

Anemia falciforme

E. Cela

Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La anemia falciforme o drepanocitosis es una hemoglobinopatía estructural congénita que ha aumentado su prevalencia en España en la última década. Se caracteriza por una morfología del hematíe como una hoz, producida por la formación de polímeros de hemoglobina S en la célula. Esto ocasiona anemia hemolítica y trombosis. La clínica más frecuente es la siguiente: crisis de dolor óseo por vasooclusión, accidentes cerebrovasculares, infiltrados pulmonares, secuestro esplénico, asplenia funcional y disfunción de varios órganos. El tratamiento se basa en la educación sanitaria para el reconocimiento de los síntomas de alarma, la vacunación frente a gérmenes encapsulados, la profilaxis con penicilina, las transfusiones en situaciones seleccionadas, los estimuladores de la producción de hemoglobina fetal y, en casos graves, el trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano compatible.

Palabras clave

Anemia falciforme, drepanocitosis, cribado neonatal

Abstract

Title: Sickle cell anemia

Sickle cell anemia, or drepanocytosis, is a congenital structural hemoglobinopathy that has become increasingly prevalent in Spain over the past decade. It is characterized by sickle-shaped red blood cells produced as a result of the formation of hemoglobin S polymers in the cell. This leads to the development of hemolytic anemia and thrombosis. The most common clinical signs are episodes of bone pain associated with vessel occlusion, stroke, pulmonary infiltrates, splenic sequestration, functional asplenia and multiple organ dysfunction. Treatment is based on health education focusing on the recognition of the warning signs, vaccination against encapsulated bacteria, penicillin prophylaxis, transfusions in selected situations, stimulators of fetal hemoglobin and, in severe cases, transplantation of hematopoietic progenitors from a compatible sibling.

Keywords

Sickle cell anemia, drepanocytosis, neonatal screening

Caso clínico

Niño de 18 meses de edad, que acude a urgencias por presentar irritabilidad, llanto inconsolable y aparente dolor abdominal. No tiene vómitos ni fiebre, y el tránsito intestinal es normal. No se asocian síntomas catarrales. Los antecedentes personales son irrelevantes: nacido en Madrid en junio de 1996, tras un embarazo controlado y normal, parto eutócico a término a las 39 semanas, con un peso de 3.200 g, cribado de enfermedades metabólicas negativo, lactancia materna durante 6 meses y ausencia de intolerancias alimentarias posteriores. No presenta enfermedades previas de interés, viajes al extranjero, contacto con animales ni ingesta de medicamentos. Entre los antecedentes familiares destaca que los padres son originarios de Guinea Ecuatorial, no consanguíneos; la madre había sido diagnosticada de talasemia en una analítica sistemática, y la abuela paterna había sido transfundida en varias ocasiones.

La exploración física revela que el niño, de raza negra, tiene unas medidas antropométricas normales para la edad, un buen estado general, una adecuada hidratación y perfusión, sin lesiones en la piel, pero con palidez de las mucosas. La exploración neurológica es normal; no presenta disnea; en la auscultación cardíaca se constata un soplo sistólico I/VI multifocal; la

auscultación pulmonar es normal; el abdomen está distendido, y es difícilmente palpable por irritabilidad, con el hígado a 1 cm; se palpa el polo del bazo; hernia umbilical. Las exploraciones otorrinolaringológica y del aparato locomotor son normales.

En las pruebas complementarias se detecta una anemia de 7,1 g/dL, normocítica y normocrómica; bioquímica con LDH de 1.525 U/L, bilirrubina de 2,35 mg/dL, haptoglobina de 5 mg/dL y orina normal. A pesar de los antecedentes maternos, la electroforesis de hemoglobina puso de manifiesto la presencia de una banda con movilidad correspondiente a hemoglobina S (HbS), con Hb fetal (Hbf) y A2 normales, y en los padres el diagnóstico de portadores de rasgo falciforme. El niño fue tratado con analgesia y se inició profilaxis antibiótica con penicilina oral.

Anemia falciforme

La HbS causante de la anemia falciforme (AF), o drepanocitosis, surge por la mutación en el codón 6 del gen de la globina beta en el cromosoma 11, lo que provoca una selección beneficiosa frente a *Plasmodium falciparum* en los sujetos portadores.

Es la hemoglobinopatía más frecuente en Estados Unidos, con una incidencia de 1 por cada 625 recién nacidos. En España la prevalencia ha aumentado en la última década por el incremento de la inmigración, y en algunas comunidades se ha registrado una incidencia de 1 por cada 5.000 neonatos. La transmisión es autosómica dominante incompleta: los homocigotos, con dos genes anormales, no sintetizan HbA y sus hematíes contienen un 90-100% de HbS; los heterocigotos, con un gen anormal, tienen hematíes con un 20-40% de HbS. Esta mutación es más frecuente en África y América Central y del Sur.

