

ISCM-H ICBP VICTORIA DE GIRON

Anemia de células falciformes.



Autoras: Dra. Dayana López Hernández.

Dra. Yuliet Rosales Vázquez.

Residentes de Genética Clínica, Segundo año.

La Habana, 2021.

RESUMEN

El conocimiento acerca del riesgo de tener un hijo con sickle cell anemia es necesario para que las parejas interesadas puedan informarse y asumir una conducta reproductiva. El diagnóstico prenatal es posible si el riesgo es detectado antes de la concepción o temprano en el embarazo. La anemia falciforme es un grupo de trastornos hereditarios en los que los glóbulos rojos adquieren forma de hoz. Las células mueren antes de tiempo, lo que deja una escasez de glóbulos rojos saludables (anemia falciforme) y puede obstruir la irrigación sanguínea, causando dolor (crisis drepanocítica).

Palabras clave: Anemia de células falciformes, hemoglobinopatía, asesoramiento genético, enfermedad genética, programa, prevención, alto riesgo, riesgo preconcepcional, educación.

INTRODUCCION

Los pacientes con anemia falciforme tienen una hemoglobina anormal que se llama hemoglobina S, que en determinadas circunstancias deforma al glóbulo rojo, lo que origina anemia, dolor en las articulaciones, los huesos y lesiones en algunos órganos. (1)

Las parejas estarán en mejores condiciones de adoptar una conducta reproductiva para esta enfermedad genética, si tiene conocimientos acerca del riesgo para la misma y sus características, tales como: severidad, pronóstico, tratamiento, cura y calidad de vida. La falta de suficientes conocimientos sobre esta enfermedad dificulta la prevención, de ahí que la necesidad de comprensión se hace extensiva a los planificadores de atención sanitaria, médicos, enfermeros, maestros, activistas sociales relacionados con la salud, pacientes y población en general. Existen países que refieren dificultades de información y aceptación del diagnóstico prenatal, tanto por desconocimiento como por creencias y costumbres. También debemos decir que no es una enfermedad universal, África desde tiempos remotos ha sido asolada por una enfermedad terrible denominada malaria o paludismo, que es causa común de muerte en edades temprana de la vida, es originada por un parásito. Los eritrocitos que contienen hemoglobina S son más resistentes a dicho parásito causal y por ello las personas que portan esta mutación sin padecer la sickle cell anemia sobreviven más a la malaria, lo que les permite llegar a la edad fértil. Se cree que esto ha proporcionado una ventaja selectiva a estas personas portadoras del gen anormal y que provoca que se transmita a las generaciones subsiguientes tanto de origen africano como asiático. Por lo tanto es una enfermedad que padecen individuos de la raza negra o que tengan antepasados de esta. Predomina en el África Ecuatorial y fue traída a América por el comercio de esclavos. No hay diferencias entre uno y otro sexo.(2)

DESARROLLO

La sickleemia es una enfermedad hereditaria con patrón de herencia autosómica recesiva y genética, ya que el enfermo hereda la hemoglobina anormal (s) del padre y la madre; definida por la presencia de hemoglobina (Hb) falciforme (HbS) en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado "rasgo falciforme" (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos (o doble heterocigotos) tienen enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles:

- Anemia falciforme (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes
- Enfermedad falciforme-Hemoglobina C (HbSC, 25% de los pacientes)
- Enfermedad falciforme-Talasemia (menos del 1% de los pacientes), con 2 subtipos:

- HbS β +talasemia
- HbS β 0talasemia
- Enfermedad falciforme
- Otras hemoglobinopatías (HbSDPunjab, HbSOArab u otras)(3)

La sustitución de un único nucleótido en el codón 6 del gen de la globina β resulta en el cambio del glutámico original por valina. Generalmente, los enfermos con HbSS y S β 0-talasemia presentan más afectación que el resto de los fenotipos. Sin embargo, la variabilidad en la expresión clínica es muy marcada y difícilmente predecible. La enfermedad falciforme SC puede tener las mismas complicaciones pero generalmente es más leve y más tardía en sus manifestaciones.

