

Revisión de los síndromes drepanocíticos: A propósito de tres nuevas observaciones

Síndrome drepanozitico en berraztertzea: 3 behaketa berriri buruz

A. Urberuaga¹, A. Navajas¹, A. Ariz²,
I. Astigarraga¹, A. Fernández-Teijeiro¹

¹Departamentos de Pediatría y ²Hematología. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Bizkaia.

Correspondencia: A. Urberuaga Pascual, Unidad de Oncología, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Bizkaia.

RESUMEN

Debido al incremento de anemias constitucionales, no habituales en nuestro medio, por los fenómenos migratorios, se han observado tres anemias constitucionales. De esta forma, nos ha parecido útil hacer un repaso de los casos de anemia drepanocítica en niños, atendidos en el Hospital de Cruces.

Los autores revisan los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, así como el modo de aparición, el diagnóstico y las nuevas tendencias en el tratamiento.

be ser alertado para el despistaje de enfermedades de escasa prevalencia en nuestro medio, dentro de las cuales incluimos las tres anemias constitucionales. De esta forma, nos ha parecido útil hacer un repaso de los síndromes o enfermedades drepanocíticas a propósito de los pacientes seguidos por nuestra parte, centrándonos en la fisiopatología de la enfermedad, base del tratamiento, tanto agudo, como crónico.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad drepanocítica; Niños.

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

LABURPENA

Nahiz eta anemia konstituzionalak arruntak ez ziren gure helburuan, gaur egun lekualdaketa gaitik gehitzen ari dira. Honela eta, hiru drepanozitika anemiaren kasu umeengan ikusi ditugu.

Idazleek gaixotasunaren kausak ezezik, agertzen den modua, diagnostikoa eta tratamendu berri bideak ere ikasten dituzte umeentzako.

HITZ KLABEAK

Drepanozitika gaixotasuna; Umeak.

INTRODUCCIÓN

Durante este último año hemos atendido en nuestra consulta tres pacientes con diagnóstico final de anemia drepanocítica. Niños remitidos por su pediatra de Atención Primaria para estudio de anemia no filiada, ha sido su procedencia o país de origen una pista importante que nos ha obligado a descartar esta enfermedad.

Teniendo en cuenta los cambios migratorios de estas últimas décadas, sabiendo que cada vez atenderemos mayor número de niños procedentes de países como India, Senegal, Benin, etc., creemos que nuestro Servicio de Salud de Pediatría de-

Caso clínico número 1

Niña de raza asiática (India) que ingresa a los 20 meses de edad en la Unidad de Lactantes remitida por su pediatra para estudio de anemia. Había presentado, 6 meses antes y en su país de origen, un episodio etiquetado de osteomielitis de la mano, presentando los 3 meses posteriores edemas importantes y generalizados que le impidieron la deambulación durante ese tiempo. En la exploración física presentaba un soplo sistólico mínimo y hepatoesplenomegalia. El estudio de anemia solicitado entonces se informó como: anemia microcítica-anisocítica, hemólisis aumentada en actividad con componente intravascular, una hemoglobina anómala de emigración lenta de Hb S de un 80,8%, con una Hb A2 elevada (5,4%) y un aumento de Hb F (12%). Se trató con una sueroexpansión y una transfusión de hematíes, comenzando a partir de ese momento tratamiento con ácido fólico vía oral. Durante su seguimiento posterior (6 meses hasta el momento actual), ha precisado en dos ocasiones transfusión de hematíes más sueroexpansión por crisis hemolíticas, en las cuales presentó mayor esplenomegalia que en controles previos, además de datos de laboratorio compatibles, sin hallar desencadenante aparente; se sospechó en ambos casos secuestro esplénico. Desde el punto de vista infeccioso, la niña

ha comenzado a recibir las dosis correspondientes de vacunas antineumococo, antihaemophilus, antihepatitis B y las vigentes según calendario vacunal. El valor de la Hb F en los dos últimos controles ha sido 7% y 6%, 4 y 2 meses después del diagnóstico, respectivamente, no habiendo requerido transfusión de hematíes desde hace 2 meses.

Caso clínico número 2

Niño que ingresa a los 6 años de edad en la Unidad de Escolares por neumonía bilateral. Madre, abuela y tía maternas, procedentes de Angola, habían sido etiquetadas con anterioridad de anemia sin filiar. El año anterior había sido ingresado por presentar cojera de la extremidad inferior izquierda, siendo entonces los valores de hemoglobina y hematocrito normales, con morfología eritrocitaria también normal. Al tercer día del ingreso, debido a la anemia más trombocitosis y a los antecedentes familiares, se solicita estudio de anemia, informado como: anemia anisocítica con cifra de plaquetas elevada, 2 bandas de hemoglobina anómalas de emigración lenta (Hb S y Hb C) con un aumento de Hb A2 (4,9%) y de Hb F (2,8%). Con el diagnóstico de enfermedad de la Hb SC y debido a la crisis hemolítica actual, además de trombocitosis reactiva, se administra una transfusión de hematíes. Seguido desde este ingreso (4 meses), permanece asintomático hasta la fecha.

