



**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE
MANABI**



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

**ANEMIA DREPANOCÍTICA O ENFERMEDAD DE
CÉLULAS FALCIFORMES**

Docente: Dr. Carlos García Escovar

Estudiante: Jose Santiago Sanchez Mera

Curso: 4to 'B'

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica o de células falciformes es una hemoglobinopatía estructural más común en el mundo, hereditaria autosómica recesiva, que especialmente afecta a neonatos, gente de raza negra, países europeos cerca del mediterráneo y la india.

Se debe a un defecto de sustitución en el codón 6 del gen Beta, en la cual se cambia un aminoácido (Ácido Glutámico) por Valina, provocando que el eritrocito se torne en forma de hoz. Esta forma del eritrocito, cuando el individuo este expuesto a una baja de oxígeno se producirán crisis de vaso-oclusión siendo esta la clínica característica de la enfermedad, que si no se tratan correctamente, el individuo presentaran complicaciones graves que podrían llevarlo a la muerte.

La cura de esta enfermedad se da mediante el trasplante de medula ósea, aunque el riesgo es muy alto. Por lo general, el tratamiento con hidroxurea hace que disminuya las crisis vaso-oclusivas mejorando su calidad de vida.

PALABRAS CLAVES: Hemoglobinopatía, Falciforme, Autosómica, Vaso-Oclusión.

ABSTRACT

The sickle cell anemia or sickle cell anemia is a most common structural hemoglobinopathy in the world, autosomal recessive inherited disorder, which especially affects infants, black people, European countries near the Mediterranean and India.

Is due to a defect in substitution at codon 6 Beta gene, in which changes an amino acid (glutamic acid to valine), causing the erythrocyte, becomes in the form of sickle. This form of the erythrocyte, when the individual is exposed to a low of oxygen will be produced crisis of vaso-occlusion is the clinical feature of the disease, which if not treated properly, the individual will present serious complications that could lead to death.

The cure of this disease occurs through bone marrow transplant, although it does have a very high risk. In general, treatment with hydroxyurea reduces the vaso-occlusive crises and to improve their quality of life.

KEYWORDS: Hemoglobinopathy, Sickle Cell Disease, autosomal, Vaso-Occlusion.

ANEMIA DREPANOCÍTICA O ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

1. DEFINICIÓN

La anemia de células falciformes o anemia drepanocítica, es una enfermedad de carácter hereditario autosómico recesivo, por ser totalmente necesario que la persona sea homocigótica para presentar la enfermedad. Se caracteriza porque los eritrocitos tienen forma de hoz, provocado por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado “rasgo falciforme” (fenotipo AS); este tipo de glóbulos rojos carecen de flexibilidad y forman tapones en vasos sanguíneos de pequeño calibre, produciendo taponamiento en la circulación sanguínea que puede tener repercusiones graves en órganos de la economía. (Zulema Bustamantes 2002).

Según (Elena Cela 2010) Existen 5 fenotipos posibles:

- Anemia falciforme (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes.
- Enfermedad falciforme-Hemoglobina C (HbSC, 25% de los pacientes)
- Enfermedad falciforme-Talasemia (menos del 1% de los pacientes), con 2 subtipos:
 - HbS β +talasemia
 - HbS β^0 talasemia
- Enfermedad falciforme-Otras hemoglobinopatías (HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab} u otras)

2. BASES MOLECULARES

2.1. Genética de la Hemoglobina S: la hemoglobina es una proteína cuaternaria, compuestas por 4 subunidades, 2 cadenas alfas y 2 cadenas beta del tipo de globinas. El gen de la beta globina que se encarga de transportar el oxígeno se encuentra sobre el cromosoma 11, p15.5 y posee 475 variantes alélicas, dentro de estas variantes alélicas se encuentra la hemoglobina S (HbS) que es la hemoglobina falciforme encargada de la formación de los glóbulos rojos en forma de hoz. Esta variante se debe al cambio del codón GAC normal que pasa a transformarse en GTC, provocando un reemplazo de un aminoácido (Ácido Glutámico) por Valina en la posición 6 de la cadena beta provocando la hemoglobina S en vez de la hemoglobina A. (Zulema Bustamantes 2002)

2.2 Rasgo falciforme: las personas portadoras de la hemoglobina S, por lo general son asintomáticas y sus series sanguíneas se encuentran en estado normal, y llegan a desarrollar su vida como otra persona normal. La concentración de hemoglobina S es menos del 50%, pero en eventos de anoxia, llegan a presentar complicaciones. (Zulema Bustamantes 2002)

2.3. Herencia de la Hemoglobina S: Según (Zulema Bustamantes 2002) se tienen 2 probabilidades en relación a la herencia de la hemoglobina S.

