

Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente

Sickle cell disease: a diagnosis to keep in mind

**Pamela Zúñiga C.^{a,b}, Cindy Martínez G.^c, Lina M. González R.^d, Diana S Rendón C.^e,
Nicolás Rojas R.^a, Francisco Barriga C.^a, María Angélica Wietstruck P.^a**

^aHematología y Oncología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^bHematología, División de Medicina Interna. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^cResidente de Pediatría, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^dResidente de Pediatría, Universidad ICESI, Cali, Colombia

^eServicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

Recibido el 4 de diciembre de 2017; aceptado el 26 de marzo de 2018

Resumen

La enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno genético autosómico recesivo. Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en todo el mundo y se produce por alteración en los genes de la cadena de globina. En Chile, no hay datos sobre la prevalencia de la ECF ya que es considerada una condición muy rara. La incidencia de esta enfermedad ha venido aumentando debido a la migración de personas de áreas con mayor prevalencia de ECF. Por esta razón resulta importante conocer y considerar este diagnóstico en un grupo seleccionado de pacientes con anemia, para prevenir y tratar las diferentes complicaciones de la enfermedad. En este artículo se revisan los nuevos aportes en el conocimiento de la fisiopatología, con especial énfasis en aquellas publicaciones de consenso y guías relacionadas al diagnóstico y manejo de esta entidad.

Abstract

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive genetic disorder. It is the most frequent structural hemoglobinopathy worldwide, and it is produced by an alteration in the globin chain genes. In Chile, there is no data on the prevalence of SCD since it is considered a very rare condition. The incidence of this disease has been increasing due to migration of people from areas with greater presence of SCD. It is important to know and consider this diagnosis in a selected group of patients with anemia, in order to prevent and treat the different complications of this disease. This article reviews the most recent information that shows new concepts in the knowledge of the physiopathology, and especially publications of guidelines and consensus in relation to the diagnosis and management of this condition.

Palabras clave:

Anemia;
Célula Falciforme;
Hemoglobinopatías;
Hemoglobina

Keywords:

Anemia;
Sickle Cell;
Hemoglobinopathies;
Hemoglobin

Introducción

La enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis es una patología genética autosómica recesiva de alta prevalencia en algunas regiones de África, Asia y América. Fue descubierta en el año 1910 por Herrick, quien acuñó el término de falciformes debido a la forma de hoz que adoptan los eritrocitos. En 1945 Pauling sugirió que esta enfermedad se debía a una anomalía de la molécula de hemoglobina, a la que llamó Hemoglobina S¹.

En América la ECF afecta a 1/365 nacidos afroamericanos y 1/16.300 hispanoamericanos. En Chile no hay datos de prevalencia de la ECF y ésta se considera una enfermedad muy rara, posiblemente porque hasta ahora la población afroamericana era muy poca. Teniendo en cuenta que en los últimos años ha habido un importante aumento de inmigrantes de zonas con mayor presencia de ECF como Haití, República Dominicana, Colombia y Venezuela, la incidencia de esta enfermedad aumentará en los próximos años en nuestro país². Por esta razón resulta importante conocer y considerar este diagnóstico, para prevenir y tratar las diferentes complicaciones de la enfermedad.

Fisiopatología

En el adulto normal existen tres tipos de hemoglobina identificables en electroforesis. La hemoglobina A (Hb A) o adulta que es $\alpha_2\beta_2$ corresponde al 95 a 98%, la hemoglobina A2 formada por $\alpha_2\delta_2$ que corresponde al 2 al 3%, y la hemoglobina F o fetal formada por $\alpha_2\gamma_2$ que está presente a nacer y va disminuyendo progresivamente hasta los seis meses de vida, correspondiendo aproximadamente al 1% de la Hb del adulto⁴. La Enfermedad de Células Falciformes (ECF) se produce por alteración estructural en las cadenas β , resultando la denominada Hemoglobina S (HbS)¹; la mutación más común es en el codón 6 de la β -globina se cambia un ácido glutámico por valina (cromosoma 11). Los pacientes homocigotos para esta mutación se representan como HbSS y corresponden al 60-65% de los pacientes sintomáticos⁴.

Los pacientes con hemoglobina S pueden ser:

- Heterocigoto para Hemoglobina S (Hb AS), portan la enfermedad, pero no tienen manifestaciones clínicas.
- Heterocigoto para Hemoglobina S y C (HbSC, HbS- β) u otras variantes de β hemoglobina. Causan sintomatología intermedia.
- Homocigoto para la Hemoglobina S (Hb SS) que corresponde a la ECF con las manifestaciones más severas.