Caso clínico número 3

Niña remitida al mes de edad por sospecha de anemia. Padre y madre proceden de África (Congo), presentando ambos rasgo drepanocítico (Hb S heterocigota). En esta primera consulta el estudio de anemia se informaba como: anemia microcítica, detectándose por electroforesis una banda anormal: Hb S de un 12%, junto con un aumento de Hb F (94%) y de Hb A2 (6,3%), no

objetivándose presencia de Hb A. El seguimiento en esta ocasión es bastante deficiente, no viendo de nuevo a la niña hasta 2 años después de la primera visita, durante los cuales ha permanecido asintomática. En la actualidad, los valores de la hemoglobina son los siguientes: Hb S 76,3%, Hb A2 5,9% y, Hb F 11,5%.

REVISIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES O SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Breve resumen histórico

La historia de la anemia drepanocítica muestra lo difícil que puede ser el camino, desde el descubrimiento del mecanismo de la enfermedad, hasta la mejoría en el cuidado y tratamiento de estos pacientes. Así, en 1940, Pauling estableció la anemia drepanocítica como la primera enfermedad molecular; en 1957, Ingram identificó la sustitución del aminoácido crítico en la cadena β de la hemoglobina; más tarde, Perutz descubrió la estructura tridimensional de la hemoglobina; y Harris reconoció el papel de la polimerización de la hemoglobina S en la formación rígida de las células⁽¹⁻³⁾. Esta mejoría en los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad es la responsable de los nuevos métodos terapéuticos, como son la utilización de hidroxurea para aumentar los niveles de Hb F y prolongar, así, los períodos intercrisis libres de enfermedad y, el trasplante de médula ósea alogénico que, llevado a buen término, permite la cura hematológica de la enfermedad drepanocítica⁽⁴⁾.

Concepto de la enfermedad

Los síndromes o enfermedades drepanocíticas son anomalías estructurales de la hemoglobina (hemoglobinopatías) que incluyen, desde la forma homocigota (Hb SS) o anemia de células falciformes, hasta

la combinación de la Hb S con otras hemoglobinas anormales (Hb C, Hb E) o con talasemias.

La característica común de los síndromes o enfermedades drepanocíticas es la forma de hoz que adquieren los hematíes cuando son desoxigenados⁽⁵⁾, fenómeno debido a la polimerización de la Hb S⁽⁶⁾, produciendo anemia y complicaciones derivadas de la oclusión vascular. Las formas más significativas, desde el punto de vista clínico, son la anemia de células falciformes, la enfermedad de la Hb SC y la talasemia b-drepanocítica^(5,7).

Genética

Las hemoglobinas normales después del nacimiento son la Hb A (α_2, β_2), la Hb F (α_2, γ_2) y la Hb A2 (β_1, δ_2). La Hb F es la que predomina antes del nacimiento. Durante el tercer trimestre de una gestación normal, disminuye la producción de γ globulina y aumenta la de δ globulina, sustituyéndose la mayor parte de la Hb F por Hb A, resultando aproximadamente 1% de Hb F en adultos sanos. Una pequeña proporción de células que contienen ambas, Hb F y Hb A (células F), persisten y representan entre el 1 y 3% del total de los hematíes circulantes. En pacientes con anemia hemolítica crónica, como la anemia de células falciformes, los valores de Hb F varían desde el 2 al 20%, presentando entre el 5 y 20% de células F^(8,9). Los genes de las cadenas β y δ son codificados por el cromosoma 16; los de la cadena β están situados en el cromosoma 11^(10,11). La Hb S se distingue de la hemoglobina normal del adulto en que el aminoácido glutámico situado en posición 6 en la cadena beta ha sido sustituido por el aminoácido valina⁽¹²⁾.

Las enfermedades drepanocíticas se heredan de forma autosómica codominante. El rasgo drepanocítico corresponde a la forma heterocigota, mientras que la anemia de células falciformes a la homocigota; pa-

cientes con la enfermedad de la Hb SC heredan un gen drepanocítico y otro gen de la Hb C; pacientes con la talasemia b-drepanocítica heredan un gen drepanocítico y un gen de la b-talasemia⁽⁵⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad drepanocítica está relacionada con la polimerización intracelular de la hemoglobina de la célula drepanocítica y con la interacción anormal de estas células con el endotelio vascular^(6, 13). Estos fenómenos son los responsables de la anemia, de los episodios de oclusión vascular, del daño en diferentes órganos y de la mayor susceptibilidad a las infecciones⁽⁵⁾.

