

# Drepanocitosis: experiencia de un centro

M. Gómez-Chiari, J. Tusell Puigbert y J. Ortega Aramburu

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

## Antecedentes

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía estructural, frecuente en población de origen africano y raza negra, en la que los cambios morfológicos y físicos producidos en los eritrocitos son causa de episodios vasooclusivos a nivel de diferentes órganos y tejidos. Con motivo de los flujos migratorios la drepanocitosis es una enfermedad emergente en nuestro medio.

## Objetivo

Presentar la casuística de un hospital pediátrico: manifestaciones clínicas iniciales, complicaciones más frecuentes y tratamiento.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de 22 pacientes, menores de 18 años de edad, diagnosticados de drepanocitosis (Hb S/S) desde enero de 1985 hasta diciembre de 2001. Se recogieron datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, complicaciones, resultados analíticos y tratamientos recibidos.

## Resultados

La media de edad fue de 39 meses; el 54% de los niños fue diagnosticado antes de los 2 años de vida. No hubo diferencia entre ambos sexos y la nacionalidad de origen más frecuente fue Gambia (32%), seguida de Marruecos (23%) y Senegal (18%), incluyendo otros países africanos y centroamericanos, aunque el 53% de los pacientes había nacido en España. El motivo de consulta más frecuente fue crisis vasooclusiva de localización abdominal (45%). Las infecciones fueron las complicaciones más frecuentes y el 13,7% sufrieron un accidente cerebrovascular. El 28% de los pacientes diagnosticados antes de los 2 años presentaron complicaciones. Once pacientes recibieron tratamiento con hidroxiurea por crisis vasooclusivas recurrentes con resultado favorable; un paciente fue esplenectomizado y otro recibió un trasplante alogénico de hermano HLA (antígeno de histocompatibilidad) idéntico con excelente resultado.

## Conclusiones

El estudio reproduce lo descrito en la literatura médica de países donde la enfermedad presenta una elevada prevalencia.

La morbilidad puede minimizarse mediante el diagnóstico y tratamiento preventivo precoz y una buena asistencia médica. Dada la creciente incidencia creemos aconsejable utilizar pruebas de cribado en población de recién nacidos de raza negra y etnia africana, consejo genético y la instauración de guías de tratamiento para ser utilizadas en centros de asistencia primaria y unidades hospitalarias de urgencias.

## Palabras clave:

*Drepanocitosis. Hidroxiurea. Hemoglobinopatía.*

## SICKLE CELL ANEMIA: EXPERIENCE IN A CENTER

### Background

Sickle cell anemia is a structural hemoglobinopathy in which morphological and physical changes in erythrocytes cause vaso-occlusive episodes in various organs and tissues. The disease is common among blacks and the African population. As a result of the growing migratory flow, this is an emerging disease in Spain.

### Objective

To present the casuistics of a pediatric hospital: clinical onset, the most frequent features and complications, and treatment.

### Material and methods

We performed a retrospective study of 22 patients aged less than 18 years old diagnosed with sickle cell anemia between January 1985 and December 2001. Epidemiologic data, symptoms, complications, blood test results, treatment, and response were recorded.

### Results

The mean age of the patients was 39 months. In 54%, diagnosis was established before the age of 2 years. No differences were found in sex. The countries of origin were Gambia in 32%, Morocco in 23%, and Senegal in 18% as well as other African and Central America countries; 53% of the children were born in Spain. The most common complaint was vaso-occlusive pain localized in the abdomen (45%). The most frequent complications were in-

**Correspondencia:** Dra. M. Gómez-Chiari.  
Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: martagochi@terra.es

Recibido en julio de 2002.  
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

**fections and 13.7% suffered stroke. Twenty-eight percent of the patients diagnosed before the age of 2 years presented complications. Eleven patients received hydroxyurea for recurrent vaso-occlusive crises with favorable results; one patient underwent splenectomy and another received an allogenic bone marrow transplant from an HLA-identical brother with excellent results.**

## Conclusions

**This study reproduces the data described in the literature from countries with a high prevalence of the disease. Morbidity could be minimized by early diagnosis and preventive treatment and good healthcare. Given the increasing incidence of the disease, screening of black and African neonates and genetic counseling are recommended together with guidelines for prompt and appropriate treatment in primary health centers and emergency departments.**

## Key words:

*Sickle-cell disease. Hydroxyurea. Hemoglobinopathy.*

## INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis, descrita por primera vez en 1910 por Herrick, es una hemoglobinopatía estructural causada por la sustitución del ácido glutámico por la valina en la sexta posición de la cadena  $\beta$  que tiene una herencia autosómica dominante incompleta<sup>1</sup>.