Las manifestaciones de esta enfermedad se producen debido a las alteraciones estructurales de la hemoglobina que conlleva a fragilidad y la inflexibilidad de los glóbulos rojos drepanocíticos cuando son expuestos a deshidratación, infección o suministro deficiente de oxígeno, que causan oclusión vascular y aumento de la viscosidad sanguínea. Los síntomas de esta enfermedad son más severos durante períodos llamados "crisis drepanocíticas" y aunque este es un padecimiento que está presente al nacer, por su carácter hereditario, los síntomas no suelen manifestarse hasta después de los 4-6 meses de edad y se caracterizan por la aparición de crisis vasclusivas (CVO), dolorosas y recurrentes con predisposición a infecciones severas. En el niño pequeño es frecuente la crisis de secuestro esplénico, que puede conducir a la muerte si no se trata rápidamente.

En relación con la clínica de las anemias hemolíticas, es común la palidez por la anemia, la ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta secundaria a la hemolisis temprana y la esplenomegalia. La ictericia no es un hallazgo constante en la hemolisis, así como la esplenomegalia, la cual estará presente en relación con el tipo de hemolisis. La asplenia funcional, la cual predispone a la infección, y es una causa importante de muerte en la edad pediátrica, la aplasia eritroide y las complicaciones órgano - específicas, que disminuyen la calidad de vida y predisponen a mayor mortalidad. (4)

APLASIA PURA TRANSITORIA ERITROIDE: Es el freno en la producción de glóbulos rojos a nivel medular, asociado a infección generalmente por parvovirus B19 y se presenta a cualquier edad. Se caracteriza por disminución brusca de la Hb, usualmente inferior a 5 gr, y puede descender hasta 1 gramo, con reticulocitopenia. El recuento de leucocitos y plaquetas son normales. Esta puede persistir por 10 a 14 días; su manejo es la observación, el ácido fólico para prevenir la megaloblastosis y la transfusión, si se requiere.

SECUESTRO ESPLÉNICO: Se presenta entre los 6 y 24 meses de edad, usualmente puede ser fatal. Se caracteriza por esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el bazo, lo cual produce dolor abdominal, náuseas y vómitos. El nivel de Hb puede caer bruscamente, seguido por shock hipovolémico y muerte. En el hemograma hay anemia, y puede haber trombocitopenia asociada. Se sospecha cuando aumenta la necesidad de transfusión en forma repetida cada 30 a 45 días, debido a que estos pacientes requieren en promedio de 2 a 3 transfusiones al año. La esplenectomía es el tratamiento de elección si el episodio es mayor, asociado a falla multisistémica o más de dos episodios menores. (5)

CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS :A pesar de ser una anemia hemolítica, estas crisis han sido descritas asociándolas a infecciones y ciertos medicamentos, o durante una crisis vaso-oclusiva severa, los cuales aumentan la destrucción del glóbulo rojo, con una marcada disminución de la hemoglobina, reticulocitosis y exacerbación de la ictericia.

CRISIS VASO - OCLUSIVAS: Son las que generan las principales manifestaciones y complicaciones de esta patología. Entre las crisis óseas encontramos la dactilitis, que es la primera manifestación en el lactante y se caracteriza por edema del dorso de manos y pies, dolor, fiebre, derrame articular, leucocitosis con neutrofilia, disminución del movimiento secundaria al compromiso de las falanges, llanto e irritabilidad. Es más común en las estaciones frías y asociada a infecciones. Con el tiempo el tejido medular rojo es reemplazado por tejido fibroso, el cual presenta menos demanda de oxígeno y puede perdurar en situaciones de anaerobiosis. Por la injuria continua aparecen los dedos marfanoides o bradidactilia, además de las epífisis en cono y metáfisis con cavidades. Las crisis de dolor óseo, características de esta patología, son las más frecuentes, representadas por la isquemia de la médula ósea. Afecta usualmente a huesos largos y también planos. Si hay fiebre, se deben cultivos para descartar infección por *Staphylococcus Aureus* y *Salmonella*. Cuando los dolores óseos mejoran y de manera residual persiste dolor óseo único con o sin signos inflamatorios, podemos estar ante la presencia de una infección o un infarto óseo.

El tratamiento fundamental es la hidratación, evitando la sobrecarga de volumen, cuya tasa hídrica dependerá del nivel de hemoglobina. Los dolores leves son tratados con líquidos orales, acetaminofén e ibuprofeno.