La frecuencia y extensión de la formación de polímeros en las células drepanocíticas circulantes depende de tres variables independientes: a) el grado de oxigenación de la célula; b) la concentración intracelular de hemoglobina, y c) la presencia o ausencia de Hb F⁽¹⁴⁾. Cuando la Hb S se desoxigena, la sustitución del aminoácido glutámico por valina produce una interacción hidrofóbica con la región complementaria de la subunidad b de otra molécula de hemoglobina; así, esta unión entre tetrámeros de hemoglobina se alarga hasta formar polímeros de 14 hebras⁽¹⁵⁾. La polimerización de la Hb S desoxigenada es el primer hecho en la patogénesis de la enfermedad drepanocítica, causando una deformación del eritrocito con disminución importante de su deformabilidad. Estas células rígidas son las responsables de los fenómenos de oclusión vascular, los cuales representan el sello de la enfermedad⁽¹⁴⁾. Cuando la desoxigenación es rápida, se forman múltiples e independientes productos de polimerización, resultando en estructuras granulares en el citoplasma que no alteran la forma de la membrana; sin embargo, si la desoxigenación es lenta y parcial, se produce el fenómeno característico

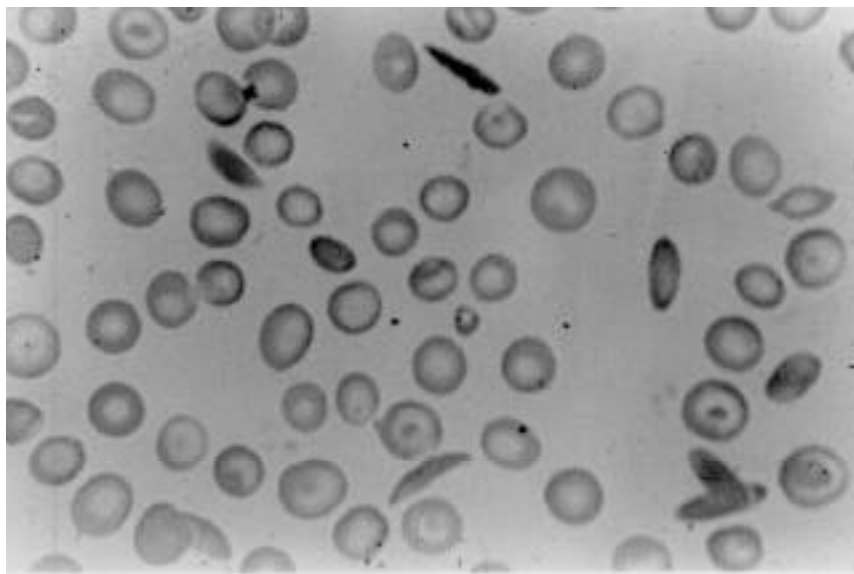


Figura 1. Morfología de los hematíes en la enfermedad drepanocítica. Situación basal.

que sí altera la configuración de la célula. De esta forma, como el tiempo de permanencia de las células drepanocíticas en la microcirculación es corto, no se forman polímeros en la mayoría de las células ($\pm 80\%$) mientras pasan a través de los capilares y las arteriolas⁽¹⁶⁾. Los dos factores más importantes para la deshidratación y el consiguiente aumento de la concentración de la hemoglobina intracelular son el co-transportador de cloro-calcio y el canal de potasio dependiente del calcio⁽¹⁷⁾. El primero de ellos es más frecuente en células con Hb SS y células con Hb SC y, está ausente en células con hemoglobina normal, activándose cuando existe acidosis o bien edema celular, provocando la deshidratación de la célula. En lo que se refiere al segundo mecanismo, las células drepanocíticas tienen importantes cantidades de calcio en su interior (perfectamente compartimentalizado); cuando la membrana celular se deforma sale de sus compartimentos, activa los canales de potasio dependientes del mismo, y provoca pérdida de agua y de potasio; es decir, deshidratación celular que conducirá a la polimerización⁽¹⁴⁾. Por último, la presencia de Hb F en las células dre-

panocíticas inhibe la agregación intracelular o polimerización de Hb S provocada por la desoxigenación. Esta inhibición ocurre porque los niveles de Hb S, generalmente, disminuyen según aumentan los de la Hb F y porque la Hb F actúa inhibiendo directamente la polimerización al formar híbridos mixtos ($\alpha 2, \beta s, \gamma$) con mayor solubilidad que la Hb S^(14, 18).

Se conoce que el potencial de las células drepanocíticas para iniciar los fenómenos de oclusión vascular, depende del tiempo de permanencia en el capilar como para poder formar los polímeros intracelulares; así, cualquier agente que lo retrase tendrá un efecto crítico en la patogénesis de los fenómenos de oclusión vascular⁽¹⁴⁾. Estudios recientes han demostrado la participación de los siguientes elementos: a) los reticulocitos, sobre todo los de los pacientes con anemia de células falciformes, expresan en su superficie la integrina $\alpha 4 \beta 1$, la cual se une a la fibronectina y a una molécula de la superficie de las células endoteliales; b) las células endoteliales y una subpoblación de células drepanocíticas tienen CD36, el cual se une a la trombospondina secretada por plaquetas activadas; c) esta trombospondi-