La drepanocitosis puede expresarse bajo cuatro formas diferentes: forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS) asintomática; forma homocigota o anemia de células falciformes (HbSS) los pacientes son sintomáticos; forma doble heterocigota HbS-talasemia con pocas manifestaciones clínicas, predomina en área mediterránea; forma doble heterocigota HbS-HbC (HbSC) clínicamente similar al rasgo falciforme.

La prevalencia más alta del rasgo drepanocítico se encuentra en África Ecuatorial en donde hasta el 40% de la población es portadora, estando en relación directa con las zonas de paludismo endémico; la enfermedad (HbSS) alcanza una prevalencia del 2-3%.

Clínicamente son asintomáticos hasta los 6 meses de vida por los altos niveles de HbF.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: crisis vasooclusivas de localización abdominal y en extremidades<sup>2,3</sup>, síndrome de tórax agudo<sup>4,5</sup>, aumento de la susceptibilidad a las infecciones<sup>6</sup>, infartos cerebrales<sup>7-12</sup>, priapismo<sup>13</sup>, crisis de secuestro esplénico, osteomielitis, crisis avasculares óseas<sup>7,12,14,15</sup>, glomerulopatía microangiopática o glomerulopatía de células falciformes, necrosis papilar<sup>6,16</sup>, retinopatía proliferativa y úlceras en miembros inferiores en pacientes mayores de 10 años. Desde el punto de vista hematológico se manifiesta como anemia crónica y en ocasiones crisis aplásticas inducidas por el parvovirus B19 en el 80%<sup>17</sup> de los casos. El tratamiento actual se basa en la estimulación de la producción de HbF utilizando la hidroxiurea<sup>18-21</sup>, junto con la profilaxis

antibiótica y vacunación para gérmenes encapsulados<sup>7</sup>, aunque el tratamiento definitivo es el trasplante de médula ósea.

Con motivo de los flujos migratorios, la drepanocitosis es una enfermedad emergente en nuestro medio, por lo cual presentamos nuestra experiencia en el seguimiento de pacientes afectados de drepanocitosis durante 16 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes menores de 18 años diagnosticados de drepanocitosis desde enero de 1985 hasta diciembre de 2001. Para la recolección de las variables de interés y su interpretación se utilizó el programa EpiInfo®.

En la tabla 1 se recogen las características demográficas de los pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes, con una media de edad de 39 meses (límites, 8 meses-13 años). Doce pacientes fueron diagnosticados antes de los 2 años. Diez pacientes eran varones y 12 mujeres.

En cuanto al país de origen, 7 pacientes eran de Gambia, 5 de Marruecos, 4 de Senegal, 3 de Guinea-Bissau, 2 de República Dominicana, 1 de España y los lugares de nacimiento: España, 11 niños; Santo Domingo, 2 niños; Marruecos, 2 niños; Senegal, 1 niño; Gambia, 3 niños; Guinea-Bissau, 1 niño; Guinea, 2 niños (tabla 1).

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes entre este grupo de pacientes fueron las crisis vasooclusivas abdominales (9 pacientes), anemia (6 pacientes), osteoarticular (3 pacientes), síndrome de tórax agudo (1 paciente), ictus (1 paciente), secuestro esplénico (1 paciente) y crisis aplástica (1 paciente) (tabla 2).

Trece niños han presentado complicaciones durante el seguimiento, siendo las más frecuentes: osteoarticulares (6 pacientes). Presentaron osteoartropatías hipertróficas, osteonecrosis de cuerpo vertebral, infarto de tibia y enfermedad de Perthes; infecciones (3 pacientes) como neumonía, sepsis por *Salmonella* y osteomielitis. Sistema nervioso central (2 pacientes) infarto isquémico; transfusionales (2 pacientes): hemosiderosis y hepatitis C; renales (2 pacientes): necrosis papilar y nefritis intersticial; cardiopulmonares (1 paciente): bronquiectasias y alteración de pruebas funcionales; esplénica (1 paciente) como infarto esplénico; oftalmológica (1 paciente) retinopatía periférica (tabla 3).

