

# Drepanocitosis en el niño

M. de Montalembert, R. Girot

*La drepanocitosis o anemia de células falciformes es una enfermedad genética de la hemoglobina que se transmite por herencia autosómica recesiva. La enfermedad se produce por una mutación puntual del sexto codón del gen de la  $\beta$ -globina. La mutación provoca la síntesis de una hemoglobina anormal, la hemoglobina S (HbS). La polimerización de la HbS a su estado desoxigenado da lugar a una anemia hemolítica crónica y a fenómenos vasooclusivos. La enfermedad es muy frecuente en las poblaciones de origen africano subsahariano. Debido a los movimientos recientes de población, actualmente se encuentra en todos los continentes. En el niño, las complicaciones agudas más frecuentes son las crisis dolorosas graves, las infecciones graves del tipo septicemia, meningitis y osteomielitis, los episodios de anemia aguda y los accidentes vasooclusivos graves, especialmente neurológicos. Los progresos realizados en el tratamiento de la enfermedad han transformado su pronóstico. La mortalidad de los niños detectados sistemáticamente en el nacimiento y que son tratados en centros con experiencia es inferior al 5%. En la drepanocitosis es esencial el tratamiento convencional: antibiotioterapia y vacunación, analgésicos y transfusiones de sangre. Algunos niños presentan formas graves de la enfermedad, por lo que se beneficiarán con un tratamiento intensivo con transfusiones a largo plazo, hidroxiurea o trasplante de células madre hematopoyéticas.*

© 2013 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Drepanocitosis; Genética; Hemoglobina; Dolor; Infecciones; Transfusión sanguínea

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Fisiopatología</b>	1
■ <b>Genética</b>	2
■ <b>Drepanocitosis heterocigótica</b>	2
Datos de la detección neonatal	2
Clínica	2
Laboratorio	2
■ <b>Drepanocitosis homocigótica</b>	2
Detección sistemática neonatal	3
Fases estacionarias	3
Complicaciones agudas	3
Complicaciones crónicas	5
■ <b>Heterocigotos compuestos</b>	5
Heterocigotos compuestos SC	5
Heterocigotos compuestos S/ $\beta^0$ -talasémicos	5
■ <b>Tratamiento de la drepanocitosis</b>	5
Principios del tratamiento preventivo	6
Tratamiento de las urgencias	6
Intensificación del tratamiento	7
■ <b>Consejo genético y diagnóstico prenatal</b>	7
■ <b>Conclusión</b>	8

## ■ Introducción

La drepanocitosis es una enfermedad hereditaria de la hemoglobina muy extendida por todo el mundo. Es especialmente frecuente en África, sobre todo en el África negra, en las Antillas, en América del Norte (Estados Unidos) y en América del Sur (Brasil). También se encuentra en los países del Magreb (Argelia, Marruecos, Túnez), en Sicilia, en Grecia y en todo el Oriente Medio, hasta Arabia Saudí. También se encuentra en India. Por último, debido a los movimientos poblacionales desde estas regiones hacia Europa Occidental, actualmente la drepanocitosis está presente en Francia<sup>[1]</sup>, en el Reino Unido, en Portugal, en Bélgica, en los Países Bajos y en Alemania, sobre todo<sup>[2]</sup>. En Francia, se realiza de forma sistemática una detección de la drepanocitosis en el período neonatal de los niños cuyos padres son originarios de países con una fuerte prevalencia del rasgo drepanocítico; en 2010 nacieron en el conjunto del territorio francés 409 niños afectados por la drepanocitosis (datos de la Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant [AFDPHE]).

