

Casos clínicos

Neutropenia crónica e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(Chronic neutropenia and human immunodeficiency virus infection)

Ronald A. Noguera-Valverde¹, Ricardo Boza-Cordero²

Resumen:

Se presenta el caso de un paciente masculino con neutropenia crónica e infección por el virus de inmunodeficiencia humana, con una revisión de los posibles mecanismos patogénicos. Las alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia y leucopenia se presentan asociadas con frecuencia a la infección aguda por el virus de inmunodeficiencia humana. Al establecer la terapia antirretroviral y disminuir la actividad del virus, estas alteraciones tienden a mejorar. Sin embargo, algunos fármacos antirretrovirales, como la zidovudina, poseen toxicidad medular y pueden producir o empeorar las alteraciones hematológicas en estos pacientes, lo cual lleva a cambios en los esquemas de tratamiento. Los citotóxicos y antimetabolitos empleados en el tratamiento de neoplasias asociadas tienen conocida actividad depresora sobre la médula ósea. Algunos antimicrobianos utilizados en la profilaxis de infecciones poseen también toxicidad hematológica conocida, como el trimetoprim-sulfametoxazol, por lo que deben ser utilizados con precaución en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Por otro lado, se plantean mecanismos alternativos que causan neutropenia en estos pacientes, como la formación de anticuerpos antineutrófilos, daño primario del progenitor granulocítico, por desbalance en la producción de neutrófilos, por anticuerpos contra la glicoproteína gp120 de la cápside viral del VIH, y deficiencias vitamínicas. En el caso del paciente neutropénico febril, en quien se sospecha infección bacteriana grave, se pueden utilizar los factores estimulantes de las colonias de granulocitos para aumentar los conteos absolutos de neutrófilos y mejorar la recuperación clínica

¹Hospital "Dr. Max Peralta Jiménez", Cartago, Costa Rica
Caja Costarricense de Seguro Social, Universidad Hispanoamericana, Universidad Autónoma de Centroamérica.

²Servicio de Infectología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, Caja Costarricense de Seguro Social, Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas: CAN, conteo absoluto de neutrófilos; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IBG, infección bacteriana grave; TARV, terapia antirretroviral; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Correspondencia: Ronald A. Noguera Valverde Apdo Postal 2109-2050, correo electrónico: rnoquera@ice.co.cr

ISSN 0001-6002/2008/50/3/175-177

Acta Médica Costarricense, ©2008

Colegio de Médicos y Cirujanos

Descriptores: Neutropenia crónica, terapia antirretroviral, infección por VIH, factor estimulante de las colonias de granulocitos, efectos adversos

Abstract

A case of a male with chronic neutropenia and human immunodeficiency virus infection is presented along, with a review of possible pathogenic mechanisms. Hematological abnormalities as anemia, thrombocytopenia and leucopenia are frequently associated with acute human immunodeficiency virus infection. As antiretroviral therapy establishes and viral activity diminishes, hematological disturbances improve. However, some antiretroviral drugs, e.g., zidovudine, exhibits medullary toxicity and it can worsen the hematological findings in these patients, forcing subsequent changes on therapeutic schemes. Cytotoxics used in associated neoplasms have known antimedullary activity. Some antimicrobial agents like trimethoprim-sulfamethoxazole, used prophylactically, also exhibit medullary toxicity, because of this, they should be used with caution or should be avoided.

Finally, other mechanisms which can cause neutropenia are enlisted: formation of anti-neutrophils antibodies, primary damage of granulocyte progenitor, imbalance of neutrophil production, antibodies against gp120 viral envelope glycoprotein, or vitamins deficiencies. The approach of the neutropenic febrile patient in whom severe bacterial infection is suspected, includes the use of granulocyte-colonies stimulating factors in order to increase the absolute neutrophil count and to achieve a better clinical outcome.

Keywords: Chronic neutropenia, high activity antiretroviral therapy, HIV infection, granulocyte-colony stimulant factors, adverse effects.