En cuanto al tratamiento, 12 pacientes recibieron hidroxiurea, debido a su manifestación inicial y sus posteriores complicaciones. La respuesta a la hidroxiurea fue favorable en todos los niños. En el 67% de ellos la HbF alcanzó valores iguales o mayores al 20% y en el resto los duplicó con respecto al valor inicial de HbF en el momento del diagnóstico. Sólo se suspendió en un paciente por trombocitopenia persistente menor de  $80 \times 10^9/l$ .

TABLA 1. Pacientes con diagnóstico de drepanocitosis desde 1985 hasta el 2001

Paciente	Sexo	Edad de diagnóstico	Tiempo de seguimiento	Genotipo	Etnia	Lugar de nacimiento
1	M	4 años	1 año	HbSS	Caucásica	Badajoz
2	M	10 meses	4 meses	HbSS	Subsahariana	Madrid
3	V	5 años	1 año	HbSS	Subsahariana	Guinea
4	M	2 años	8 meses	HbSB + Tal	Subsahariana	Senegal
5	M	1 año	2 meses	HbSS	Subsahariana	Girona
6	V	13 años	4 años	HbSC	Afroamericano	Santo Domingo
7	V	1 año	3 años	HbSS/déficit G-6-P	Subsahariana	Gambia
8	V	10 meses	2 meses	HbSS	Norafricana	Madrid
9	M	4 años	1 año	HbSS	Subsahariana	Gambia
10	V	4 años	2 años	HbSS	Subsahariana	Guinea
11	M	11 meses	4 meses	HbSS	Afroamericano	Santo Domingo
12	V	9 años	2 años	HbSS	Norafricana	Marruecos
13	V	12 años	1 año	HbSS	Norafricana	Marruecos
14	M	8 meses	3 meses	HbSS	Subsahariana	Girona
15	V	1 año	3 meses	HbSS	Norafricana	Lleida
16	V	1 año	2 meses	HbSS	Subsahariana	Gambia
17	V	11 meses	3 meses	HbSS	Norafricana	Lleida
18	V	9 meses	2 meses	HbSS	Subsahariana	Madrid
19	V	1 año	4 meses	HbSS	Subsahariana	Lleida
20	M	5 años	1 año	HbSS	Subsahariana	Guinea-Bissau
21	M	1 año	1 mes	HbSS	Subsahariana	Girona
22	M	4 años	2 años	HbSS	Subsahariana	Vilanova

G-6-P: glucosa-6-fosfato.

Quince pacientes recibieron transfusiones en algún momento de su evolución, indicadas por presentar ictus, crisis vasooclusivas con anemia asociada, síndrome de tórax agudo, crisis de secuestro esplénico y aplásica, y necrosis avascular de la cabeza femoral.

Un paciente de 8 años, afectado de drepanocitosis y déficit de glucosa-6-fosfato, de nacionalidad gambiana, fue trasplantado de donante familiar HLA (antígeno de histocompatibilidad) idéntico (hermano sano).

Un paciente requirió esplenectomía por crisis de secuestro esplénico y actualmente recibe hidroxiurea y permanecen asintomático.

Todos los pacientes han recibido tratamiento profiláctico con penicilina oral y una correcta vacunación contra gérmenes encapsulados.

## DISCUSIÓN

Durante el transcurso de 16 años y hasta la actualidad se han diagnosticado 22 pacientes de drepanocitosis en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, la mayoría de todos ellos durante la década de 1990, lo cual refleja el aumento de la población de riesgo en nuestro medio, convirtiéndose así en una etnia representativa.

El estudio concuerda con lo descrito en la literatura médica, donde la etnia negra-africana (21 pacientes) es la más prevalente para la enfermedad; de ellos, 14 pacientes

TABLA 2. Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico

Manifestación clínica inicial	Número de pacientes
Crisis vasooclusiva	9
Anemia	6
Osteoarticular	3
Síndrome de tórax agudo	1
Ictus	1
Secuestro esplénico	1
Crisis aplásica	1

TABLA 3. Complicaciones más frecuentes durante el seguimiento clínico

Complicación más frecuente	Número de pacientes
Osteoarticular	6
Infecciosas	3
Ictus	2
Transfusional	2
Renal	2
Cardiopulmonar	1
Esplénica	1
Oftalmológica	1

procedían del África ecuatorial, 5 pacientes proceden del norte de África y 2 pacientes son de origen afroamericanos. Únicamente hay un paciente español de etnia caucásica sin ningún antecedente familiar de etnia africana, haciéndolo un caso inusual dentro de lo descrito en la literatura médica.

