

# Anemia de células falciformes y varicela en gemelo de un mes de edad

M.Á. Palomero Domínguez, E. Moreno Gómez, M.Á. Palomero Rodríguez, F. Domínguez Santurino, P. Gutiérrez Martí  
Servicio de Pediatría. Hospital «Nuestra Señora del Prado». Talavera de la Reina (Toledo)

## Resumen

Presentamos un caso de anemia de células falciformes (ACF) en un varón de raza negra de un mes de edad, gemelo heterocigoto de una niña, que presenta una crisis hemolítica y/o aplásica en el periodo de estado de una varicela. Acude a urgencias de nuestro hospital por una posible crisis de atragantamiento, donde se detecta una anemia con 7 g/dL de hemoglobina (Hb), que desciende en las siguientes 48 horas a 6,8 g/dL. Tras la corrección de la anemia con 60 mL de concentrado de hemáties, el nivel de Hb asciende a 13 g/dL. En la exploración no presenta esplenomegalia y la Hb F es del 85,2%. Por tanto, consideramos el papel que podría desempeñar la infección por el virus de la varicela en la producción de la crisis aplásica y la falta de protección de la Hb F, pese a sus altos valores.

## Palabras clave

Anemia falciforme, crisis hemolítica, crisis aplásica, varicela

## Abstract

*Title:* Sickle cell disease and chickenpox in a one-month-old twin

We present a case of sickle cell disease (SCD) in a one-month-old black male infant, the heterozygous twin of a girl. He experienced a hemolytic and/or aplastic crisis coinciding with chickenpox. He was brought to the emergency room of our hospital for a possible choking episode. We detected anemia, with a hemoglobin level of 7 g/dL that decreased over the following 48 hours to 6.8 g/dL. After the correction of the anemia with the transfusion of 60 cc of packed red blood cells, the hemoglobin level increased to 13 g/dL. Physical examination revealed no evidence of splenomegaly and the fetal hemoglobin level was 85.2%. We consider that the infection by the varicella-zoster virus may have played a role in the production of the aplastic crisis and the lack of protection of the fetal hemoglobin despite the high concentration.

## Keywords

Sickle cell disease, hemolytic crisis, aplastic crisis, chickenpox

## Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, de penetrancia incompleta, provocada por la sustitución del ácido glutámico por valina, originada a su vez por el cambio de la base timina por adenina en el sexto codón del gen de la  $\beta$ -globina, localizado en el cromosoma 11 ( $\beta^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}}$ )<sup>1</sup>. Aunque es una enfermedad poco frecuente en nuestro país, las corrientes migratorias han aumentado el número de casos. En el año 2004 se registraron en la Comunidad de Madrid un total de 5 casos de ACF (Hb SS) y 71 casos de portadores del rasgo falciforme (Hb SA), de un total de 29.253 pacientes estudiados<sup>2</sup>.

El rasgo drepanocítico confiere una ventaja de supervivencia frente al paludismo; por el contrario, la herencia de los dos genes anormales origina la anemia falciforme<sup>3</sup>. Las manifestaciones clínicas son variables y derivan de la rigidez y la morfología anómala de los hematíes falciformes (drepanocitos), que facilitan la formación de microtrombos y la oclusión de

pequeños vasos. Estos hematíes deformados acaban siendo hemolizados y eliminados por los macrófagos del sistema fagocítico<sup>2</sup>. Las causas desencadenantes del fenómeno falciforme son la hipoxia, la acidosis, el aumento o la disminución de la temperatura y la deshidratación<sup>4</sup>. Aunque entre los 6 y 18 meses de edad la ACF suele afectar a las manos y los pies, donde origina una tumefacción dolorosa<sup>3-5</sup>, antes de los 7 años de edad la vida de estos pacientes puede verse seriamente comprometida por un descenso agudo de los niveles de hemoglobina (Hb) secundario a la aparición de una anemia severa asociada a hiperesplenismo, a una crisis hemolítica asociada a un déficit de G6PDH o a una crisis aplásica secundaria a una infección vírica, casi siempre por parvovirus B19<sup>4-6</sup>. Otros hallazgos comunes en estos pacientes son: síndrome torácico agudo (STA), accidente isquémico transitorio (AIT), priapismo, alteraciones renales, oculares<sup>7,8</sup>... Las manifestaciones de la anemia hemolítica son: hiperbilirrubinemia no conjugada, ictericia conjuntival, palidez, esplenomegalia variable en la lactancia, soplo de flujo cardíaco y retraso en la maduración sexual y el crecimiento<sup>9</sup>.