Recibido: 7 de enero de 2007

Aceptado: 22 de abril de 2008

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo durante la infección aguda; se describen: anemia, trombocitopenia y neutropenia, ya sea en forma aislada o asociada (bicitopenia, pancitopenia).¹ Estas

alteraciones tienden a mejorar usualmente con la implementación de la terapia antirretroviral (TARV), con el consecuente aumento en la cifras de linfocitos CD4+ y la disminución de la carga viral a niveles indetectables.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 38 años de edad, al que se le diagnosticó infección por VIH hace 9 y ½ años. Se le inició TARV 9 años antes con indinavir, zidovudina y lamivudina, por presentar trombocitopenia y neutropenia. Asocia en su evolución disminución de la hemoglobina (Hb) de 16g/dL a 13g/dL, por lo que se le cambia la zidovudina a estavudina, pensando en una posible toxicidad medular; mejoran las cifras de Hb, pero los conteos absolutos de neutrófilos (CAN) se mantienen por debajo de 500/mm³. Las serologías por el virus de hepatitis B y por citomegalovirus han sido negativas; la prueba de tuberculina al inicio de la TARV fue negativa. El frotis de heces fue negativo por parásitos o protozoarios. Radiografía de tórax normal. La médula ósea mostró una celularidad normal, sin hemotagocitosis, un 23% de granulocitos jóvenes, un 53% de granulocitos adultos y con morfología normal de la serie granulocítica. Se suplementó la TARV con cianocobalamina parenteral y ácido fólico PO, pero no hubo aumento en CAN. Por presentarse varios efectos adversos al indinavir (ictericia, hematuria, cólicorenal, intolerancia gastrointestinal con vómitos y alteración del sentido del gusto) se le cambió a nelfinavir, con buena tolerancia. Sin embargo, los CAN oscilan entre 494 y 800/mm³; entre tanto, el paciente cursa asintomático, sin evidencia de gingivitis ni otras infecciones, excepto por una sinusitis que se trató con amoxicilina 1 g q8h PO. No ha presentado infecciones bacterianas graves intercurrentes, tales como neumonía, bacteremia, o mucositis ni tampoco ha sido hospitalizado. Las cargas virales se han mantenido con la TARV, por debajo de 40 copias ARN/mm³ y el conteo de CD4 en más de 700 células/mm³. La aparición de lipodistrofia motivó cambiar estavudina por abacavir. Se solicitó valoración por hematología, para definir el requerimiento del factor estimulante de las colonias de granulocitos G-CSF, pero no ha sido necesario para aumentar los CAN.

Se ha definido neutropenia como el CAN en sangre periférica <1500 cel/mm³ (<1.5x10⁹cel/L) y neutropenia profunda con CAN <500cel/mm³ (<0.5x10⁹cel/L). Los conteos menores a 1000 cel/mm³ (1.0x10⁹cel/L) marcan el límite en el que aumenta el riesgo de infección bacteriana grave (IBG) en piel y mucosas y la neutropenia profunda se asocia a un riesgo aumentado de IBG visceral, sobre todo en pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer.¹ En la población general en los Estados Unidos de América se ha observado disminución de los CAN en pacientes de otra forma asintomáticos, con prevalencia significativamente mayor en afroamericanos.² La prevalencia de neutropenia con CAN <1500 cel/mm³ en ese estudio es del 4.5% para los afroamericanos, el 0.79% para los caucásicos y el 0.38% para mexicanos, con mayor frecuencia en varones y en niños menores de cinco años. Se reporta que la incidencia anual

de agranulocitosis adquirida es de 3.46 casos por millón, con un índice de fatalidad del 7% y una mortalidad del 0.24% por millón.³ Hasta el momento no se han registrado reportes previos para Costa Rica sobre la prevalencia o incidencia de neutropenia en pacientes con infección por VIH; tampoco, casos previos de neutropenia crónica.

Las alteraciones hematológicas tales como anemia, trombocitopenia y neutropenia son frecuentes en pacientes con infección por VIH con reportes que oscilan del 10% al 30%.⁴ En México, se reporta una frecuencia de neutropenia del 6% en 66 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁵ Hay estudios que indican que la neutropenia está asociada a enfermedad avanzada por VIH^{1,6} y constituye un factor de riesgo independiente para IBG.⁷ Un estudio prospectivo encontró en 87 pacientes con infección por VIH que los episodios de neutropenia (CAN<1000cel/mm³) eran leves y transitorios, con una duración media de 13 días; en el 17% de estos pacientes ocurrió infección bacteriana.⁸ También menciona que la neutropenia es mejor tolerada en los pacientes con infección por VIH que en otros grupos de pacientes que cursan con neutropenias febriles; aunque otros autores anotan que los neutrófilos en estos pacientes pueden tener una función bactericida y quimiotáctica disminuida.⁶ Un estudio prospectivo llevado a cabo en un grupo de mujeres con infección por VIH, en Estados Unidos, encontró una incidencia del 7% de neutropenia (CAN <1000/mm³) en los controles basales y de al menos un episodio en un 31% de las pacientes, durante el seguimiento de 7.5 años; tanto el aumento en los niveles de ARN viral VIH-1 como el descenso en los CD4+ estaban relacionados con la neutropenia; esta resolvía con la implementación de TARV, excluyendo la zidovudina del esquema, y al aumentar los conteos de CD4+.⁹ En comparación con el caso presentado, el CAN no aumenta a pesar de niveles adecuados de CD4+ y tener carga viral no detectable, evolucionando la neutropenia en forma persistente y crónica, pero sin mayor repercusión clínica. Algunos otros virus pueden empeorar la neutropenia, como el de la hepatitis A y B, el citomegalovirus o el virus de la influenza; en el caso presentado no ha habido concurrencia de tales infecciones.