## ■ Fisiopatología<sup>[3]</sup>

La drepanocitosis es una enfermedad genética de la hemoglobina que se produce por la mutación del sexto codón de la cadena de la  $\beta$ -globina ( $\beta^6$  GLU  $\rightarrow$  VAL). Las moléculas de hemoglobina drepanocítica (HbS) tienen la propiedad, en su forma desoxigenada, de polimerizar para formar fibras que deforman al eritrocito y le confieren la forma característica en hoz o de hoja de acebo, el

drepanocito. La polimerización de las moléculas de HbS deforma la célula, la hace más frágil y rígida. El eritrocito así deformado presenta dos particularidades: el drepanocito pierde sus propiedades de deformabilidad y de elasticidad necesarias para pasar a través de los pequeños vasos del organismo y, por lo tanto, es destruido con mayor rapidez que un eritrocito normal, lo que explica la anemia hemolítica. Se han identificado numerosos factores susceptibles de afectar a este proceso de polimerización. El primero es la modificación, incluso mínima, de la concentración intraeritrocítica de las moléculas de HbS; el segundo es la interrupción del aumento del tamaño del polímero por la interposición de cualquier molécula de hemoglobina distinta a la HbS que se intercale en la fibra, especialmente la hemoglobina fetal (HbF). Todos los factores que tienen influencia sobre estos parámetros son susceptibles de intervenir en la fisiopatología de la enfermedad, por ejemplo, la  $\alpha$ -talasemia, frecuente en las mismas poblaciones que las de riesgo para la drepanocitosis. De forma constante, los pacientes drepanocíticos  $\alpha$ -talasémicos están menos anémicos, con niveles de hemoglobina y de hematocrito más elevados. Esta menor propensión a la falciformación se atribuye a la disminución de la concentración corpuscular de hemoglobina S. El *papel protector de la HbF* queda bien ilustrado en los niños drepanocíticos que nacen con un nivel de HbF ligeramente superior al de HbS y no enferman hasta que los niveles de HbS son superiores a los de HbF. Además, la producción persistente de HbF es un elemento característico de la drepanocitosis. Las moléculas de HbF se intercalan entre el polímero de la HbS, lo que explica su potencial efecto beneficioso. El estudio de los haplotipos de restricción del locus de la  $\beta$ -globina sobre los cromosomas portadores del gen  $\beta$  S ha puesto de manifiesto un polimorfismo en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), que crea o destruye sitios para enzimas de restricción. Su combinación para un cromosoma dado define un haplotipo de restricción. Para la drepanocitosis, se han identificado al menos cinco haplotipos diferentes, cuatro de ellos en África, que se denominan de tipo Benín, Bantú, Senegal y Camerún; el quinto tipo, descrito en India, se observa también en Arabia Saudí. Estadísticamente, los individuos homocigotos para los haplotipos senegalés e indio presentan niveles de HbF más elevados que los otros.

La oclusión vascular también se ve facilitada por otros factores favorecedores. Los hematíes y los leucocitos drepanocíticos se adhieren excesivamente a un endotelio vascular activado, sobre todo durante los fenómenos de hipoxia-reoxigenación<sup>[4]</sup>. Se han identificado numerosos pares de moléculas de adhesión, unas sobre los hematíes y los leucocitos y otras sobre el endotelio y el subendotelio, responsables de la adhesión<sup>[5]</sup>. Además, existe un desequilibrio de la regulación del tono vascular, con una exageración de la vasoconstricción, debida indudablemente a un defecto de producción y de actividad de óxido nítrico (NO), una potente sustancia vasodilatadora<sup>[6]</sup> que se desvía de esta función cuando se une y forma complejos con la hemoglobina liberada durante la hemólisis.