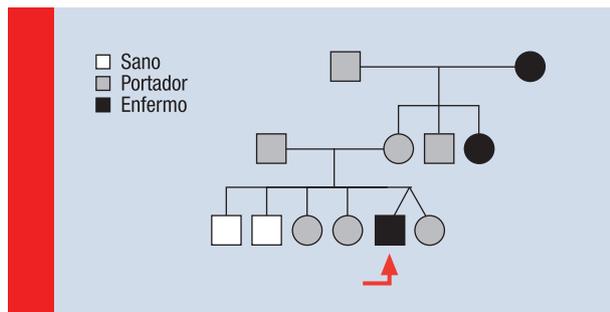


Figura 1. Árbol genealógico de la familia del paciente

En cuanto al diagnóstico, la prueba de solubilidad de células falciformes positiva (*sickling test*) demuestra que los eritrocitos del paciente adquieren un aspecto falciforme, y por electroforesis de Hb detectamos la presencia de Hb S. El otro método diagnóstico que se emplea actualmente es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), que utiliza como muestra el papel secante del cribado neonatal. También es posible un diagnóstico prenatal de esta enfermedad con técnicas de ADN para la detección de la sustitución en los aminoácidos o en las células obtenidas por biopsia corial<sup>10</sup>.

Presentamos el caso de un varón de raza negra, de un mes de edad, gemelo heterocigoto de una niña, que presentó una crisis aplásica durante el periodo de estado de una varicela.

## Caso clínico

Niño de raza negra, de un mes de edad, con un peso de 3.900 g y una talla de 53 cm, que ingresa por presentar varicela y un episodio de convulsión sin pérdida de conciencia. Como antecedentes familiares destacan unos progenitores portadores del rasgo falciforme (genotipo Hb SA), dos hermanos varones sanos, dos hermanas y una hermana gemela portadoras de la enfermedad, y una tía y una abuela materna con genotipo Hb SS (figura 1). No presenta antecedentes personales de interés, salvo ser el quinto hermano de un total de seis, los dos últimos fruto de un embarazo gemelar de 40 semanas de gestación.

La madre presentó un exantema variceloso 15 días después del parto. Posteriormente, padecieron varicela las dos hermanas mayores, y unos días después apareció el brote en los gemelos, que a su ingreso presentaban el exantema en sus tres estadios típicos (figura 2).

En la exploración realizada al ingreso presentaba una frecuencia cardíaca de 180 lat/min, un soplo anémico multifocal, lesiones varicelosas en sus tres estadios en la cara, el tronco, las extremidades y el cuero cabelludo, junto con palidez mucocutánea (figura 3).

El hemograma realizado al ingreso mostró una Hb de 7,8 g/dL, un hematocrito (Hto) del 22,6% y un volumen corpuscular medio de 86,8, sin otras alteraciones de interés, salvo una bilirrubina total de 1,36 mg/dL (a expensas de la bilirrubina indirecta), LDH



Figura 2. Gemelos heterocigotos para el gen de la Hb S



Figura 3. Lesiones varicelosas del paciente

de 942 UI/L, haptoglobina menor de 8 mg/dL y 2% de reticulocitos (240 reticulocitos/mm<sup>3</sup>). Los valores del perfil férrico fueron normales. La serología frente a parvovirus B19 (anticuerpos IgG e IgM) fue negativa y la electroforesis de Hb mostró una Hb F del 85,2%, una Hb A del 5,6% y una Hb S de 0.