- Primero, si solo uno de los dos progenitores es portador de la hemoglobina S es decir solo tiene el rasgo falciforme, la posibilidad es que la mitad de los sus hijos sean sanos y la otra mitad sean portadores de la hemoglobina S.
- Segundo, si los dos progenitores tienen el rasgo falciforme, existen 3 posibilidades en cada embarazó, el 50% pueden llegar a presentar el rasgo falciforme, que el 25% presente la hemoglobina normal, y que el 25% presenta la enfermedad de células falciforme.

3. FISIOPATOLOGIA

(A. Rojas Martinez 2015) Dice que, la enfermedad de células falciformes incluye un grupo de desórdenes genéticamente heredados, que se caracterizan por la sustitución del aminoácido valina por un ácido glutámico en la sexta posición de la cadena β de globina. Esto conduce a cambios en la solubilidad y estabilidad de la hemoglobina en situaciones de baja saturación de oxígeno, agregándose la hemoglobina S desoxigenada en polímeros rígidos que dan forma de hoz al hematíe y dañan el endotelio vascular. Para el depósito de hemoglobina desnaturalizada sobre la membrana del glóbulo rojo se ejecuta de dos maneras:

1. Se distorsiona la pared haciéndolo más rígido y dándole una forma de hoz o media luna, estos eritrocitos son menos deformables en la microcirculación y provocan una serie de eventos que terminan en oclusión vascular, isquemia tisular y daño crónico de órganos. (Margarita Quintero 2012)
2. La Hb desnaturalizada afecta las bombas iónicas de la membrana y la salida de cationes del eritrocito produciéndose deshidratación celular e incremento de la adherencia al endotelio. La lesión endotelial suscita la liberación de mediadores inflamatorios y factores pro-coagulantes que modulan la respuesta local y pueden explicar la afectación de diversos órganos en esta patología.

Existen diversas alteraciones que condicionan la presentación. (Margarita Quintero 2012)

4. CARACTERÍSTICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

(Margarita Quintero 2012) Al comienzo, los recién nacidos son asintomáticos, debido a la presencia de la hemoglobina fetal. Los primeros signos por lo general comienzan dentro de los primeros 4 a 6 meses, ya que en estos momentos de su vida la hemoglobina fetal disminuye. Comúnmente se presentan síntomas y signos como:

- Palidez cutánea, además de Ictericia que se acentúa con los episodios infecciosos o vaso oclusivos.
- Cambios esqueléticos por expansión de la médula ósea: hipertrofia de maxilares con mala oclusión dental, también retardo en el desarrollo puberal.
- Hepatomegalia y esplenomegalia en los primeros años de vida, además de anemia crónica con aumento del gasto y el trabajo cardiaco, cardiomegalia y disminución de la tolerancia al ejercicio.

Otros autores como (Zulema Bustamantes 2002), afirman que, las anemias graves, crisis aplásicas, dactilitis o as conocido como el síndrome mano-pie (dolor e hinchazón en manos y pies), crisis dolorosas, infecciones graves, infartos óseos, dificultades visuales, entre otras.

5. DIAGNÓSTICO

5.1 Electroforesis de Hemoglobina a pH alcalino, test de solubilidad, test de falciformación, cuantificación de Hemoglobina A2 y Hemoglobina F:

La Hemoglobina A2 puede estar alta en el momento en que se combinan Hb falciforme con β talasemia. La electroforesis alcalina permite separar las Hb normales de un hemolizado. Si se identifica alguna Hb anómala, se amplía el estudio con electroforesis a pH ácido, separación de cadenas de globina e isoelectroenfoque si es posible. (Elena Cela 2010)

5.2 Electroforesis de Hemoglobina de los padres: es de mucha utilidad, nos sirve para establecer un diagnóstico definitivo, ya que la enfermedad es hereditaria autosómica recesiva, y de acuerdo a los criterios utilizados en la herencia de la hemoglobina S según (), nos ayudara a saber si el paciente afectado, sea portador o

no, ya se del rasgo falciforme, o de la enfermedad en sí. Se debe tener mucho cuidado al momento de la prueba, ya que se puede revelar una paternidad equivocada. (Elena Cela 2010)