El diagnóstico puede efectuarse de forma preimplantacional, *in utero*, en el cribado neonatal de la prueba del talón (se realiza universalmente desde mayo de 2003 en la Comunidad de Madrid) o a edades más tardías cuando aparece la clínica.

Patogenia

La sustitución de un solo aminoácido en posición 6 (valina por glutámico) en la cadena beta tiene las siguientes consecuencias:

- La HbS tiene una carga eléctrica más alta que la HbA y la movilidad eléctrica varía.
- La forma reducida, o desoxigenada, de la HbS es menos soluble que la HbA, y constituyen polímeros con forma de bastón que distorsionan la célula hacia una forma de hoz o falciforme. Ello ocasiona su destrucción prematura, causando anemia hemolítica y, por otro lado, aumenta la viscosidad de la sangre iniciando trombos.
- La HbC es la sustitución de una lisina por glutámico en el mismo codón de la cadena beta que la HbS, que tiende a cristalizar romboidalmente. Su combinación con la HbS (patrón SC en electroforesis) ocasiona una clínica similar, aunque de menor gravedad que la habitual de la enfermedad falciforme.
- La combinación de HbS con rasgo betatalasémico produce una clínica similar a la de la anemia falciforme, con mayor gravedad cuanto menor es la síntesis de HbA.

Resultados de laboratorio

- Anemia moderada o severa, normocítica normocrómica.
- Test con metabisulfito sódico (agente reductor) positivo.
- Reticulocitosis, neutrofilia y aumento de plaquetas.
- Morfología del hematíe con células falciformes, policromasia, hematíes nucleados, células en diana, cuerpos de Howell-Jolly cuando se instaura un hiposplenismo.
- Velocidad de sedimentación globular baja.
- Electroforesis de hemoglobina con patrón SS.

Clínica

Los hallazgos clínicos más comunes son los siguientes:

- Crisis de dolor, o vasooclusivas. Son óseas (con difícil diagnóstico diferencial con la osteomielitis), o la versión en lactantes conocida como dactilitis (en los dedos de manos o pies), y también abdominales (por la obstrucción de los vasos mesentéricos).
- Accidentes cerebrovasculares. Están causados por infartos en las arterias del sistema nervioso central y más raramente

por hemorragias. Es la complicación más temida, resultante de un infarto agudo cerebral, generalmente por estenosis de una arteria intracraneal, sobre todo la carótida interna, la cerebral media y la cerebral anterior. Se origina una lesión crónica del endotelio de los vasos por las células falciformes, con proliferación de fibroblastos y de la musculatura lisa. Se ha calculado una incidencia de un 0,7% al año durante los primeros 20 años de vida, y el mayor riesgo se registra entre el tercer y el décimo año. La asociación con alfatalasemia es protectora. La mortalidad ronda el 20% y las secuelas pueden ser devastadoras. La recurrencia tras una primera crisis puede alcanzar el 70% en los 3 años siguientes. El factor de riesgo más importante es la presencia de flujos aumentados por eco-Doppler transcraneal en las arterias intracraneales, por lo que esta prueba debe realizarse sistemáticamente.

- Síndrome torácico agudo. Con difícil diagnóstico diferencial entre el infarto, la neumonía y el embolismo graso.
- Otro tipo de crisis vasooclusivas originan priapismo, secuestro hepático y hematuria por necrosis papilar.
- Secuestro esplénico. Se caracteriza por la aparición repentina de dolor abdominal y vómitos, esplenomegalia por la acumulación de un gran volumen de sangre en el bazo y anemia grave, incluso con *shock* hipovolémico. Ocurre generalmente en menores de 2 años y puede ser rápidamente mortal.
- Crisis aplásicas o eritroblastopénicas. Casi siempre asociadas a megalocitosis (infección por parvovirus B19).
- Crisis hiperhemolíticas. Son poco frecuentes y suelen asociarse con varios fármacos, infecciones, transfusiones, o ser precipitadas por un déficit de G6PD asociado.
- Crecimiento y desarrollo: aunque el peso al nacer es normal, la curva pondostatural se aplana a partir del segundo año de vida, lo que representa el aumento de las necesidades calóricas de la anemia grave y su compensación vascular. Hacia el final de la adolescencia suele recuperarse la altura de los controles sanos, pero no el peso. Igualmente, se retrasa la plena maduración sexual.
- Hemostasia. Estado de hipercoagulabilidad, con alteración de casi todos los componentes de la hemostasia.
- Disfunción de varios órganos:
 - Sistema cardiovascular. Alteraciones secundarias a la anemia crónica y al aumento del gasto cardiaco compensador. La cardiomegalia es habitual, así como también la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Puede asociarse una disfunción miocárdica si hay hemosiderosis. La hipertensión pulmonar puede ser el resultado de síndromes torácicos repetidos.
 - Aparato respiratorio. Hay un aumento del *shunt* pulmonar con disminución de la PaO₂. La evolución a fibrosis pulmonar debe detectarse precozmente con pruebas de función respiratoria seriadas. El síndrome torácico agudo es la primera causa de mortalidad. Su incidencia en niños es de un 25%, y resulta difícil distinguir la etiología infecciosa de la trombótica. El germen más frecuente es el neumococo, seguido de *Mycoplasma* y *Chlamydia*, y del parvovirus por embolismo graso de la médula ósea.
 - Riñón. Existe un aumento del flujo renal con incremento del filtrado glomerular, hipostenuria (suele ser la primera mani-

festación, con clínica de nicturia), alteración en la acidificación tubular, proteinuria, síndrome nefrótico e incluso insuficiencia renal crónica.