## ■ Genética

La drepanocitosis es una enfermedad que se transmite según herencia mendeliana autosómica recesiva. Los individuos heterocigotos se denominan AS y los homocigotos, SS. La hemoglobina S se puede asociar a otras hemoglobinas patológicas, especialmente a la hemoglobina C y las hemoglobinas talasémicas. Cuando un individuo AS contrae una unión con un individuo portador de hemoglobina C o de una  $\beta$ -talasemia, estas anomalías se pueden asociar y dar como resultado nacimientos de niños «doble-heterocigotos» (también denominados «heterocigotos compuestos») SC o S/ $\beta$ -talasémicos. Desde el punto de vista clínico, los individuos S/ $\beta_0$  talasémicos presentan una enfermedad comparable a la de los homocigotos SS. La expresión clínica de la drepanocitosis SC está marcada por menos crisis dolorosas y una mejor esperanza de vida pero con frecuentes complicaciones neurosensoriales<sup>[7]</sup>. La drepanocitosis S/ $\beta^+$  talasémica es habitualmente menos grave. La hemoglobina S también puede copolimerizar con otras hemoglobinas y, con menos frecuencia,

se diagnostican pacientes S/O Árabe, S/D Punjab, estas dos formas habitualmente más graves, y pacientes SE (menos graves) que también pertenecen al grupo de los síndromes drepanocíticos mayores.

Los factores genéticos y ambientales explican la gran variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad. Así, algunos pacientes fallecen en los primeros años de vida, mientras que otros superan ampliamente los 60 años. Así mismo, algunos pacientes desarrollan numerosas complicaciones, mientras que otros se ven afectados por formas poco sintomáticas.

## ■ Drepanocitosis heterocigótica

Se denominan también así los individuos drepanocíticos heterocigotos que son portadores del rasgo drepanocítico.

### Datos de la detección neonatal

Cada año nacen en Francia aproximadamente 7.000 niños portadores de un estado heterocigótico de una anomalía de la hemoglobina. La AFDPE recomienda informar de ello a las familias para que los padres y otros posibles hijos puedan beneficiarse de un estudio de la hemoglobina y que los padres puedan, si lo desean, realizar un diagnóstico prenatal en los embarazos posteriores.

### Clínica<sup>[8]</sup>

La mayoría de los pacientes heterocigotos con drepanocitosis evoluciona bien. No obstante, en algunos casos se pueden observar en ellos infartos esplénicos durante situaciones de hipoxemia grave y hematurias macroscópicas. La única recomendación que se les debe hacer es no colocarse en las situaciones de riesgo de hipoxemia (altitud elevada, inmersiones en apnea submarinas). Estos pacientes pueden someterse a anestésicos generales como cualquier otro paciente sin necesidad de ninguna preparación particular.

### Laboratorio (Cuadro 1)

Las características hematimétricas de la sangre periférica de los pacientes con drepanocitosis heterocigótica son idénticas a las de la sangre normal, tanto en lo que concierne a la línea eritrocítica como a las líneas leucocítica y plaquetaria. La morfología de los hematíes es normal y no existen drepanocitos en la circulación. Sin embargo, cuando se incuban a los hematíes en un medio privado de oxígeno (prueba de Emmel), se pone de manifiesto el fenómeno de falciformación y aparecen los drepanocitos. En la práctica habitual, esta prueba forma parte, junto con la prueba de precipitación de la hemoglobina S en medio reductor (prueba de Itano), de los medios que permiten la detección sistemática rápida de pacientes drepanocíticos heterocigotos.

En la electroforesis de la hemoglobina se observa un predominio de hemoglobina A del 60-65%, una fracción importante de HbS del 45-40% y, por último, una parte menos importante de hemoglobina A<sub>2</sub> del 2-3%. Este estado debe diferenciarse del de un individuo drepanocítico transfundido; en esta situación, la hemoglobina A del donante desaparecerá del trazado electroforético en los meses siguientes a la transfusión.

## ■ Drepanocitosis homocigótica

Los signos clínicos de la enfermedad aparecen en los primeros meses o los primeros años de vida, cuando la hemoglobina drepanocítica ha sustituido de forma progresiva a la HbF. No son excepcionales presentaciones clínicas más tardías, después de los 4-5 años. El pronóstico de la enfermedad es mucho mejor cuando se inicia el tratamiento específico de forma precoz gracias a la detección neonatal.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4131843>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4131843>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)