5.3 Hemograma con reticulocitos y morfología eritroide: el porcentaje de hemoglobina puede ser normal en ciertas formas heterocigotos, mientras que en las formas más graves, suelen tener una variante que es directamente proporcional a la intensidad en la que se presente la enfermedad. En general, las formas asociadas a talasemia suelen ser microcíticas e hipocrómicas, dentro de este contexto, es la importancia del Volumen Corpuscular Medio (VCM). (Elena Cela 2010)

5.4 Otras pruebas diagnósticas utilizadas en el diagnóstico de Anemia de Células Falciformes:

Bioquímica en sangre con LDH, pruebas de Coagulación, Ferritina e Inmunoglobulinas, además de serología hepatitis B, hepatitis C, VIH, IgG CMV, parvovirus B19. Pruebas de Grupo sanguíneo, Rh y Fenotipo eritrocitario extendido (por lo menos C, E y Kell), y Glucosa 6P Deshidrogenasa (Elena Cela 2010)

6. TRATAMIENTO

6.1 HIDROXIUREA: el tratamiento con hidroxurea en individuos con enfermedad de células falciforme, ha disminuido las complicaciones graves de la enfermedad. (OMS 2006). Se ha demostrado que los niveles aumentados de Hemoglobina F en los pacientes con anemia de células falciformes, está asociado a menor frecuencia de complicaciones agudas y crónicas, y es allí donde actúa la hidroxurea (HU), ya que este medicamento causa inhibición de la síntesis de ADN e incrementa la producción de hemoglobina F y que a su vez disminuye la polimerización de la Hemoglobina S. (Margarita Quintero 2012).

Estos últimos 10 años, ha progresado mucho en varios aspectos, uno de ellos el tratamiento con hidroxurea, ha disminuido las crisis dolorosas y mejorando la calidad de vida en individuos afectas por esta enfermedad. (OMS 2006)

6.2 ÁCIDO FÓLICO: es de mucha utilidad en anemias hemolíticas. De gran importancia utilizarla en fases de acentuación de anemias por crisis vaso-oclusivas o infecciones. Por lo general se recomienda 1mg/día. (Margarita Quintero 2012)

6.3 TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS: es este hasta la actualidad el único tratamiento curativo de la enfermedad causada por células falciformes. Se ordena tener un antígeno leucocitario humano compatible con el del donante. Según estudios, se ha documentado una supervivencia del 85-95% en pacientes con drepanocitosis que han sido trasplantados y una mortalidad solo del 5-10%, está indicado en niños de 12-16 años con drepanocitosis severa. (Margarita Quintero 2012).

7. COMPLICACIONES AGUDAS

7.1 INFECCIONES: en niños menores de 5 años, es una de las principales causas de enfermedad y muerte. Al ser el bazo un órgano que sirve como filtro fagocítico, es decir, que elimina células dañadas, microorganismos circulantes, y además que produce antígenos, juega un papel importante en el aumento de la susceptibilidad a ciertas infecciones en este tipo de individuos, cuando se produce un aumento de eritrocitos dañados, el bazo sobrepasa su capacidad de filtración fagocítica, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional). (Margarita Quintero 2012)

7.2 SÍNDROME DE TÓRAX AGUDO: es uno de los principales factores de riesgo, se caracteriza por la presencia de infiltrado pulmonar en un Rx. de tórax, que involucra por lo menos una parte de pulmón, el paciente presenta dolor torácico, fiebre mayor de 38.5°, taquipnea, sibilancias, tos. Producida principalmente por infecciones causadas por gérmenes o virus como *Mycoplasma* o *Chlamydia*. (Margarita Quintero 2012)

7.3 CRISIS DOLOROSAS (VASO-OCCLUSIVAS): son episodios muy comunes en pacientes con esta enfermedad, originadas por infecciones, temperaturas extremas de frío o calor, deshidratación, hipoxia, estrés. Estas crisis dolorosas pueden ser localizadas o generalizadas, teniendo como las áreas más afectadas las extremidades, articulaciones, huesos largos. El dolor tiene unos factores neuropático con liberación de mediadores inflamatorios, produciendo modificaciones de los receptores de fibras A α y C, generalmente lancinante, urente, con alodinia. (Margarita Quintero 2012)