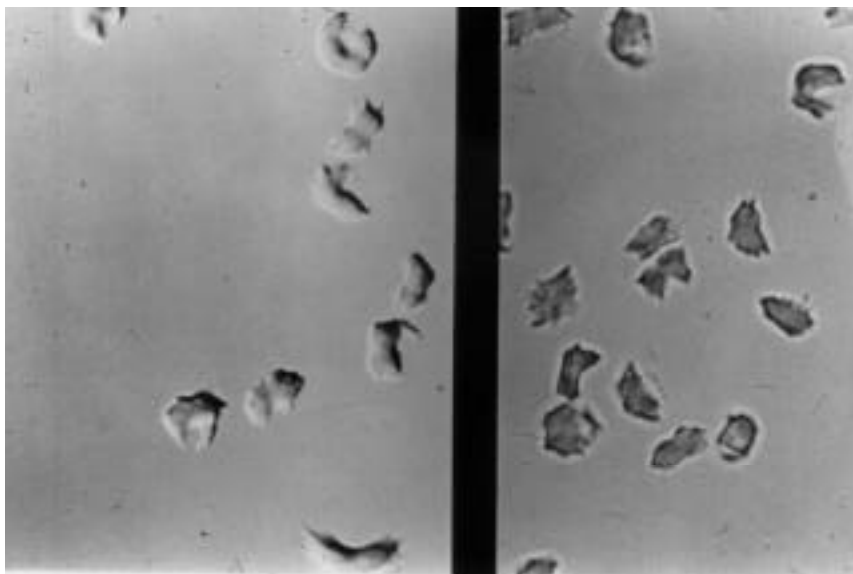


Figura 2. Crisis drepanocítica (desoxigenación).

na también se une a residuos sulfatados de las células drepanocíticas, y d) colaboran otras proteínas del plasma, como el factor de von-Willebrand, etc. El grado de adherencia está fuertemente relacionado con la severidad de la enfermedad en pacientes con anemia de células falciformes u otros síndromes drepanocíticos⁽¹⁹⁾.

Hay dos tipos de eritrocitos en estos pacientes, las células drepanocíticas reversibles y las células drepanocíticas irreversibles⁽²⁰⁾. La forma predominante es la primera, la cual, en condiciones normales de

oxigenación es un disco bicóncavo (Fig. 1), pero ante desoxigenación adquiere la forma de hoz (Fig. 2). Las células irreversibles, 10% de los eritrocitos circulantes, presentan siempre la forma de hoz, transportando una elevada concentración de hemoglobina y constituyendo los eritrocitos menos deformables de la circulación. El mecanismo responsable de la formación de estas últimas células no se conoce⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Cuando existen antecedentes familia-

res de hemoglobinopatías se puede realizar "screening" en sangre de cordón del recién nacido, que consiste en la combinación de electroforesis a pH alcalino con electroforesis a pH ácido de la hemoglobina⁽²¹⁾. También puede ocurrir que en el seguimiento de un lactante, sean sus antecedentes familiares o clínica compatible, quienes nos obliguen a descartar esta enfermedad mediante electroforesis de la hemoglobina. El objetivo principal de esta técnica es separar Hb S, Hb A, Hb C y Hb F⁽⁵⁾. La tabla I señala los resultados de estudios diagnósticos de los trastornos drepanocíticos en el período neonatal y en los niños de mayor edad, comparándolos con los resultados de niños con rasgo falciforme y con los correspondientes a hemoglobina normal⁽⁴⁾.

Los controles periódicos de hematimetría e índice de reticulocitos son bastante estables en un paciente dado, aunque varían de forma considerable entre los distintos individuos⁽²²⁾ y en los diferentes tipos de enfermedades drepanocíticas. Así, mientras el volumen corpuscular medio es normal o elevado en la Hb SS, Hb SC y Hb AS, está disminuido en la Hb S-b0 talasemia; a su vez, el índice de reticulocitos está elevado en las primeras, siendo normal en las formas con talasemia⁽⁵⁾.

TABLA I. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LOS SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS MÁS COMUNES

Síndrome	Genotipo	Investigación neonatal*	Electroforesis de la Hb (%) en niños mayores				
			Hb A	Hb S	Hb F	Hb A2	Hb C
Anemia drepanocítica	S-S	FS	0	80-95	2-20	< 3,5	0
b ⁰ talasemia-drepanocítica	S-bo	FS	0	80-92	2-15	3,5-7	0
Enfermedad de la Hb SC	S-C	FSC	0	45-50	1-5	***	45-50
b ⁺ talasemia-drepanocítica	S-b ⁺	FSA o FS**	5-30	65-90	2-10	3,5-6	0
Rasgo drepanocítico	A-S	FAS	50-60	35-45	< 2	< 3,5	0
Normal	A-A	FA	95-98	0	< 2	< 3,5	0

Modificado de: Lane PA. En: Clin Pediatr Norteam 1996; 600. * Hemoglobinas ordenadas por cantidad. ** La cantidad de Hb A en el nacimiento puede no ser cuantificable. *** La cantidad de Hb A2 no se mide en presencia de Hb S. Se refiere a la mutación talasémica sin producción de globina β^+ ; Señala la mutación talasémica con menor producción de globina (pero no ausencia).

Manifestaciones clínicas

La clínica de las enfermedades drepanocíticas es variable, pero está íntimamente relacionada con dos procesos: la anemia hemolítica crónica e intensa, debida a la destrucción prematura de eritrocitos frágiles y poco deformables, y las crisis de oclusión vascular que provocan dolor, fallo orgánico y destrucción final de la función de estos órganos^(5, 12). En pacientes jóvenes, el patrón de esta enfermedad se caracteriza por crisis aplásicas, crisis por secuestro esplénico, oclusión vascular y complicaciones infecciosas⁽⁵⁾. Los síntomas relacionados con fallos orgánicos, sobre todo renal y cardíaco, son más frecuentes en adultos^(23, 24).

