

Hemoglobina de Köln como causa de anemia hemolítica y esplenomegalia

Haemoglobin Köln as a cause of haemolytic anaemia and splenomegaly

Sr. Editor:

La hemoglobina de Köln (HBB Val98Met) es la variante de hemoglobinopatía inestable más frecuente. La fisiopatología de esta hemoglobinopatía condiciona una alta afinidad por el oxígeno y una anormal respuesta al estrés oxidativo por parte de la membrana eritrocitaria, facilitando la aparición de precipitados intraeritrocitarios (cuerpos de Heinz), que deforman el eritrocito, contribuyendo al proceso de hemólisis extravascular.

Clínicamente se caracteriza por anemia, reticulocitosis, esplenomegalia y pigmenturia. El mecanismo de transmisión hereditario es autosómico dominante, con una elevada frecuencia de mutaciones espontáneas. La tasa de expresión de esta hemoglobina mutada es aproximadamente del 10-25%¹.

Presentamos el caso de una paciente de 13 años remitida por un proceso febril de 48 h de evolución, con adenopatías laterocervicales derechas y una lesión cutánea submentoniana con reacción celulítica. A la exploración destaca la presencia de conglomerado adenopático laterocervical derecho, con elementos empastados y adheridos a planos profundos. A la palpación abdominal se observa esplenomegalia. Se solicitan pruebas complementarias: analítica de sangre, orina, radiografía de tórax, ecografía de partes blandas y ecografía abdominal.

Los resultados muestran hemograma normal, con reactivos de fase aguda normales. Como únicos hallazgos significativos destacan la presencia de bilirrubina total de 5,3 mg/dl (Bd 0,5 mg/dl) y la elevación de LDH, 1.505 U/l. La orina es colúrica, con discreta hematuria y bilirrubinuria, y presencia en sedimento de un pigmento amarillento. La radiografía de tórax es normal. La ecografía cervical muestra la presencia de adenopatías laterocervicales derechas, indicativas de proceso reactivo, mientras que la ecografía abdominal muestra esplenomegalia (16 cm) con parénquima homogéneo.

Se decide ingreso para estudio, iniciando antibioterapia empírica con cefotaxima. Se solicitan serologías (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasma, rubéola, hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *paratyphi*, brucelosis, leishmaniosis, *Rickettsia conorii* y *Bartonella henselae*). La paciente presenta picos febriles durante 3 días, con persistencia de adenopatías y orinas colúricas, por lo que se realiza un control analítico y una PAAF de la adenopatía cervical. La analítica de sangre muestra disminución de la hemoglobina (10,2 g/dl, previa 12,5), con volumen corpuscular medio de 102, y reticulocitosis intensa (14,4%), así como discreta trombopenia (124.000/ μ l), elevación de la lactatodeshidrogenasa y haptoglobina indetectable. La citología de la PAAF mostró imágenes de linfadenitis granulomatosa abscesificante, compatible con enfermedad por arañazo de gato, por lo que se añade al tratamiento azitromicina por vía oral.

Las serologías infecciosas fueron negativas a excepción de *Bartonella henselae*, que resultó positiva, continuando tratamiento con azitromicina hasta completar ciclo, con buena evolución del proceso febril.

Dada la sospecha de anemia hemolítica, se inicia estudio etiológico. Se realiza frotis periférico, que no muestra anomalías destacables. La ferritina y el índice de saturación de transferrina fueron normales. El coombs directo y las crioglutininas resultaron negativas. Las pruebas de resistencia globular osmótica y la determinación de la G6PDH y piruvato quinasa, mostrando la electroforesis de hemoglobina únicamente un discreto aumento de la banda A2 (6,3%).

Durante el ingreso presenta coluria persistente, que los padres refieren que la niña tiene «de siempre». Así mismo se documenta una cifra baja persistente de saturación de oxígeno en la pulsioximetría (88-92%), que había sido previamente estudiada, en otro centro (gasometría arterial, prueba de hiperoxia, ecocardiografía y angiorresonancia normales).

Dada la ausencia de un diagnóstico etiológico claro, se deriva al centro hematológico de referencia, donde realizan estudio de caracterización genética del gen betaglobina, dando como resultado la presencia, en estado heterocigoto, de la hemoglobina inestable de cadena betaglobina «Hb Köln» (Val98Met).

Las hemoglobinas inestables son un grupo poco frecuente y poco conocido de anemias hemolíticas, lo cual, unido a su habitual curso benigno², dificulta su diagnóstico. Las crisis hemolíticas se describen por contacto con un medicamento de acción oxidante, proceso febril o embarazo². En los casos de Hb de Köln, la hemólisis habitualmente está bien compensada y es frecuente la presencia de reticulocitosis³. Las células que contienen Hb Köln contienen un pigmento verde fosforescente que es el responsable de la coluria en estos pacientes⁴. Pese a ser una hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno, se han descrito varios casos de pacientes con pulsioximetría anormalmente alterada con gasometrías normales, lo que indica que probablemente la pulsioximetría no es un método adecuado en estos pacientes para medir la oxigenación^{5,6}, en probable relación con una diferencia en el espectro de absorción de la hemoglobina mutada con respecto a la normal⁶.

Presentamos este caso debido a su baja prevalencia en niños, no teniendo constancia de que previamente se hayan comunicado casos asociados a enfermedad por arañazo de gato.

Bibliografía

1. Miller DR, Weed RI, Stamatoyannopoulos G, Yoshida A. Hemoglobin Köln disease occurring as a fresh mutation: erythrocyte metabolism and survival. *Blood*. 1971;38:715.
2. Mañu Pereira MM, Coll Sibina MT, García Mateos E, Vives Corrons JL. Hemoglobinopatía Newcastle: utilidad de la cromatografía y descripción del primer caso en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:455-8.
3. Woodson RD, Heywood JD, Lenfant C. Oxygen transport in haemoglobin Köln: effect of increased oxygen affinity in absence of compensatory erythrocytosis. *Arch Inter Med*. 1974;134:711-5.