La TARV en general, excluida la zidovudina, normaliza la función de los CD34+, los cuales podrían tener una función disminuida por el VIH.¹⁰

Está claramente establecido que la zidovudina produce supresión de la función hematopoyética.¹⁰ En el caso presentado se cambió este fármaco ante la posible toxicidad medular, pero solo se logró normalizar la Hb, mientras que los neutrófilos continuaron en conteos bajos. Otros fármacos con toxicidad medular y que pueden inducir neutropenia, se deben usar con moderación, o mejor evitarlos, entre ellos: ganciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol, isoniazida, pentamidina, rifabutina, o bien, la quimioterapia mielosupresiva indicada en el manejo de neoplasias asociadas.⁶ Cuando los pacientes con neutropenia asocian IBG, algunos estudios han encontrado un efecto benéfico

con mejoría en la evolución clínica del cuadro infeccioso, al utilizar factores estimulantes de las colonias de granulocitos (granulocyte-colony stimulating factors – G-CSF)¹¹ aunados a la antibioticoterapia. En este caso no ha sido necesario el uso de estos factores estimulantes, pues no se han presentado episodios infecciosos graves.

Otras causas de neutropenia en pacientes con infección por VIH están relacionadas con un desbalance en la producción de neutrófilos, con destrucción acelerada de los neutrófilos debido a anticuerpos circulantes, daño al progenitor granulocítico medular,⁶ deficiencias nutricionales como falta de vitamina B₁₂, presencia de anticuerpos contra la glicoproteína gp120 de la cápside viral del VIH,¹⁰ apoptosis acelerada que acorta la supervivencia de los neutrófilos.¹² En el caso presentado se plantea que el VIH ha producido un daño sobre el progenitor granulocítico, que explicaría la alteración hematológica temprana y que ha persistido aún con la terapia adecuada, pero que no ha producido consecuencias sobre la función de los neutrófilos, pues el paciente no ha presentado complicaciones infecciosas graves.

Referencias

1. Meynard JL, Guiguet M, Arsac S, Frottier J, Meyohas MC. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. *AIDS* 1997;11:995-998.
2. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt D, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-492.
3. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis *Arch Intern Med*. 2005;165:869-874.
4. Moses A, Nelson J, Bagby GC. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood* 1998;91:1479-1495.
5. Góngora-Biachi R, Castro-Sansores C. Complicaciones sistémicas de la infección por el VIH y el sida. En: Góngora-Biachi R, editor. *VIH y Sida: un enfoque a 25 años de su emergencia*. Mérida: Ediciones del Grupo de Estudios de VIH/Sida del Sureste, 2006:155-169.
6. Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:449-70.
7. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:1965-1970.
8. Moore D, Benepal T, Portsmouth S, Gill J, Gazzard B. Etiology and natural history of neutropenia in HIV disease: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2001;32:469-476.
9. Levine AM, Karim R, Mack W, Gravnink J, Anastos K, Young M, et al. Neutropenia in human immunodeficiency infection. *Arch Intern Med* 2006;166:405-410.
10. Nielsen SD, Ersboll AK, Mathiesen L, Nielsen JO, Hansen JES. Highly active antiretroviral therapy normalizes the function of progenitor cells in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1998;178:1299-1305.
11. Kuritzkes D. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with HIV disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2000;30:256-260.
12. Aprikyan AG, Liles WC, Dale DC. Emerging role of apoptosis in the pathogenesis of severe neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:131-132.