producción incrementada de células blancas no sufrió ni secuestro ni destrucción esplénica.<sup>19</sup>

\* Médico Residente 3º Gastroenterología-Hospital Arzobispo Loayza.

## Trombocitopenia

Se presenta en un 2-61% de pacientes cirróticos, su severidad es de leve a moderada, y se ha planteado como marcador de utilidad para predecir el pronóstico de la enfermedad hepática.<sup>2,3,20</sup>

Si bien se ha atribuido a la esplenomegalia y al sequestro esplénico la causa de la trombocitopenia,<sup>21</sup> ésto aún no ha podido ser demostrado en los estudios disponibles. Diversos ensayos clínicos han fallado al intentar buscar una correlación entre presión portal, tamaño del bazo y recuento plaquetario en cirróticos.<sup>22,23</sup> Estudios en los que se evaluó el efecto de la colocación de shunts portosistémicos intrahepáticos trans-yugulares (TIPS) en el hiperesplenismo, no se encontró mejoría significativa en los niveles de plaquetas posterior a la descompresión portal.<sup>18,23,24,25</sup> Por otro lado se ha planteado que un adecuado funcionamiento hepático es importante para el mantenimiento de niveles adecuados de plaquetas, basándose en estudios donde se evidencia una normalización de los recuentos plaquetarios posterior a trasplante hepático.<sup>26,27</sup> Esto se explicaría por la presencia de un factor de crecimiento trombopoyético, la trombopoyetina, sintetizada casi en su totalidad por el hígado, y en menor porcentaje por el riñón, cuya síntesis depende directamente de un adecuado funcionamiento hepático. Esto último ha sido demostrado en estudios donde se evidencia un incremento significativo de los niveles de trombopoyetina, con la consecuente mejoría del recuento plaquetario, alrededor del sexto día posterior a trasplante hepático.<sup>28,29,30,31</sup>

Se plantea además un mecanismo inmunológico debido a un incremento en la IgG asociada a plaquetas. Se han demostrado niveles elevados de este complejo en pacientes cirróticos con trombocitopenia, lo que facilitaría su destrucción en el sistema retículo endotelial, esplénico y hepático.<sup>32,33</sup>

## HIPERESPLENISMO COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DE LA CIRROSIS

El hiperesplenismo severo suele asociarse a cirrosis hepática descompensada, así como a una historia consistente con alcoholismo crónico. No se ha logrado correlacionar el grado de descompensación hepática con la severidad de la hipertensión portal, por lo que el rol del déficit de la trombopoyetina en la génesis del hiperesplenismo cobra mayor importancia.<sup>28,29</sup> Por otro lado, la asociación del alcohol con el hiperesplenismo parece guardar mayor relación con sus efectos tóxicos sobre la médula ósea.<sup>13</sup>

En un estudio reciente se encontró asociación del hiperesplenismo severo con la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea, sobre todo en el grupo con marcada leucopenia.<sup>3</sup>

La asociación entre sangrado variceal e hiperesplenismo ha sido ampliamente estudiada, siendo la trombocitopenia el factor de riesgo independiente más importante, sin embargo no todos los estudios concuerdan con estos hallazgos.<sup>3</sup>

El score de Child-Pugh es un indicador de severidad de enfermedad hepática crónica, predictor de mortalidad, que se encontró asociado a hiperesplenismo severo. Esta asociación no pudo ser demostrada estadísticamente, pero se asume que la mortalidad tendría relación con el sangrado variceal y la peritonitis bacteriana espontánea que ocurrió en los pacientes con hiperesplenismo severo.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO DEL HIPERESPLENISMO EN CIRRÓTICOS

### Cirugía

La cirugía derivativa descompresiva portal no ha demostrado una corrección significativa de los parámetros hematológicos que caracterizan al hiperesplenismo.<sup>34,35</sup> La esplenectomía total, convencional o laparoscópica, es un procedimiento de alto riesgo en pacientes con una pobre función hepática, no ha demostrado una utilidad significativa, y se ha asociado a mortalidad significativa por sepsis.