La presentación clínica y la frecuencia de las manifestaciones también son similares a las descritas en la literatura médica: las crisis vasooclusivas de origen abdominal fueron las más frecuentes, seguidas por episodios de anemia hemolítica y manifestaciones osteoarticulares. Todos estos niños han sido diagnosticados a partir de manifestaciones clínicas e, incluso, algunos ya con complicaciones establecidas. En cuanto a las complicaciones durante la evolución de la enfermedad, las más frecuentes fueron las osteoarticulares, infecciosas, ictus y las transfusionales debida a la sobrecarga de hierro y transmisión de hepatitis C.

El diagnóstico ideal debe realizarse a nivel prenatal en pacientes de alto riesgo para la enfermedad, a partir de sangre de la velloidad coriónica entre las semanas 8-10. También la detección neonatal realizado a la población de alto riesgo es una buena medida. Se basa en una electroforesis de hemoglobina que se puede hacer a partir de la sangre tomada en el papel de filtro para el diagnóstico neonatal de las metabolopatías<sup>22</sup>. En niños, el diagnóstico se realiza por electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y ácido (acetato-celulosa y agar citrato), el examen de la extensión de sangre periférica y el test de falciformación (precipitación de la HbS en presencia de un medio reductor)<sup>23</sup>.

El diagnóstico temprano permite iniciar la profilaxis antibiótica desde los 3 meses de vida junto con la vacunación para patógenos encapsulados, lo que reduce de manera importante la mortalidad por infecciones desde el 30% hasta el 1%.

Uno de los tratamientos actuales consiste en la estimulación mediante la hidroxiurea de la producción de la HbF a niveles por encima del 20%, cuyo aumento inhibe la polimerización de la desoxihemoglobina S, induciendo cambios en la membrana del eritrocito y reduciendo la adhesión a las células del endotelio<sup>19,20</sup>. Los cambios en el volumen corpuscular medio (VCM), en el número de reticulocitos y de neutrófilos se asocian con buena respuesta a la hidroxiurea<sup>24</sup>. Los efectos clínicos incluyen la disminución de las crisis vasooclusivas y la presentación del síndrome torácico agudo; además, disminuye los requerimientos de transfusiones y el retraso de daño a órgano diana<sup>25</sup>.

El tratamiento con hidroxiurea se ha sugerido desde los 6 meses de vida, en una serie de 28 pacientes menores de 15 meses y asintomáticos en los que se encontró que de esta manera se disminuyó el daño crónico a órgano diana y se preservó la función esplénica<sup>25</sup>.

Los criterios de tratamiento con hidroxiurea para nuestros pacientes han sido: más de tres episodios de dolor

vasooclusivo al año, síndrome torácico agudo, ictus y necrosis avascular de la cabeza femoral.

En nuestra serie, 12 pacientes recibieron hidroxiurea con buena respuesta, el 67% elevó la HbF por encima del 20%, permaneciendo asintomáticos a partir del tratamiento; en el resto de niños la elevación de HbF fue menor del 20%, permaneciendo asintomáticos hasta la actualidad. Sólo un paciente presentó toxicidad secundaria a la hidroxiurea con trombocitopenia persistente, por lo cual se suspendió el tratamiento.

El 28% de las complicaciones las presentaron los niños diagnosticados antes de los 2 años de edad, a los cuales se les instauró tempranamente la hidroxiurea, disminuyendo así a largo plazo el número total de complicaciones con respecto a los que fueron diagnosticados y tratados más tardíamente.

Adicionalmente al tratamiento farmacológico, se requieren transfusiones frecuentes en caso de ictus, crisis dolorosas si la hemoglobina es inferior a 10 g/dl, priapismo, síndrome de tórax agudo, crisis de secuestro esplénico, necrosis avascular de cabeza femoral y crisis aplástica. Así mismo se debe mantener un correcto estado de hidratación, proporcionar analgesia en crisis dolorosas y mantener siempre la profilaxis antibiótica junto con la vacunación para gérmenes encapsulados.