7.4 SECUESTRO ESPLÉNICO AGUDO: muy frecuente en pacientes menores de 3 años, reconocido principalmente por el aumento del tamaño del bazo, una disminución

de hemoglobina mayor a 2g/dl, aumento de los reticulocitos y trombocitopenia, pudiendo presentar un colapso circulatorio y muerte. (Margarita Quintero 2012)

7.5 PRIAPISMO: según (Elena Cela 2010) es un fenómeno vaso-oclusivo en la circulación peneana y produce erecciones dolorosas con o sin estimulación sexual. Se presentan dos formas de priapismo en personas con enfermedad de células falciformes:

1. Episodios graves que duran más de 2-4 horas y que, de no tratarse a tiempo, pueden producir impotencia. Se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato.
2. episodios transitorios (denominados en inglés “stuttering priapism”, stutter significa tartamudear) que duran menos de 2-4 horas.

7.6 APLASIA, ANEMIZACIÓN TRANSITORIA: para (Elena Cela 2010) es la supresión temporal de la eritropoyesis y puede provocar una anemia grave. La aplasia de la serie roja por lo general viene acompañada por un cuadro clínico de fiebre. Existen muchos virus que tiene la habilidad de suprimir la actividad de la medula ósea, uno de ellos son los parvovirus.

7.7 ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR: según (Margarita Quintero 2012) en individuos con esta enfermedad se presentan dos clases de eventos cerebros vasculares:

1. Infartos mayores en pacientes homocigotos antes de los 14 años, con daño de grandes vasos como la arteria carótida interna, cerebrales media y anterior y el polígono de Wills.
2. Infartos salientes de la sustancia blanca, provocando trastornos cognoscitivos y de aprendizaje.

8. COMPLICACIONES CRÓNICAS

8.1 RENALES: (Elena Cela 2010) afirma que, las alteraciones renales se dan en el 10% de pacientes en edad adulta, pudiendo llegar a provocar una insuficiencia renal.. Las crisis vaso-oclusivas en el riñón llegan a producir congestión, hemorragia, inflamación intersticial e infarto papilares. Clínicamente se manifiestan con hematuria, cuando existe lesión en los capilares renales, se produce una disminución de la capacidad de concentración urinaria.

TABLA 1. Complicaciones crónicas renales según (Elena Cela 2010)

| |
|---|
| Hipostenuria |
| Proteinuria (puede llegar a rango nefrótico) |
| Hiperfiltración glomerular |
| Infección urinaria (particularmente en gestantes) |
| Necrosis papilar aguda |
| Insuficiencia renal aguda |
| Carcinoma medular renal (también en portadores de HbS) |
| Hiperuricemia |
| Hematuria (80% originadas en riñón izquierdo) |
| Insuficiencia renal crónica |

8.2 COMPLICACIONES CRÓNICAS BILIARES Y HEPÁTICAS

- **Colelitiasis:** el barro biliar y la litiasis, tienen una gran prevalencia en casos de anemia de células falciformes. Pueden ser tanto sintomáticos como asintomáticos, los síntomas crónicos más frecuentes se presentan después de cada comida como náuseas, vómitos, molestias abdominales en el cuadrante superior derecho, colecistitis, cólico biliar o pancreatitis aguda. (Elena Cela 2010)

- **Hepatitis crónica:** la persistente continuidad de hepatitis B y C en pacientes con enfermedad de células falciformes, se relaciona directamente en la incidencia de la hepatitis por virus, a pesar de que, el riesgo es mucho mayor probablemente por las constantes transfusiones sanguíneas. (Elena Cela 2010)

8.3 COMPLICACIONES CRÓNICAS OSTEOARTICULARES, ULCERAS EN LAS PIERNAS

- **Hiperplasia de médula ósea:** la acelerada proliferación y expansión eritroide causada a efectos de la hemolisis crónica, pueden determinar una alteración y distorsión del crecimiento óseo anómalo, como: cráneo en torre, aumento del relieve de la frente, superposición del maxilar superior, alteraciones en la mordida. En cuanto a los huesos largos, la expansión de la médula ósea, tiene posibilidad de causar una

osteoporosis con fracturas patológicas así mismo en la columna vertebral. (Elena Cela 2010)