A su ingreso, el paciente fue monitorizado, hidratado con sueroterapia i.v., recibió analgesia y se inició profilaxis antibiótica con penicilina y ácido fólico. Ante el progresivo descenso de la Hb, con un hemograma a las 24 y 48 horas de 7,1 y 6,8 g/dL, respectivamente, se decidió transfundir 60 mL de concentrado de hematíes grupo 0 Rh (-), con lo que se corrigió la anemia (Hb 13,6 g/dL, Hto del 39,4%, bilirrubina total 0,99 mg/dL, LDH 585 UI/L, haptoglobina <25 mg/dL y 1,25% de reticulocitos [159 reticulocitos/mm<sup>3</sup>]), desapareció el soplo cardíaco y descendió la frecuencia cardíaca a límites normales. A los 8 días el paciente fue dado de alta (con niveles de Hb de 11,6 g/dL y Hto del 34,7%) con el diagnóstico de ACF, con penicilina oral y ácido fólico como tratamiento; se recordó a los padres la necesidad de seguir estrictamente el calendario vacunal (vacuna antineumocócica, antiteningocócica, antihepatitis B, antihaemophilus B...).

## Discusión

La ACF es una enfermedad de gran prevalencia en países del África ecuatorial, donde un 40% de la población son portado-

res (Hb SA) y un 2-3% son enfermos (Hb SS)<sup>1</sup>. En todo el mundo sólo un 5% de la población es portadora. En este caso, ambos progenitores proceden de países del África ecuatorial, y son portadores, con un genotipo Hb SA, mientras que su descendencia se divide en 2 varones sanos, 3 niñas portadoras de la enfermedad (Hb SA) y el niño del caso en cuestión, que presenta la enfermedad (Hb SS).

La morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes con ACF se relaciona con los niveles de Hb F, la precocidad en el diagnóstico y las condiciones sociosanitarias<sup>11</sup>. Así, mientras que en 1973 la vida media de estos pacientes era de 14 años<sup>12</sup>, en 1994 la supervivencia media estimada alcanzó los 42-48 y los 53-58 años en varones y mujeres de Estados Unidos y Jamaica, respectivamente. No obstante, aún en ciertos países, como Nigeria, la supervivencia de la ACF se sitúa en los 5 años de edad para ambos sexos, registrándose la mayor mortalidad entre los 6 y los 12 meses de vida<sup>3-13</sup>.

A pesar de la corta edad, de los elevados niveles de Hb F y de la ausencia de Hb S, la única clínica que observamos al ingreso de nuestro paciente fue una anemia progresiva, que llegó a valores de hasta 6 g/dL, acompañada de datos de hemólisis (bilirrubina, LDH altas y haptoglobina baja) y de signos de varicela activa. La ausencia de esplenomegalia y de otros datos de hiperesplenismo descarta la posibilidad de secuestro esplénico, mientras que las crisis hemolíticas suelen tener un comienzo más tardío, que oscila en torno al cuarto o sexto mes de vida, momento en que la Hb S alcanza valores >30%. Nuestro paciente presentaba unos niveles elevados de Hb F, que le protegían de las graves crisis anemizantes, y ausencia de Hb S, valores muy diferentes de los característicos del periodo de estado de la enfermedad (75-95 y 5-15% de Hb S y Hb F, respectivamente)<sup>14</sup>.

La ausencia de reticulocitos, junto con los datos anteriormente expuestos, nos hace pensar en la posibilidad de una crisis aplásica influenciada por el virus de la varicela-zoster (VZV), ya que la serología del parvovirus B19 fue negativa. No hemos encontrado en la bibliografía revisada ningún caso de crisis aplásica desencadenada por el VZV.

El diagnóstico de esta enfermedad debe ser precoz y, para ello, las unidades neonatales deben disponer también de un cribado para hemoglobinopatías graves, como ya se viene haciendo en ciertas comunidades de nuestro país<sup>2</sup>. Este cribado consiste en la realización de una HPLC. Otro método diagnóstico es la electroforesis de Hb, cuyos resultados serían cifras altas de Hb F en los primeros meses y aparición de Hb S a partir del tercer o cuarto mes de vida<sup>10</sup>.