Estudios anatómicos han demostrado una estructura segmentaria esplénica, teniendo cada segmento irrigación vascular propia, lo que podría permitir una cirugía más conservadora.<sup>36</sup> La esplenectomía parcial ha demostrado leve mejoría de los parámetros hematológicos, sin incremento de las dimensiones del bazo remanente ni de la mortalidad.<sup>37</sup>

Recientemente se ha planteado que la cirugía derivativa electiva asociada a resección esplénica subtotal sería una opción ventajosa, ya que ha mostrado mejoría de los niveles de plaquetas y leucocitos, así como también la disminución de la incidencia de várices esofágicas.<sup>38</sup>

### Embolización esplénica parcial (EPE)

Esta técnica surge inicialmente como una mera alternativa no quirúrgica de la esplenectomía, sin embargo, estudios muestran que tendría efectos sobre la función hepática, como incremento de la albúmina, además de lograr una mejoría de los parámetros hematológicos.<sup>39</sup>

En un estudio reciente se comparó la respuesta a la EPE en cirróticos y en pacientes con hipertensión portal no cirrótica. Se encontró mejoría significativa de los niveles de transaminasas, proteínas, tiempo de protrombina y trombopoyetina en el grupo de cirróticos. El recuento de plaquetas se incrementó significativamente en ambos grupos, lo cual se explica por la compleja patogenia del hiperesplenismo en la hipertensión portal. Se desconoce el mecanismo por el cual la EPE mejora la función del hígado, se plantea que podría estar en relación con mecanismos inmunológicos y hemodinámicos.<sup>40</sup>

La EPE se ha planteado como procedimiento alternativo a la esplenectomía en pacientes con hiperesplenismo severo que están en espera de trasplante hepático y en aquellos que luego del trasplante cursan con hiperesplenismo severo, mostrándose como un procedimiento efectivo y seguro, con bajo índice de complicaciones.<sup>41</sup>

### Shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)

Si bien los TIPS tienen una utilidad demostrada en la ascitis refractaria y el sangrado variceal, sus efectos en el tratamiento del hiperesplenismo no han sido muy alentadores. A pesar de un adecuado descenso de la presión portal, los niveles plaquetarios no varían considerablemente, lo cual resta importancia a la congestión esplénica como factor patogénico primordial.<sup>14,18,22</sup>

### Trasplante hepático

La respuesta del hiperesplenismo al trasplante hepático se caracteriza por una primera fase en la que se presenta mayor trombocitopenia debido a sequestro y destrucción plaquetaria en la microcirculación del hígado trans-

plantado. Se ha determinado que alrededor de una semana después de la intervención quirúrgica, el recuento plaquetario se normaliza, como consecuencia de la elevación de los niveles de trombopoyetina.<sup>26,27,29</sup> Se han estudiado los niveles de trombopoyetina en pacientes sometidos a trasplante, tanto ortotópico como heterotópico, encontrando que sus niveles empiezan a elevarse inmediatamente después del trasplante y regresan a lo normal alrededor del sexto día post trasplante, lo que demuestra la relación de causa-efecto.<sup>26,42</sup>

### Trombopoyetina

Es el factor estimulante de la producción de plaquetas, polipéptido sintetizado en forma natural principalmente en el hígado, y en menor proporción en los riñones, actualmente accesible como trombopoyetina recombinante, a la que se le está intentando dar una aplicación clínica en pacientes con cirrosis e hipersplenismo.<sup>31</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