Dolor. Los episodios de oclusión vascular agudos y dolorosos constituyen la manifestación más frecuente e importante de la drepanocitosis⁽¹²⁾. La dactilitis drepanocítica aguda, que aparece como un síndrome mano-pie, muchas veces es la primera manifestación franca de esta enfermedad en el lactante^(5, 12); mientras que el dolor abdominal, torácico y de los huesos largos es referido por los niños mayores y adolescentes, siendo el dolor de espalda más típico del adulto⁽⁵⁾. Estos episodios de dolor drepanocítico agudo pueden ser desencadenados por enfermedades intercurrentes acompañadas de fiebre, hipoxia y acidosis, fenómenos que favorecen la desoxigenación de la Hb S, con la posterior formación de polímeros; aunque también podrán ser desencadenados sin ningún motivo aparente⁽¹²⁾. El dolor suele desaparecer al cabo de 5-6 días⁽⁴⁾, aunque la mayoría de los enfermos sufren algún dolor casi a diario⁽¹²⁾. Existe relación entre el tipo de enfermedad drepanocítica y la frecuencia de estos episodios, siendo más frecuentes en la anemia de células falciformes^(25, 26). Por otra parte, se sabe que el nivel de Hb F es inversamente proporcional al número de los mismos.

Anemia. La anemia hemolítica aparece paulatinamente en los 2-4 primeros meses

de la vida, paralela a la sustitución de la mayoría de la Hb F por Hb S⁽¹²⁾. El grado de anemia está relacionado con el contenido intracelular de polímeros, siendo mayor en los pacientes con anemia de células falciformes o con talasemia b⁰-drepanocítica. La elevación del número de reticulocitos se relaciona con el grado de hemólisis⁽⁵⁾. Ahora bien, habrá situaciones en las cuales este grado de anemia se verá aumentado, como son: crisis aplásicas con disminución brusca de las cifras de hemoglobina provocadas por una infección por parvovirus, crisis hemolíticas que pueden aparecer en estos pacientes si existe de forma simultánea un déficit de glucosa-6PD, y secuestro esplénico, donde como consecuencia de infecciones víricas en niños menores de 2 años de edad aumenta el bazo secuestrando en su interior los hematíes circulantes.

Infecciones. Son una causa importante de morbilidad en estos pacientes^(27, 28). La causa principal de su mayor susceptibilidad a desarrollar sepsis-meningitis por gérmenes encapsulados es la pérdida de la función reticuloendotelial esplénica^(5, 12, 29), a pesar de presentar esplenomegalia, que se habrá perdido de forma permanente para la segunda década de la vida. El déficit más severo y de presentación más temprana es en los pacientes con anemia de células falciformes⁽⁵⁾.

Complicaciones en órganos y sistemas. Las manifestaciones derivadas de la anemia afectan al gasto cardíaco, produciéndose también fenómenos de isquemia miocárdica y hemosiderosis. Los problemas pulmonares son debidos a los fenómenos de oclusión vascular y a las infecciones. Las complicaciones neurológicas incluyen accidentes isquémicos transitorios, infartos y hemorragias cerebrales. Otros problemas serán los derivados de la afectación multisistémica⁽⁵⁾.

Tratamiento

Para facilitar el entendimiento del tra-

tamiento de esta enfermedad, vamos a enfocarlo desde tres puntos de vista diferentes, aunque relacionados entre sí: a) medidas de prevención en todos los pacientes afectados; b) tratamiento de las complicaciones específicas, y c) nuevas modalidades terapéuticas⁽⁵⁾. Por último, mencionaremos la posible prevención de los accidentes cerebrovasculares.

Medidas de prevención en todos los pacientes afectados⁽³⁰⁾: a) nutrición adecuada con ingesta elevada de agua; b) profilaxis antiinfecciosa: penicilina oral desde los dos meses de edad, vacunas antineumocócica, antihaemophilus influenzae, antihepatitis B, meningocócica, antigripal y las sistemáticas correspondientes; c) evitar los factores desencadenantes de la falciformación: temperatura elevada, agua fría, deshidratación, tratamiento rápido de la fiebre elevada y el dolor; d) administrar hierro si existe ferropenia, y c) tratamiento con ácido fólico.

Tratamiento de las complicaciones más frecuentes

⁽³⁰⁾

Infecciones. Hemos comentado anteriormente la mayor susceptibilidad de estos pacientes a infecciones por gérmenes encapsulados, sobre todo neumococo y haemophilus pudiendo desarrollar un cuadro séptico rápidamente. El examen físico de un paciente con enfermedad drepanocítica y fiebre es uno de los componentes principales del tratamiento, pudiendo valorar de esta forma la esplenomegalia, los signos de anemia y la estabilidad hemodinámica. Tras estudiar los resultados de la serie roja y reticulocitos, la radiografía de tórax y extracción de cultivos periféricos, se recomienda el ingreso y tratamiento antibiótico endovenoso en los menores de 12 meses de edad, o cuando existe leucopenia, o leucocitosis con desviación a la izquierda. A las 72 horas, con cultivos periféricos negativos, podrá ser dado de alta siguiendo tratamiento con penicilina vía oral. Aquellos pacien-

tes que no requieran ingreso, serán observados en urgencias 2-4 horas después de una dosis de antibiótico intramuscular.