Durante el paso de los glóbulos rojos en la microcirculación se produce la desoxigenación de la Hb. La

hemoglobina S se polimeriza en ausencia de oxígeno, esto aumenta la permeabilidad de la membrana a los cationes, lo que determina que varios sistemas de transporte se activen, causando salida de agua y deshidratación del glóbulo rojo. Los glóbulos rojos con hemoglobina polimerizada son rígidos, cambian su forma (forma de hoz o media luna), lo cual determina hemólisis, oclusión de la microcirculación e infartos que se manifiestan como crisis veno-oclusivas⁵.

Los síntomas derivados de ECF son más evidentes en la medida que disminuye la hemoglobina fetal, a partir de los seis meses de edad. Se puede considerar que la vasooclusión y la hemólisis son los dos síndromes que explican las manifestaciones clínicas de esta patología^{1,5}.

Las crisis vasooclusivas son causadas por el atrapamiento de eritrocitos y leucocitos en la microcirculación, produciendo obstrucción vascular e isquemia tisular. A pesar de que este proceso requiere de la polimerización de la HbS, el evento que gatilla la obstrucción vascular es de tipo inflamatorio y resulta de una interacción entre el eritrocito y el endotelio vascular, ocasionando episodios de obstrucción e isquemia que van seguidos de restitución del flujo vascular, lo que causa daño tisular mediado por la reperusión. Además, se desencadena un stress oxidativo que conlleva a la sobreexpresión de moléculas de adhesión con aumento de la síntesis de citokinas inflamatorias y leucocitosis^{2,3}.

La hemólisis también es producida por la polimerización de la HbS. Cuando la hemólisis es intensa puede desencadenar colelitiasis, úlceras en las piernas, priapismo e hipertensión pulmonar. La liberación de hemoglobina libre en el plasma producto de la hemólisis intravascular genera radicales superóxido e hidroxilo, los cuales son potentes inhibidores de óxido nítrico (NO). Este compuesto se produce en condiciones normales en el endotelio y regula el tono vasodilatador basal, inhibe las plaquetas, la activación hemostática y la expresión de moléculas de adhesión dependientes del factor nuclear $\kappa\beta$ (FNk β). La liberación de Hb al plasma además produce disfunción endotelial y resistencia al óxido nítrico. La hemólisis también causa liberación de la arginasa 1 del eritrocito, que metaboliza la arginina en ornitina, causando depleción del sustrato requerido para la síntesis del óxido nítrico. Todo esto contribuye a mantener el estado de hipercoagulabilidad, con aumento de la activación plaquetaria y de factores procoagulantes en la sangre^{2,3}.

Manifestaciones clínicas

La **anemia** es la manifestación primaria de la ECF. Los niveles de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos pueden ser normales intercrisis. Los drepanocitos

no siempre son evidentes, ya que aparecen en presencia de hipoxemia. La anemia se puede agravar por secuestro esplénico o hepático y por aplasia medular secundaria a infección por Parvovirus B19. Las crisis hemolíticas producen ictericia y determinan propensión a colelitiasis precoz. Es posible encontrar leucocitosis y trombocitosis reactiva. En caso de **asplenia funcional** encontramos corpúsculos de Howell Jolly⁴.

El **dolor óseo**, causado por oclusión microvascular con isquemia tisular, es uno de los síntomas más frecuentes. En lactantes es característica la “dactilitis”, que se refiere a edema doloroso en manos y pies. La intensidad del dolor requiere generalmente hospitalización para analgesia endovenosa con uso de opioides y pueden determinar un deterioro importante de la calidad de vida^{6,7}. Puede producir secuelas de infartos óseos (figura 1).

El síndrome **torácico agudo** es la segunda causa de hospitalización y la primera causa de muerte en pacientes con ECF. Se presenta especialmente en niños entre 2 a 5 años, sus síntomas son dificultad respiratoria, dolor torácico asociado a hipoxia y fiebre. Sólo en 50% de los casos se logra aislar algún agente infeccioso⁸.

El **accidente cerebrovascular** en pacientes con anemia de células falciformes en el 90% de los casos son accidentes isquémicos, el 10% corresponden a hemorragia intracraneal. La mayor incidencia se presenta entre los 2 y 9 años de edad y de un 11% en menores de 20 años⁶. La causa es la combinación de eritrocitos falciformes en la microvasculatura e hiperplasia de la íntima, secundaria a las propiedades procoagulantes de los eritrocitos. Su evolución suele ser recurrente hasta producir déficit neurológico, con especial compromiso de las funciones neurocognitivas de los sistemas frontales⁶.

Las crisis vasoclusivas del bazo pueden manifestarse inicialmente como esplenomegalia y finalmente llevan a **asplenia funcional**. Esto determina un aumento

del riesgo de infecciones por organismos capsulados, principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*⁹.