- Bazo. Se constata la presencia de esplenomegalia a partir del sexto mes, que persiste durante la primera década, evolucionando después a una autospplenectomía por fibrosis. El hiposplenismo funcional precede al anatómico, con el consiguiente riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas y a veces gramnegativas. El hiposplenismo se sospecha por la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis sanguíneo, la detección de hematíes con oquedades en el microscopio de fase, y por gammagrafía con isótopo radiactivo coloide sin captación por un bazo agrandado. En el hígado puede haber hepatomegalia, hipertransaminasemia, colelitiasis, hepatitis asociada a transfusiones y crisis intrahepáticas oclusivas.
- Huesos. Los cambios esqueléticos son frecuentes por la expansión de la médula, el adelgazamiento cortical y los infartos óseos, representados estos últimos por dactilitis y necrosis avascular (la más común es la de la cabeza femoral, asintomática en la mitad de los casos, con mayor incidencia si coexiste con alfatallasemia).
- Órganos de los sentidos. Retinopatía no proliferativa, pero también proliferativa que puede requerir fotocoagulación, hifema (sangrado en la cámara anterior), hipoacusia sensorial para altas frecuencias.
- Hipertrofia adenoidea y amigdalal. Compensa a partir de los 18 meses la pérdida de tejido linfoide esplénico, que puede causar, en casos graves, obstrucción e hipoxemia.
- Piel. Úlceras cutáneas en las piernas sobre ambos maléolos, aunque raras en la edad pediátrica.

Tratamiento

- Educación sanitaria, uno de los pilares más importantes para que las familias detecten precozmente la aparición de complicaciones y la necesidad de buscar ayuda médica.
- Prevención de infecciones con vacunas frente al neumococo, *Haemophilus*, meningococo y profilaxis con penicilina. Si aparece fiebre, las pruebas complementarias y la cobertura antibiótica deben prever la posibilidad de que esté causada por sepsis, neumonía, osteomielitis o meningitis.
- Control de las crisis de dolor leves en el domicilio con ingestión de líquidos y analgésicos. Las crisis más graves deben tratarse en el hospital, generalmente con opiáceos.

- Exanguinotransfusión en crisis graves, como accidentes cerebrovasculares, síndrome torácico agudo con mala evolución o crisis de dolor rebeldes. Las transfusiones simples se indican en el secuestro esplénico, las crisis eritroblastopénicas o la insuficiencia cardiaca, entre otros procesos. Debe tenerse presente el riesgo de transmisión de enfermedades, sobrecarga férrica y aloinmunización.
- Transfusiones profilácticas ante el riesgo de accidente cerebrovascular o síndrome torácico agudo de repetición.
- Agentes estimuladores de la producción de HbF, como la hidroxurea, que también puede disminuir la adhesividad de las célula falciformes, indicada principalmente en el síndrome torácico agudo de repetición, las crisis de dolor repetidas, el accidente cerebrovascular con aloinmunización, la retinopatía y las crisis graves de priapismo. Otros agentes, como la 5-azacitidina, la eritropoyetina y los ácidos orgánicos de cadena corta, están en fase de estudio, así como los activadores de membrana que incrementen la solubilidad de la Hb.
- Óxido nítrico. Potente vasodilatador muy útil en el síndrome torácico agudo.
- Colectistomía en la colelitiasis.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico, con indicaciones restringidas a los pacientes con graves complicaciones, como accidentes cerebrovasculares agudos, síndrome torácico agudo de repetición, neuropatía, retinopatía proliferativa bilateral, osteonecrosis múltiple o priapismo crónico. ■

Bibliografía

- Cela E, Dulín E, Guerrero M, Arranz M, Galarón P. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 64: 382-386.
- Deters A, Kulozik AE. Hemolytic anemia. En: Sills RH, Hochberg Z, eds. *Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology*. Basilea: Karger, 2004; 18.
- Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 3.ª ed. San Diego: Academic Press, 2000; 137-200.
- Nathan DG, Oski SH. Hemolytic anemias and disorders of hemoglobin. En: Nathan DG, Oski SH, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. Filadelfia: WB Saunders Co., 1998; 523-886.
- Okpala I. *Practical Management of Haemoglobinopathies*. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.