- McCormick P, Murphy K. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000; 14: 1009-31.
- Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2936-9.
- Liangpunsakul S, Ulmer B, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci.* 2003; 326: 111-6.
- El-Kishen MA, Henderson JM, Millikan WJ et al. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surgery, Gynecology Obstetrics* 1985; 160: 233-238.
- Soper NJ, Rikkers LF. Cirrhosis and hypersplenism: clinical and hemodynamic correlates. *Curr Surg* 1986; 43: 21-4.
- Gielchinsky Y, Elstein D, Hadas-Halpern I, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism? A study of 218 patients with Gaucher disease. *Br J Haematol.* 1999;106: 812-6.
- Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 144-50.
- Sherlock S. The haematology of liver disease. En: *Diseases of the liver.* Sherlock S (editor) 1996, pp. 43-48.
- Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91: 2580-3.
- Sheth SG, Amarapurkar DN, Chopra KB, Mani SA, Mehta PJ. Evaluation of splenomegaly in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 1996; 22: 28-30.
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonati G, Angeli P, Gerunda G, Merenda R et al. Splenic impedance indices: a useful method to monitor patients after liver transplantation? *Hepatology* 1998; 27: 674-8.
- Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi L. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology.* 1999; 30: 58-64.
- Peck-Radosavljivic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-323.
- Jabbour N, Zajko A, Orons P, Irish W, Fung JJ, Selby RR. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 2459-62.
- Metha AB, McIntyre N. Haematological abnormalities in liver disease. En *Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto R, Rodés J (eds) Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, pp 1781-1974. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- Allen DW, Manning N. Abnormal phospholipid metabolism in spur cell anemia: decreased fatty acid incorporation into phosphatidylethanolamine and increased incorporation into acylcarnitine in spur cell anemia erythrocytes. *Blood.* 1994; 84: 1283-7.
- Malik P, Boggetti D, Sileri P, Testa G, Blumenthal SA, Wiley TE, Layden TJ, Benedetti E. Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis: cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failure. *Int Surg.* 2002; 87: 201-4.
- Pursnani KG, Sillin LF, Kaplan DS. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on secondary hypersplenism. *Am J Surg.* 1997; 173: 169-73.
- Gurakar A, Fagioli S, Gavaler JS, Hassanein T, Jabbour N, Wright HI et al. The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to enhance hematologic parameters of patients with cirrhosis and hypersplenism. *J Hepatol* 1994; 21: 582-6.
- Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-66.
- Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of «hypersplenic» thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-57.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1996; 23: 32-9.
- Jalan R, Redhead DN, Allan PL, Hayes PC. Prospective evaluation of haematological alterations following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 381-5.
- Lawrence SP, Lezotte DC, Durham JD, Kumpe DA, Everson GT, Bilir BM. Course of thrombocytopenia of chronic liver disease after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). A retrospective analysis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 1575-80.
- Alvarez OA, Lopera GA, Patel V, Encarnacion CE, Palmaz JC, Lee M. Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 134-7.
- Rinkes IH, Van der Hoop AG, Hesselink EJ, Metselaar H, De Rave S, Zonderland HM et al. Does auxiliary heterotopic liver transplantation reverse hypersplenism and portal hypertension? *Gastroenterology* 1991; 100: 1126-8.
- Pozzato C, Marzano L, Botta A, Anania RM, Uslenghi CM. Splenomegaly and hypersplenism in cirrhotic patients before and after orthotopic liver transplantation. *Radiol Med (Torino)* 1998; 95: 349-52.
- Peck-Radosavljivic M, Zacherl J, Meng YG, Pidlich J, Lipinski E, Langley F et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997; 27: 127-31.
- Peck-Radosavljivic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjaeger M et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood.* 2000; 95: 795-801.
- Aseni P, Frangi M, Beati C, Vertemati M, Romani F. Is thrombocytopenia in liver failure dependent on an inadequate synthesis of thrombopoietic stimulating factor by the liver? *Med Hypotheses.* 1988; 26: 217-9.
- Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339: 746-754.
- Landolfi R, Leone G, Fedeli G, Storti S, Laghi F, Bizzi B. Platelet-associated IgG in acute and chronic hepatic diseases. *Scand J Haematol.* 1980; 25: 417-22.
- Jorgensen B, Fischer E, Ingeberg S, Hollaender N, Ring-Larsen H, Henriksen JH. Decreased blood platelet volume and count in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 492-6.
- Hutson DG, Zeppa R, Levi JU, Schiff ER, Livingstone AS, Fink P. The effect of the distal splenorenal shunt on hypersplenism. *Ann Surg* 1977; 185: 605-12.
- Liebovitz HR. Splenomegaly and hypersplenism pre and post portocaval shunt. *NY State J Med* 1963; 63: 2631-40.
- Redmond HP, Redmond JM, Rooney BP et al. Surgical anatomy of the human spleen. *Br J Surg* 1989; 76: 198-201.
- Petroianu A, da Silva RG, Simal CJ, de Carvalho DG, da Silva RA. Late postoperative follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. *Am Surg* 1997; 63: 735-40.
- Jesic R, Radevic B, Sagie D, Culafić D, Pavlovic A, Cvejic T et al. Treatment of hypersplenism in liver cirrhosis. *Arch Gastroenterohepatol* 2002; 21: 3-9.
- Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Kumazaki T. Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 49: 1445-8.
- Hidaka H, Kokubu S, Saigenji K, Isobe Y, Maeda T. Restoration of thrombopoietin production after partial splenic embolization leads to resolution of thrombocytopenia in liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002; 23: 265-273.
- Sockrider CS, Boykin KN, Green J, Marsala A, Mladenka M, McMillan R, Zibari GB. Partial splenic embolization for hypersplenism before and after liver transplantation. *Clin Transplant* 2002; 7: 59-61.
- Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, Campbell WE, Marsh JW, Stieber AC et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1989; 210: 180-3.