Crisis de dolor-oclusión vascular. En estos pacientes son frecuentes los dolores abdominales, musculoesqueléticos, torácicos, etc., precipitados en muchas ocasiones por infecciones, fiebre, deshidratación, exposición al frío, etc. Una vez descartadas otras causas, la norma general es la administración de líquidos y analgésicos. Dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, en los casos leves se administrarán líquidos por vía oral y analgésicos de primera línea (paracetamol o ibuprofeno). En cuadros más severos, los líquidos se aportarán por vía endovenosa y se recurrirá al ketorolaco, morfina, meperidina y metilprednisolona.

Crisis aplásicas. Provocadas por el parvovirus B19, se indicará el ingreso y transfusión de hematíes si: hemoglobina menor de 5 g/dl o presencia de compromiso cardíaco o respiratorio.

Secuestro esplénico. Como causa importante de anemia, valoraremos la cifra de hemoglobina; así, en casos moderados, con ligera esplenomegalia y descenso de la hemoglobina menos de 3 g/dl, observaremos simplemente; cuando exista gran esplenomegalia y mayor descenso de hemoglobina, además del ingreso, utilizaremos expansores y transfusión de hematíes.

Síndrome torácico agudo. Puede corresponder a neumonía, infarto pulmonar o ambos. Una vez ingresado el paciente, se iniciará tratamiento antibiótico si se sospecha origen infeccioso, además de oxigenoterapia y transfusión de hematíes si existe compromiso respiratorio, o disminución de la hemoglobina mayor de 2 g/dl. En infartos pulmonares masivos, o severa hipoxemia, se realizará exanguinotransfusión parcial.

Nuevas modalidades terapéuticas

Basándonos en la fisiopatología de es-

ta enfermedad, se han desarrollado tres tipos de tratamiento⁽¹⁴⁾. Por un lado, la inhibición de la polimerización de la Hb S, aunque desafortunadamente, ninguna de las drogas utilizadas hasta el momento ha demostrado una relación eficacia/toxicidad lo suficientemente alta como para indicar su uso⁽¹⁴⁾. En segundo lugar, se ha intentando reducir la concentración de hemoglobina intracelular. Así, se han propuesto tres líneas de investigación: a) inducción de hiponatremia⁽³¹⁾; b) el uso de clotrimazol para inhibir los canales de potasio dependientes del calcio⁽³²⁾, y c) la inhibición del cotransportador de cloro-calcio a partir del magnesio⁽³³⁾. Finalmente, la inducción de Hb F, a la que nos vamos a referir con mayor detalle.

Varios quimioterápicos antineoplásicos mejoran la producción «in vivo» de Hb F, pareciendo la hidroxiurea la más indicada entre todos ellos por su fácil administración y relativa seguridad⁽³⁴⁾. La hidroxiurea inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, alterando así la síntesis del ADN en las células de rápida división, aunque se desconoce el mecanismo por el que estimula la síntesis de Hb F⁽³⁴⁾. Con este tratamiento se pretenden conseguir valores de Hb F mayores del 20%, distribuidos en más del 75% de los hematíes (células F). Incluso, valores mayores del 4% podrían ser beneficiosos. La expectativa de vida en pacientes con anemia de células falciformes está disminuida treinta años respecto a la población general, mejorando estos datos en aquellos con Hb F mayor del 8,6%⁽³¹⁾. Un estudio⁽³⁴⁾ multicéntrico sobre el tratamiento con hidroxiurea durante dos años en 299 adultos con enfermedad drepanocítica, muestra como este tratamiento disminuye el índice anual de crisis dolorosas en un 44%, así como disminuye la frecuencia del síndrome torácico agudo y el número de transfusiones, observándose gran variabilidad en cuanto a la respuesta por parte de los pa-

cientes. Este mismo estudio concluye desconocer si la hidroxiurea puede afectar la reversibilidad de las lesiones orgánicas propias de esta enfermedad, la pauta de tratamiento y dosis óptimas, el mecanismo por el cual disminuye la frecuencia de crisis vasooclusivas, y la seguridad a largo plazo. De forma similar, en un estudio⁽³⁵⁾ reciente cruzado y aleatorizado, que agrupaba a 22 niños con enfermedad drepanocítica, se concluye que el tratamiento con hidroxiurea disminuye el número de hospitalizaciones y también el número de días hospitalizados. Mientras tanto, se deben recordar los problemas a largo plazo de la posible toxicidad en menores, que incluye efectos en el desarrollo y crecimiento, teratogénesis y carcinogénesis. Así, el uso de hidroxiurea en niños con enfermedad drepanocítica se debe limitar a los que participan en protocolos de tratamiento⁽⁴⁾.