Otro cuadro clínico característico es el **secuestro esplénico agudo** que se define como esplenomegalia en asociación con descenso de nivel de hemoglobina en al menos 20% del valor basal. El 75% de los casos ocurre en menores de 2 años, con una mortalidad de aproximadamente el 3%; con una recurrencia del 50-75%⁹.

Priapismo: definido como erección prolongada ($\pm$ 4 h) y dolorosa del pene. Puede ocurrir en niños desde los 3 años de edad y en general el 30% de los pacientes con ECF han presentado un episodio antes de los 15 años.

Otros problemas de la ECF incluyen la osteomielitis, necrosis avascular de cadera, retinopatía, necrosis papilar e insuficiencia renal⁸.

Diagnóstico

La sospecha clínica es fundamental para poder hacer el diagnóstico, ya que el hemograma no siempre es característico. Se puede observar anemia normocítica normocrómica, con o sin reticulocitosis. En el frotis pueden no ser evidentes los glóbulos rojos en forma de hoz y para verlos será necesario someterlos a hipoxia en el “Test de Sickling”, que consiste en exponer las células sanguíneas a un reductor de oxígeno (metabisulfito de sodio) para desoxigenar hemoglobina e inducir la formación de células falciformes. La prueba es positiva si se observan drepanocitos al microscopio después de 24 h¹⁰.

El diagnóstico de certeza se basa en el análisis de la hemoglobina por electroforesis en pH alcalino o cromatografía. También se han implementado técnicas de espectrometría de masa y análisis de ADN¹¹ (figura 2).

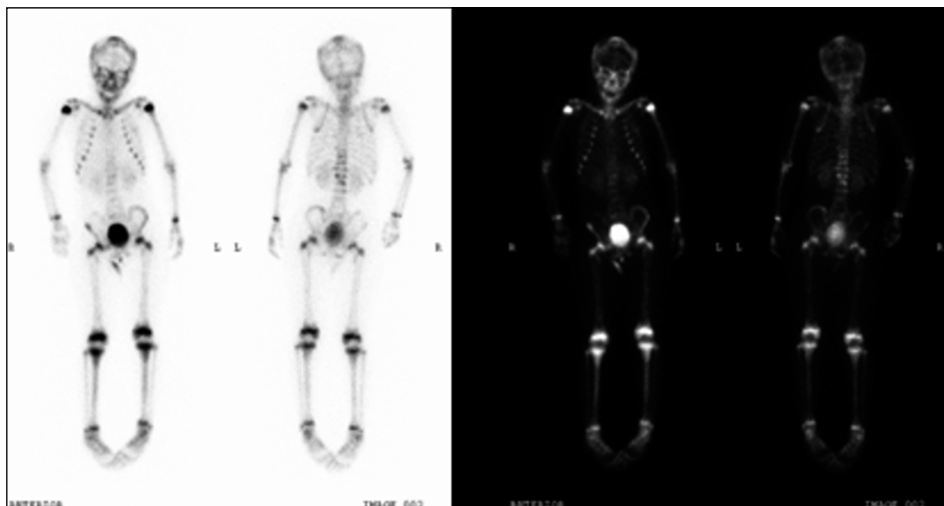


Figura 1. Cintigrama óseo que muestra múltiples focos de necrosis recientes y antiguos en vértebras, huesos ilíacos y huesos largos.

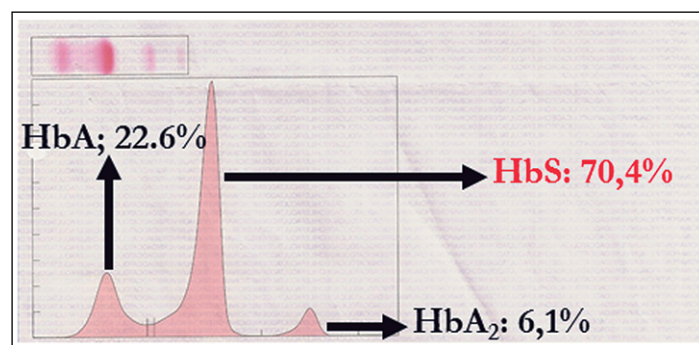


Figura 2. Electroforesis de Hb que muestra la banda de HbS presente, con franca disminución de HbA.

En Chile la electroforesis de hemoglobina es el gold estándar. En países de alta prevalencia se han implementado programas de tamizaje neonatal, para detectar tempranamente la ECF e iniciar tratamiento preventivo precoz.