Los criterios de transfusión en la ACF son el STA, el AIT, el síndrome de disfunción multiorgánica, el secuestro esplénico y la crisis aplásica<sup>15</sup>. Debido a la progresiva e intensa anemia que presentaba el paciente a las 48 horas de su ingreso, decidimos realizar una terapia de transfusión agresiva pese al riesgo de aloinmunización, que se incrementa sobre todo a partir de la decimoquinta transfusión<sup>16</sup>.

Superamos las cifras postransfusionales recomendadas en este tipo de pacientes (Hb de 11 g/dL y Hto del 30%), con el fin de tratar la evolución del descenso brusco de la Hb durante las primeras 48 horas tras el ingreso, a pesar de las complicaciones secundarias a una excesiva viscosidad sanguínea<sup>15</sup>.

Con el fin de aumentar los niveles protectores de Hb F, recientemente se están utilizando fármacos como hidroxiurea, butirato y decitibine<sup>12-17</sup>.

Hasta el momento, el único tratamiento que ha demostrado curar la enfermedad es el trasplante de médula ósea (TMO) de un familiar con antígenos de leucocitos humanos (HLA) idénticos, que debe realizarse antes de los 16 años<sup>11</sup>. Nuestro paciente tiene hermanos sanos que podrían ser candidatos a donantes de médula ósea para un futuro trasplante, a pesar de los riesgos que ello comporta. El objetivo principal de las medidas terapéuticas es alcanzar valores de Hb F >20% y de Hb S <30%<sup>1</sup>.

En resumen, la ACF es una enfermedad poco conocida en la práctica clínica en nuestro país, que está cobrando mayor importancia por la creciente inmigración. Pensamos que las peculiaridades del caso que presentamos, como la posible relación del virus de la varicela en la producción de la crisis hemolítica y/o aplásica junto con la falta de protección de la Hb F, pese a sus elevados valores, podrían ser de utilidad para el conocimiento de esta enfermedad.

En cuanto a la supervivencia tan dispar de los países subdesarrollados en relación con los países de un alto nivel sociosanitario, constatamos que los mejores medios diagnósticos y terapéuticos con que cuentan estos últimos mejoran el pronóstico de esta enfermedad, con lo que la esperanza de vida es mayor<sup>13-18</sup>.

## Bibliografía

- Díaz de Heredia Rubio C. Complicaciones pulmonares de la drepanocitosis. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 12-17.
- Dulín Iñiguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Galarón García P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr*. 2003; 58: 146-155.
- OMS. Anemia falciforme. 59.ª Asamblea Mundial de la Salud, 24 de abril de 2006.
- Nelson C. Compendio de pediatría, 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 512-517.
- Tenorio Romojaro V, Castells Viella L, Parra Cotanda C, Velázquez Cerdá M, Uriz Urzainqui S. Dolor y tumefacción de manos y pies en lactante de nueve meses. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 295-296.
- Smith-Withley K, Huaqing Z, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(2): 422-427.
- Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. *Hematology*. 2004; 1: 35.
- Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995; 86(2): 776-783.

9. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006; 107(6).
10. Rudolph P. *Pediatría de Rudolph*, 21.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2004; 1.656-1.660.
11. Ortega Aramburu JJ. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. *An Pediatr*. 2003; 58(2): 93-94.
12. Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. *Lancet*. 2002; 360: 629-631.
13. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(11).
14. Maier-Redelsperger M, Noguchi CT, De Montalembert M, Rodgers GP, Schechter AN, Gourbil A, et al. Variation in fetal haemoglobin parameters and predicted haemoglobin S polymerisation in sickle cell children in the first two years of life: parisian prospective study on sickle cell disease. *Blood*. 1994; 84(9): 3.182-3.188.
15. Claster S, Vichinsky E. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 2003; 327: 1.151-1.155.
16. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood*. 1990; 76(7): 1.431-1.437.
17. Steinberg MH. Drug treatment for sickle cell disease: the old and the new. *American Society of Hematology. Education Program Book*. 2004; 42-45.
18. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(11): 4.023-4.027.