Finalmente, se está prestando cada vez mayor atención al trasplante alogénico de médula ósea^(4, 14). El trasplante de células madre hematopoyéticas de un hermano HLA idéntico, puede ser curativo en diversas enfermedades hematológicas no malignas. Los candidatos ideales para el trasplante serían aquellos pacientes que no han recibido transfusiones durante mucho tiempo y que no han sufrido complicaciones importantes derivadas de la enfermedad⁽³⁶⁾.

Prevención de los accidentes cerebrovasculares (ACV)

Las transfusiones de sangre en niños con anemia de células falciformes previene la recurrencia de los ACV; sin embargo, la importancia reside en evitar el primer ACV por las posibles consecuencias que ello pueda tener para un correcto desarrollo neurológico^(4, 37). Adams y colaboradores presentan un estudio⁽³⁷⁾ prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, donde destacan cómo las transfusiones de sangre reducen de forma importante el riesgo de un primer

ACV en niños con anemia de células falciformes, que presentan resultados anormales en la ecografía Doppler transcraneal. Todos los pacientes seleccionados (130) presentaban de forma persistente la ecografía alterada, constituyéndose a partir de ellos dos grupos: aquéllos que recibieron transfusiones de sangre cada 3-4 semanas como terapia profiláctica, y aquéllos que fueron tratados de forma convencional. El trabajo se dio por finalizado antes de lo previsto al comprobar a los 16 meses del inicio que la incidencia del primer ACV era significativamente mayor en los pacientes tratados de forma conservadora. Los autores desconocen el mecanismo por el cual las transfusiones de sangre previenen los ACV. De igual modo, no se sabe con certeza la duración de la terapia transfusional como prevención de los ACV en niños, pero sí se conoce que la incidencia del primer ACV es mayor entre los 2 y 5 años de edad. Mientras que estos autores insisten en que los beneficios de la terapia transfusional en los pacientes con alto riesgo de un primer ACV son mayores que las complicaciones derivadas de las múltiples transfusiones, existen discrepancias⁽³⁸⁾, principalmente por los efectos secundarios derivados de la duración, todavía sin determinar, de este tratamiento profiláctico.

Pronóstico

A pesar de no contar con una terapia curativa específica, los pacientes que reciben una atención médica integral tienen aumentada su esperanza de vida⁽³⁹⁾.

En un estudio⁽⁴⁰⁾ sobre mortalidad en niños y adolescentes con enfermedad drepanocítica, llevado a cabo por el Cooperative Study for Sickle Disease, donde se siguieron de forma prospectiva 2.824 pacientes menores de 20 años de edad, comprobaron que la probabilidad de supervivencia a los 20 años de edad en pacientes con anemia de células falciformes era del 75%, siendo del

89% para el conjunto de las hemoglobino-patías. Estos mismos autores concluyeron que el pico de incidencia de muerte en los niños con anemia de células falciformes era entre el primer y tercer años de vida, siendo la principal causa de muerte la sepsis por neumococo, mientras que en los niños mayores la causa más importante de muerte correspondía a los accidentes cerebrovasculares y a los traumatismos. Asimismo, estos autores no tuvieron demasiado éxito a la hora de demostrar factores de riesgo. Sin embargo, en un artículo⁽³⁹⁾ publicado posteriormente, donde se han seguido 3.764 pacientes desde el nacimiento hasta los 66 años de edad, además de describir que la media de muerte para los pacientes con Hb SS es de 42 años para los varones y 48 años para las mujeres, siendo hasta 20 años más en pacientes con enfermedad de la Hb SC, han hallado los siguientes factores de riesgo: desde el punto de vista clínico, los pacientes adultos que desarrollan más síntomas de la enfermedad, tienen un mayor riesgo de muerte precoz; desde el punto de vista analítico, los factores de riesgo más importantes son la elevación en el número de leucocitos y la disminución en los niveles de Hb F. Así, terminan diciendo que de todos los factores de riesgo que se han identificado, el nivel de Hb F es el único que se mantiene relativamente estable a lo largo de la vida, que, tanto niños, como adultos con niveles bajos de Hb F tienen mayor probabilidad de muerte precoz que aquéllos con niveles elevados, y que el nivel de Hb F se debe considerar como un importante factor a la hora de seleccionar a niños para realizar trasplante de médula ósea, intervenciones o tratamientos prolongados que aumenten los niveles de Hb F.

CONCLUSIONES

Debemos incluir el diagnóstico de en-

fermedad o síndrome drepanocítico cuando se nos presente un niño con anemia sin filiar.

Una vez diagnosticada la enfermedad, se establecerán las medidas preventivas del origen de las crisis (nutrición, hidratación, oxigenación), se recomendarán las vacunas antineumocócica y antihaemophilus influenzae, se iniciará profilaxis con ácido fólico, y se comenzará antibioterapia precoz en los síndromes febriles.