Tratamiento

La detección precoz es fundamental para manejar en forma adecuada e idealmente prevenir las complicaciones. Es fundamental la **educación** a familiares para reconocer tempranamente las complicaciones y explicar los desencadenantes de crisis, de esta forma reducir la morbilidad, especialmente respecto al uso de **profilaxis antibiótica** con Penicilina (al menos hasta los 5 años). En Chile la recomendación es el uso de amoxicilina 20 mg/kg/día por un mínimo de 3 años o hasta los 18 años.

La mortalidad por ECF en afroamericanos menores de 4 años disminuyó en un 42%, entre 1999-2002, debido a la introducción de la vacuna antineumocócica³. Es fundamental el uso de vacunas antineumococo, meningococo, *H. Influenzae* y hepatitis B según las recomendaciones de ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*).

Evaluar compromiso de órganos: función pulmonar, hepática y renal, *doppler* transcraneal y evaluación del desarrollo cognitivo. En caso de transfusiones repetidas, medición de ferritina para planificar la quelación de hierro¹².

Hidroxiurea o hidroxycarbamida

La hidroxiurea ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la ECF. El mecanismo de acción se basa en aumentar la cantidad de hemoglobina fetal que inhibe la polimerización de HbS. También se ha postulado que puede actuar a través de mielosupresión, por disminución de los neutrófilos circulantes, células que juegan un importante papel en la patogénesis de algunas complicaciones de la ECF derivadas de la disfunción

endotelial y la inflamación crónica. Está indicada en lactantes mayores de 9 meses, niños y adolescentes para reducir complicaciones relacionadas con la ECF⁶.

Glutamina

Recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de la ECF en mayores de 5 años¹³.

Transfusión

El manejo con transfusiones se empezó a usar desde antes de entender la fisiopatología de la enfermedad de células falciformes. El principio de esta terapia es recibir eritrocitos del donante que contienen concentración normal de HbA. En todos los casos se busca disminuir la HbS a menos de 30% del total de la hemoglobina. La decisión de transfundir se debe realizar haciendo un balance entre los riesgos y los beneficios¹⁴.

Las transfusiones a largo plazo también buscan suprimir la producción medular de glóbulos rojos, en pacientes con síndrome pulmonar agudo recidivante, que no responden a hidroxiurea, para prevenir el accidente vascular cerebral o cuando hay daño orgánico progresivo¹³.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El único tratamiento curativo disponible es el trasplante de precursores hematopoyéticos. La indicación de trasplante es: pacientes con afectación del SNC, episodios recurrentes de síndrome torácico agudo, crisis de dolor severo con afectación de la calidad de vida, anemia severa y/o requerimiento transfusional importante con sobrecarga de Fe¹⁵.

Conclusión

La ECF es una enfermedad sistémica históricamente de baja prevalencia en Chile sin embargo con los procesos migratorios posiblemente veremos un aumento de casos. Es importancia conocerla y manejarla dado que la sospecha diagnóstica es fundamental para iniciar manejo precoz, detectar y tratar sus complicaciones.

Responsabilidades Éticas

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Financiamiento

Esta publicación no recibió ninguna subvención específica.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *CHEST Journal*. 2016;149(4):1082-93.
2. Odievre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res*. 2011;134:532-7.
3. Adekile AD. What's new in the Pathophysiology of Sickle Cell Disease? *Med Prin Prac* 2013;22:311-2.
4. Lanzkowsky P. "Hemoglobinopathies". *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, ed 5 (2011):200-46.
5. Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle-cell disease". *The Lancet* 376.9757 (2010):2018-31.
6. Yawn Barbara P, et al. "Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members". *Jama* 312.10 (2014):1033-48.
7. Simon, Erica, Brit Long, Alex Koyfman. "Emergency medicine management of sickle cell disease complications: an evidence-based update". *The Journal of Emergency Medicine* 51.4 (2016):370-81.
8. Meier E, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: past successes and future challenges. *Pediatric research* 2016.
9. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. *British journal of hematology* 2014;166:165-76.
10. de Hematología, Sociedad Española and Oncología Pediátricas. "Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica". Madrid: SEHOP (2010).
11. Ware Russell E, et al. "Sickle cell disease". *The Lancet* (2017).
12. Henney M, Ware R. Sickle cell disease. Chapter 20. En Nathan and Oski *Pediatric Hematology and Oncology*.
13. Wilmore DW. Food and Drug Administration Approval of Glutamine for Sickle Cell Disease: Success and Precautions in Glutamine Research. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):912-7.
14. Josephson C, Su L, Hillyer K, Hillyer C. Transfusion in the Patient With Sickle Cell Disease: A Critical Review of the Literature and Transfusion Guidelines. *Transfusion Med Rev* 2007;21:118-33.
15. Matthew M. Hsieh, Courtney D. Fitzhugh and John F. Tisdale Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood* 2011;118, 5:1197-207.