4. Eisinger J, Flores J, Tyson JA, Shohet SB. Fluorescent cytoplasm and Heine bodies of haemoglobin Köln erythrocytes: evidence for intracellular heme catabolism. *Blood*. 1985;65:886.
5. Katoh R, Miyake T, Arai T. Unexpectedly low pulse oximeter readings in a boy with unstable haemoglobin Köln. *Anesthesiology*. 1994;80:472-4.
6. Gottschalk A, Silverberg M. An unexpected finding with pulse oximetry in a patient with haemoglobin Köln. *Anesthesiology*. 1994;80:472-4.

G. Durán Urdániz^a, F.J. Gil Sáenz^{a,*}, J. Molina Garicano^b, J. Gimeno Ballester^a y M.M. Mañú Pereira^c

^a *Servicio de Pediatría, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España*

^b *Servicio de Oncohematología Infantil, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España*
^c *Unidad de Eritropatología, Hospital Clínic, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fj.gil.saenz@cfnavarra.es (F.J. Gil Sáenz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.01.007>

Asociación VACTERL-H con agenesia tibial. ¿Expansión del fenotipo clínico?

VACTERL-H association with tibial agenesis. Expansion of the clinical phenotype?

Sr. Editor:

La asociación VACTERL, uno de los patrones más comunes de malformación humana, comprende 3 a 7 malformaciones primarias de etiología desconocida y afectan vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñones y extremidades (del inglés «limbs»)¹. Los pacientes con las anomalías típicas VACTERL pero con hidrocefalia parecen formar un grupo distinto en fenotipo y genética; esta entidad patológica se ha denominado asociación VACTERL-H (OMIM #276950) y se ha transmitido en algunas familias con un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X²⁻⁷. Mutaciones en los genes *PTEN* y *ZIC3* han sido descritas como factores etiológicos para el desarrollo de la asociación VACTERL-H^{2,5}. Los

pacientes con esta asociación usualmente presentan anomalías simétricas del rayo radial, renales, anales, genitales y cardiacas⁴; otras anomalías son excepcionales⁶⁻⁸. Se describe aquí el caso de un infante con la asociación VACTERL-H y agenesia tibial. Se trata de un paciente masculino, de 23 meses de edad, obtenido del tercer embarazo a término. El padre y la madre (ambos de 33 años al nacimiento del *propositus*) niegan consanguinidad, antecedentes patológicos, exposición a mutágenos o teratógenos e historia de familiares afectados. Hubo control prenatal, el cual inició en la sexta semana de gestación y no se presentaron complicaciones obstétricas. El embarazo se resolvió por parto vaginal a la 38.^a semana. Al nacimiento, el paciente presentó un Apgar 8/9, peso de 3.000 g (percentil 25-50), talla de 48 cm (percentil 25) y perímetro cefálico de 39,5 cm (percentil > 97). La exploración física reveló dolicocefalia con fontanelas amplias y normotensas; hubo incapacidad para introducir la sonda nasogástrica a través del esófago y el estudio radiológico mostró atresia esofágica con fístula traqueoesofágica. Así mismo, se observó la extremidad inferior izquierda con acortamiento de la pierna y pie en *varus* con

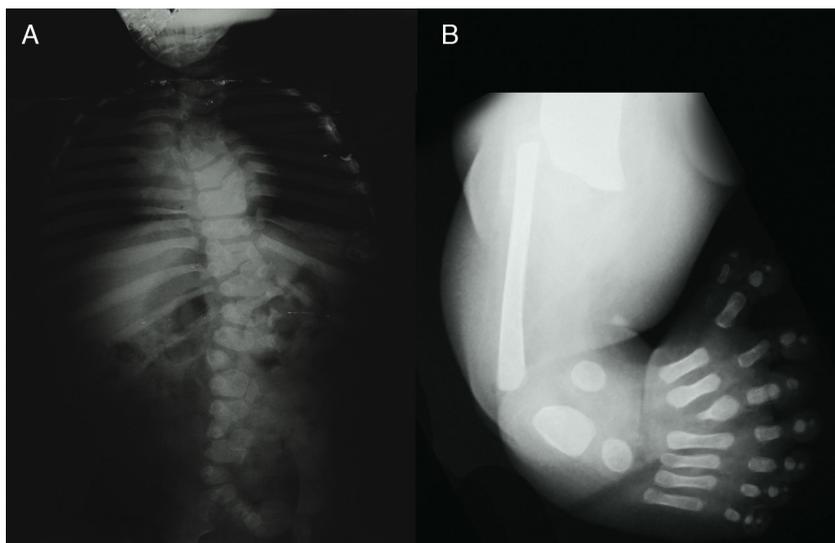


Figura 1 A) Radiografía AP de tórax con escoliosis dorso-lumbar, fusión costal (tercera con cuarta y quinta con sexta), así como 13 costillas en el hemitórax derecho, fusión costal (tercera con cuarta y novena con décima) sin costilla accesoria en el hemitórax izquierdo, falla múltiple hemivertebral de T4 a T7, T9 a T12 y en vértebras lumbares. B) Radiografía AP de la extremidad inferior izquierda con ausencia de la tibia y presencia de 8 dedos, con primer metatarsiano ausente e hipoplasia de las falanges del primer dedo, hipoplasia del tercer metatarsiano visible y ausencia de la falange terminal del cuarto dedo.