Desde el punto de vista hematológico, se intentarán mantener los niveles de Hb entre 8 y 10 g/dl, contribuyendo, de esta forma, al desarrollo normal y a la correcta oxigenación de los tejidos. Para ello, además de la transfusión de hematíes en los momentos críticos, se deberá consensuar la indicación del uso de hidroxiurea con centros de referencia. Así, el reconocimiento precoz y adecuado tratamiento de estos pacientes, incluyendo el trasplante alogénico de médula ósea, mejorará la supervivencia global de los niños. El futuro de la terapia génica será definitivo para la curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen AR. Sickle cell disease: new treatments, new questions. *N Engl J Med*1998; **339**: 42-44.
2. Pauling L, Itano HA, Singer SJ y cols. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*1949; **110**: 543.
3. Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anaemia haemoglobin. *Nature*1956; **178**: 792.
4. Lane PA. Enfermedad drepanocítica. *Clin Pediatr Norteam*1996; **3**: 597-621.
5. Lubin B, Vichinsky E. Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz FJ, Shalitel SJ y cols. (eds). *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone Inc., 1991; 450-471.
6. Noguchi CT, Schechter AN. The intracellular polymerization of sickle hemoglobin and its relevance to sickle cell disease. *Blood*1981; **58**: 1057.
7. Steinberg MH. Review: sickle cell disease: present and future treatment. *Am J Med Sci*1996; **312**(4): 166-174.

8. Howard LW, Kennedy LD. Hydroxyurea in the treatment of sickle-cell anemia. *Ann Pharmacot* - *her*1997; **31**: 1393-1396.
9. Dover GJ, Charache S. Hydroxyurea induction of fetal hemoglobin synthesis in sickle-cell disease. *Semin Oncol*1992; **19**(3 Suppl 9): 61-66.
10. Bunn HF, Forget BG. *Hemoglobin: Molecular, Genetic, and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Sanders, 1986.
11. Honig GR, Adams JG III. *Human Hemoglobin Genetics*. Vienna: Springer-Verlag, 1986.
12. Honing GB. Alteraciones de la hemoglobina. En: Behrman, Kliegman, Arvin, Ed. *Nelson. Tratado de Pediatría*. McGraw-Hill-Interamericana de España, 1997; 1745-1756.
13. Embury SH. The clinical pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Med*1986; **37**: 361.
14. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*1967; **337**: 762-769.
15. Dykes GW, Crepeau RH, Edelstein SJ. Three dimensional reconstruction of a 14 filament fibers of hemoglobin S. *J Mol Biol*1979; **130**: 451.
16. Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*1987; **237**: 500-506.
17. Hofrichter J, Ross PA, Eaton WA. Kinetics and mechanism of deoxy hemoglobin S gelation: a new approach to understanding sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*1974; **71**: 4864-4868.
18. Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease: Basic research reaches the clinic. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1372-1374.
19. Hebbel RF, Boogaerts MAB, Eaton JW y cols. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle cell anemia: a possible determinant of disease severity. *N Engl J Med*1980; **302**: 992-995.
20. Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KL y cols. The determinants of irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol*1978; **40**: 431.
21. Consensus Development Panel, National Institutes of Health. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JA - MA* 1987; **258**: 1205.
22. Hoyes RJ, Beckford M, Grandinson y cols. The haematology of steady state of homozygous sickle cell disease: frequency distributions, variation with age and sex, longitudinal observations. *Br J Haematol*1985; **59**: 369.
23. Powars DR. Natural history of sickle cell disease: the first ten years. *Semin Hemato*1975; **12**: 267.
24. Bainbridge B, Higgs D, Maude G y cols. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*1985; **106**: 881.
25. Platt O, Thorington B, Kinney T y cols. Epidemiology of pain episodes in sickle cell disease: a preliminary report, p. 12. *Pathobiology and Clinical Management of Sickle Cell Disease: Recent Advances*. Proc 15th Annual Meeting of The National Sickle Cell Centers Berkeley, CA. May, 16, 1990.
26. Powars DR, Werss JN, Chan LS y cols. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood* 1984; **63**: 921.
27. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. *Medicine (Baltimore)*1971; **50**: 97.
28. Zarkowsky H, Gallaher D, Gill F y cols. Bacteriemia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986; **109**: 579.
29. Pearson HT, Spencer RD, Canelius EA. Functional asplenia in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1969; **281**: 923.
30. *Protocol drepanocítico*. Hospital Sant Jaume. Olot, 1998.
31. Rosa RM, Bierer BE, Thomas R y cols. A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle cell crisis. *N Engl J Med*1980; **303**: 1183-1193.
32. Brugnara C, Gee B, Armsby CC y cols. Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest*1996; **97**: 1227-1234.
33. Brugnara C, Tosteson DC. Inhibition of K⁺ transport by divalent cations in sickle erythrocytes. *Blood*1987; **70**: 1810-1815.
34. Charache S, Terrin ML, Moore RD y cols. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med*1995; **332**: 1317-1322.
35. Ferster A, Vermeylen C, Carnu G y cols. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*1996; **88**: 1960-1964.
36. Walters MC, Patience M, Leisenring W y cols. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*1996; **335**: 369-376.
37. Adams RJ, McKie VC, Hsu L y cols. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; **339**: 5-11.
38. Sarnaik SA. Prevention of stroke by transfusions in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1477-1478.
39. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF y cols. Mortality in sickle cell disease: Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*1994; **330**: 1639-1664.
40. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR y cols. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics*1989; **84**: 500-508.