El tratamiento definitivo de la drepanocitosis es el trasplante de médula ósea, está indicado en los niños menores de 16 años que reúnan uno o más de estos criterios: ictus, síndrome de tórax agudo recurrente, episodios dolorosos vasooclusivos o priapismo recurrente, función neurológica alterada y resonancia magnética (RM) cerebral anormal, nefropatía falciforme (tasa de filtrado glomerular 30-50% de lo predicho como normal), retinopatía proliferativa bilateral y alteración visual, osteonecrosis de múltiples articulaciones, alo inmunización de glóbulos rojos ( $\geq 2$  anticuerpos) en transfusión crónica y siempre que se tenga un familiar HLA idéntico.

Un paciente de 8 años, afectado de drepanocitosis y déficit de glucosa-6-fosfato, de nacionalidad gambiana, diagnosticado en abril de 1993 a raíz de crisis vasooclusivas de origen abdominal, anemia y hepatoesplenomegalia, se trasplantó de donante familiar HLA idéntico (hermano sano). Presentó como complicaciones postrasplante enfermedad injerto contra huésped cutáneo grado I; a partir del trasplante de médula ósea el paciente presenta una evolución excelente, y permanece asintomático, sin compromiso a órgano diana y sin requerimiento de transfusiones ni de hidroxiurea. Además se curó del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En nuestro estudio destaca que nuestros pacientes presentan un alto índice de complicaciones y por ello sería importante el uso de la detección neonatal en la población de alto riesgo para la drepanocitosis, ya que el diagnóstico permite instaurar una serie de medidas tendentes a disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg MH. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. *Hematology* 2001;42:2-17.
2. Yaster M, Kost-Byerly S, Maxwell LG. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:100-5.
3. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-6.
4. Quinn C, Buchanan G. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;135:420-33.
5. Miller S, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher C, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the stroke prevention trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatrics* 2001;139:601-8.
6. Powars D. Sickle cell disease. *Pediatrics* 1998;10:49-52.
7. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow C, Enos L, Wang W, Weiner S, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-9.
8. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematology* 2001;41:31-46.
9. Miller S, Macklin E, Pegelow C, Kinney T, Sleeper L, Bello J, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: A report from the cooperative study of sickle cell disease. *J Pediatrics* 2001;139:310-9.
10. Ware R, Zimmerman SA. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999;94:3022-6.
11. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: A report from the cooperative study of sickle cell disease. *J Pediatrics* 2001;139:301-9.
12. Adams R, Mckie V, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
13. Mantadakis E, Cavenders JD. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatrics Hematol Oncol* 1999;21:518-22.
14. Miller S, Sleeper L, Pegelow C, Enos L, Wang W, Weiner S, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-9.
15. Stancy J, Rusellew M. Physiologic decline in fetal hemoglobin parameters in infants with sickle cell disease: Implications for pharmacological intervention. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:401-6.
16. Wigfall D, Ware R, Burchinal M, Kinney T, Foreman J. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatrics* 2000;136:670-9.
17. Wethers D. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Family Physician* 2000;62:901-7.
18. Papassotiropou I, Stamoulakatou A. Hydroxyurea induced erythropoietin secretion in sickle cell syndromes may contribute in their HbF increase. *Blood* 1998;92:160a.
19. Hillery CA. Potential therapeutic approaches for the treatment of vaso-occlusion in sickle cell disease. *Hematology* 1998;5:151-5.
20. Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood* 1997;89:2554-9.
21. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Patel P, Puder D, Lin T, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1996;129:420-31.
22. Blythe J. Better screening need for sickle cell and thalassemia. *BMJ* 2000;231:69.
23. Cabot A, Casado M, Barberán J. *Screening* neonatal de drepanocitosis en el consorcio sanitario de Mataró. Justificación y primeros resultados. *An Esp Pediatr* 1998;49:57-60.
24. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R, Redding R, Wang W, Smith K, et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-4.
25. Wang W, Wynn L, Rogers Z, Scott J, Lane P, Ware R. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:790-6.