Úlceras en piernas: del 10 al 20% de los individuos con la enfermedad de células falciformes le aparecen, son más frecuente en los varones. Se describen a las úlceras como sobre-elevadas y dolorosas, acompañadas por celulitis reactivas y dentitis regionales (inguinales), llegando a localizarse en el tercio inferior de la pierna, y rara vez en el área pretibial o en el dorso del pie. Factores como traumatismos, infecciones graves, temperaturas altas y niveles bajos de hemoglobina fetal, hacen que se aparezcan estas úlceras. (Elena Cela 2010)

8.4 COMPLICACIONES CRÓNICAS CARDIOVASCULARES

- **Cardiomegalia:** es uno de los problemas más frecuentes, se produce por el aumento del gasto cardíaco producido por la anemia crónica. Se encuentra un aumento de tamaño de las cavidades izquierdas, y del ventrículo derecho, aumento de grosor del tabique interventricular. Un 10% de los pacientes llega a presentar un derrame pericárdico. (Elena Cela 2010)

- **Insuficiencia cardíaca:** es muy frecuente debido a la sobrecarga de volumen. En pacientes adultos mayores, esta complicación no es tan extraña. Siempre debe tenerse en cuenta los pacientes en la rehidratación tras una crisis dolorosa.. (Elena Cela 2010)

- **Tensión arterial:** los individuos que con enfermedad de células falciformes, tienen una presión arterial más elevada de lo esperado, lo que se ha llegado a considerar como una hipertensión arterial relativa. Se ha señalado la mayor incidencia de infarto cerebral y una menor supervivencia cuando la tensión arterial es elevada. (Elena Cela 2010)

- **Cardiopatía isquémica:** son raras, pero en niños se describieron casos de infarto de miocardio y disfunción ventricular. Se han descrito anomalías en la fracción de eyección y llenado ventricular durante la actividad física, e infartos de miocardio durante crisis de vaso-oclusión secundarias a infarto medular. (Elena Cela 2010)

8.5 COMPLICACIONES CRÓNICAS PULMONARES

Se ha descrito una hipertensión pulmonar, que se encuentra en relación directa con el grado de hemolisis y la baja del Óxido Nítrico. Frecuente en pacientes adultos y su

tasa de mortalidad predispone a ser precoz. La hemolisis provoca una disminución de Óxido nítrico por la inactivación del Óxido Nítrico producido por la hemoglobina libre en el plasma, también por la disminución de su síntesis, también al aumentar el catabolismo de la arginina por la aginasa, etc. (Elena Cela 2010)

9. PREVENCIÓN

¿Es posible prevenir la anemia falciforme? Claro que si, en la actualidad existen pruebas sanguíneas confiables como la Electroforesis de Hb, para así identificar el riesgo de tener un hijo afectado, y además, la biopsia corial, después de las nueve semanas de gestación nos permitirá el diagnóstico prenatal. (OMS 2006)

CONCLUSIÓN

La anemia de células falciformes, es una enfermedad genética, autosómica recesiva, que afecta el codón 6 beta, cambiando la forma del eritrocito en hoz, en el momento que el paciente está expuesto a bajas de oxígeno, presentaran crisis de dolor (vaso-oclusión), las cuales vienen acompañadas de series de complicaciones que si no se tratan de manera adecuada, podría llevar hasta la muerte.

El tratamiento a base de hidroxiurea, se basa solo en el control y la prevención de crisis vaso-oclusivas, la curación en la mayoría de los casos, se da mediante un trasplante de medula.

BIBLIOGRAFÍA

- A. Rojas Martinez, E. Calderon, M. Vidal, F. Arroyo, R. Garcia, L. Torres. «Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor.» *Revista 'Sociedad Española del Dolor', Volumen 22, N° 4, 2015: 165-167.*
- Elena Cela, Aurea Cervera, Cristina Diaz, Susana Rives, Juan Sevilla, Jose Salinas, Cruz Vecilla. *Guía de practica clinica sobre Enfermedad de Celulas Falciformes Pediatrica.* España: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediatricas, 2010.
- Margarita Quintero, Ajenadra Hernandez. «Anemia de Celulas Falciformes.» *Revista Gastrohnap, Volumen 14, Suplemento 1, 2012: 27-35.*
- OMS. *Anemia Falciforme, Informe de la secretaría.* 59° Asamblea Mundial de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 2006.
- Zulema Bustamantes, Roxana Garcia, Gabina Martinez. *Genetica, características de la hemoglobina S, Anemia Falciforme y Haplotipos.* Bolivia: Universidad Mayor de San Simón, 2002.