Si el dolor es moderado a severo, es prioritaria la hospitalización para evitar mayor isquemia tisular a órganos blancos, y su manejo incluye líquidos parenterales, analgésicos por horario. No se debe suministrar analgésicos con dosis respuesta si no se logra el control del dolor. Si es refractaria a este manejo, se debe considerar la transfusión de hematíes.

La necrosis avascular es más frecuente en la cabeza femoral y en la segunda década de la vida, aunque puede encontrarse en muñeca, y es menos común en los huesos tubulares largos. Hay reportes de osteonecrosis en el talus y calcáneo. Es común en los SS, hemoglobinopatías S-alfa talasemia y en la SC.

El diagnóstico temprano se hace con la resonancia magnética, detectando los cambios óseos incipientes en pacientes asintomáticos o con poca clínica. El manejo general inicialmente incluye ortopedia y reposo de la articulación para limitar el movimiento, antiinflamatorios no esteroideos y por último descompresión y prótesis.(6)

SÍNDROME DE TÓRAX AGUDO (STA): Tiene su mayor incidencia en la adolescencia y con la infección son causas frecuentes de muerte y hospitalización. Debe sospecharse ante dolor torácico, asociado a tos, disnea, fiebre, y es indistinguible de una neumonía. Su etiología más frecuente en niños son las infecciones por *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumoniae*, seguida por *Neumococo*, *Parvovirus B 19* y otros virus. Otras causas son la embolización grasa secundaria a necrosis de la médula ósea posterior a una crisis vaso-oclusiva, por oclusión vascular pulmonar (trombosis *in situ*) y por hipoventilación con hipoxemia y vaso-oclusión subsiguiente como en el infarto costal o en la anestesia general. Su tratamiento incluye hidratación, analgesia, antibioticoterapia de amplio espectro (cefalosporinas y macrólidos), oxigenoterapia, que puede requerir ventilación mecánica, broncodilatadores, dexametasona y transfusión o exanguinotransfusión(7).

DOLOR ABDOMINAL :El dolor abdominal es una manifestación común que puede semejar un abdomen agudo quirúrgico. Puede producirse por obstrucción de vasos mesentéricos o por infarto hepático, esplénico o de nódulos linfáticos. Otras causas son la necrosis papilar renal, infarto vertebral y costal. Una causa importante es la coledoclitiasis, que se puede presentar en edades tempranas. El dolor abdominal con fiebre, ictericia obstructiva y aumento de enzimas hepáticas lleva diagnosticar de colestasis intrahepática. (8)

PRIAPISMO: Del griego *Priapus*, que era el dios de la fertilidad y la suerte. Es una erección mantenida y dolorosa. Se produce por obstrucción del flujo de salida venosa e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. La consulta a urgencias se estima en un 30 %, aunque podría ser superior, sin embargo, en muchos casos no consultan por prejuicio social. La erección fisiológica es usual en la madrugada por la deshidratación y la acidosis, con aumento de la polimerización y rigidez del eritrocito. Como factores predisponentes se encuentran la masturbación, infección y trauma local. Pueden ser episodios cortos, múltiples e intermitentes durante 3 horas, generalmente nocturnos, que aparecen como premonitores de episodios largos,

Su tratamiento es la hidratación oral, analgésicos, micciones frecuentes, ejercicios, baños con agua caliente y el apoyo de urología.

Los episodios prolongados mayores de 3 horas pueden ser concomitantes a manifestaciones neurológicas y cuando persisten más de 4 horas pueden generar injuria irreversible y disfunción sexual. Su tratamiento es intrahospitalario con líquidos endovenosos, analgesia, aspiración del cuerpo cavernoso, seguido de irrigación con adrenalina (1:1.000.000), o incluso una infusión con fenilefrina y un agente alfa adrenérgico. Considerar la exanguinotransfusión si persiste, la cual se ha asociado a eventos neurológicos. Si continúa se debe realizar derivación cavernosa - esponjosa o cavernosa - safena. Se han descrito fármacos que eviten la recurrencia temprana, como la pseudoefedrina, hidroxiurea, inyecciones de leuprolide, además de un protocolo de transfusiones por 6 a 12 meses. (9)

ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR (ECV): Aunque frecuente, no tiene una alta mortalidad, pero sus secuelas generan deterioro de la calidad de vida. Se produce por el daño de la célula falciforme a la íntima vascular, lo cual genera proliferación de fibroblastos y musculo liso, lo cual se produce estrechez del lumen de las arterias cerebrales, y esto, un aumento de la velocidad de flujo, dejando zonas isquémicas con posterior revascularización. Esta angiogénesis posterior se denomina enfermedad de *moyamoya*, la cual se confirma con la angioresonancia de cerebro. Los vasos más comprometidos son la arteria carótida interna y la cerebral media izquierdas. Pueden haber episodios asintomáticos o infartos silenciosos en 20 a 30 %, que se diagnostican por resonancia magnética de cerebro, porque son microvasculares, y el doppler transcraneal (DTC) no es útil, debido a que este último detecta en mayor proporción las macrovasculopatías.

Los síntomas incluyen cefalea, convulsiones, hemiparesia, alteración en la marcha, habla, del estado mental y cognitivo. Puede haber recuperación motora, pero el déficit neurocognitivo habitualmente persiste.

Su tratamiento es la exanguinotransfusión automatizada (eritrocitoaféresis) o manual (flebotomías) para reducir la Hb S un 30 % o menos y elevar la Hb a 10 gr/dl. Si no es posible lo anterior, realizar la transfusión de eritrocitos para alcanzar el mismo nivel de Hb. Por tener recurrencia elevada, el paciente debe ingresar a transfusiones crónicas de manera indefinida y debe acompañarse de rehabilitación. Otras alternativas son la estimulación de la Hb fetal, trasplante de precursores hematopoyéticos y revascularización. Para evaluar el riesgo y prevenir la enfermedad cerebrovascular isquémica se utiliza el Doppler Transcraneal, el cual mide la velocidad del flujo en las arterias cerebrales grandes y debe realizarse periódicamente entre los 2 y 16 años. Su valor normal es de 170 cm/seg o menor. Velocidades inferiores a 70 cm/seg indican estenosis severa y riesgo aumentado de ECV.

Se detecta a través de las pruebas prenatales que habitualmente se realizan durante el embarazo.

Para el diagnóstico también es de utilidad la prueba de ciclaje con metabisulfito de sodio mediante la cual se evidencia la presencia de glóbulos rojos en forma de media luna (drepanocitos). La prueba confirmatoria es la electroforesis o separación cromatográfica de Hb en pH alcalino 11-13. También están disponibles actualmente la cromatografía líquida de alta resolución y el análisis del ADN.(10)

TRATAMIENTO Y SOLUCIONES

Aun no hay un tratamiento curativo.

Existen potenciales tratamientos basados en la fisiopatología, pero la evidencia es escasa:

- Transfusión: debe meditar su uso para limitar el aumento de Hb y la hiperviscosidad.
- La HbF impide tanto la cristalización de la HbC como la polimerización de la HbS, por lo que el aumento de HbF es una posible diana terapéutica.
- Flebotomía: reduce la viscosidad sanguínea y produce ferropenia. La herencia de delecciones α talasemia disminuye también la polimerización de HbS, y modula la gravedad de la enfermedad SC. La ferropenia imita el rasgo alfa talasemia disminuyendo la producción de alfa globina, lo que justificaría la flebotomía en HbSC, pero en niños la restricción de hierro limita esta intervención por el riesgo ya de por sí alto que tienen basalmente de lesión neurocognitiva.(11)

El tratamiento recomendado es:

- Profilaxis con **Penicilina** hasta los 5 años de vida.
- Inmunizaciones con vacunas multivalentes igual que en SS.
- Profilaxis de osteopenia con **vitamina D**.
- Valorar **esplenectomía** si secuestro esplénico recurrente.
- Transfusión preoperatoria en algunas circunstancias, aunque con baja evidencia: dolor refractario, síndrome torácico, otras complicaciones y cirugías en las que se prevea acidosis, deshidratación e hipoxia tisular, como en cirugía cardiaca. Puede reducirse incluso la suma de HbS y HbC a menos del 30%-50% (según el riesgo del procedimiento quirúrgico) con exanguinotransfusión manual o por aferesis, que favorecería evitar el aumento de Hb derivado de una transfusión simple.
- Hidroxiurea para mejorar algunas complicaciones como la hipostenuria, recurrencia de síndrome torácico u otras, aunque con baja evidencia. Se recomienda a dosis bajas de 20 mg/Kg/día, aunque está pendiente de resultados un ensayo a máxima dosis tolerada en niños. Su uso en adultos es frecuente, sobre todo en pacientes con hematocritos bajos. Existe una recomendación en adultos para iniciar hidroxiurea si Htc<35%, y flebotomía si Htc>35%, añadiendo a esta última hidroxiurea si HbF basal es mayor del 2%.
- Flebotomía terapéutica es discutida para reducir trombosis, y desaconsejada en niños en desarrollo. En adultos se usa para disminuir el hematocrito por debajo de 35%.
- Tratamiento de las complicaciones agudas igual que en SS.
- Información temprana sobre consejo genético y opciones de anticoncepción, valorando el riesgo aumentado de trombosis que tienen.(12)

En Cuba existe desde 1983 un programa de diagnóstico prenatal; se realiza electroforesis de hemoglobina a la embarazada y si es AS se practica este examen a su pareja. De ser este también AS, se hace el estudio del ADN en células del líquido amniótico y de esta manera es posible prevenir el nacimiento de un niño enfermo.

Estos pacientes deben evitar el ejercicio físico, el frío y el calor excesivos y la deshidratación por cualquier causa, pero pueden llevar una vida socialmente útil. Para el seguimiento del paciente se recomienda estudios en forma periódica.

CONCLUSIONES:

La aceptación de la enfermedad no es igual para todas las familias, y es un hecho a tener en cuenta. Es importante insistir en las mejoras en el manejo de la enfermedad en el momento actual y animar a continuar un seguimiento cercano como garante de la mejor evolución. Hay que insistir en el tratamiento y el seguimiento en los periodos libres de síntomas, controlar el cumplimiento de la medicación e insistir en las revisiones de la importancia de la misma para evitar la incidencia y gravedad de los problemas agudos.

Se insiste como objetivo principal en la prevención, mediante la asesoría genética a las parejas de riesgo, la inclusión inmediata en estas acciones del recién nacido enfermo, y la vigilancia por todas las especialidades médicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Queiro Verdes T. Cribado neonatal de la anemia falciforme. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.
2. Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* [Internet]. 2018. Nov; 183(4):648–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.15600>
3. Cela E, Bellon JM, de la Cruz M, Belendez C, Berruero R, Ruiz A, et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017 Jul; 64(7):e26322. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.2632>
4. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev* [Internet]. 2011; 25(5):205–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.04.001>
5. Kohne E. Hemoglobinopathies. *Dtsch Arzteblatt Int | Dtsch Arztebl.* 2011; 108(108(31– 32)):532–40.
6. Hoppe, Carolyn; Mentzer, William C; Tirnauer JS. Methods for hemoglobin analysis and hemoglobinopathy testing - UpToDate [Internet]. 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methods-for-hemoglobin-analysis-and-hemoglobinopathy-testing? Search=methods for hemoglobin analysis and hemoglobinopathy testing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
7. Hartevelde CL. State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. Vol. 36, *International Journal of Laboratory Hematology*. 2014. p. 1–12.
8. Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, Chan V, Fucharoen S, Giordano PC, et al. ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin A2. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34(1):1–13.
9. Recommendations for Selected Methods for Quantitative Estimation of HbA2 and for HbA2 Reference Preparation INTERNATIONAL COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY. *British Journal Haematol.* 1978; 38:573–8.
10. Tubman VN, Field JJ. Sickle solubility test to screen for sickle cell trait: What's the harm? *Hematology.* 2015; 2015(1):433–5.
11. Association of Public Health Laboratories. Centers for Disease Control and Prevention. Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up. [Internet]. 2015. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf.
12. Alapan Y, Fraiwan A, Kucukal E, Hasan MN, Ung R, Kim M, et al. Emerging point-of-care technologies for sickle cell disease screening and monitoring. *Expert Rev Med Devices.* 2016; 13(12):1073–93.