



ANEMIA DE CÉLULAS **FALCIFORMES**

Dr. José Luis Lamas Castellanos.

Medico Pediatra HematoOncologo

Jefe del programa de Hemofilia y otras Coagulopatías

Jefe de la Unidad Medicina Transfusional del CARS Sotero del Rio



Contenido

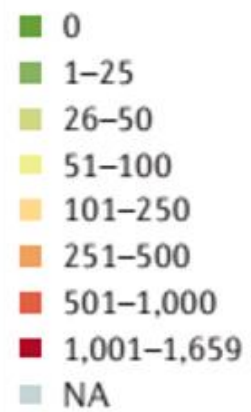
- 
1. Introducción
 2. Epidemiología
 3. Fisiopatología
 4. Cuadro Clínico
 5. Diagnostico
 6. Tratamiento
 7. Seguimiento

Introducción

La anemia falciformes es la hemoglobinopatía estructural mas frecuente a nivel mundial. Es una patología de herencia autosómica recesiva, en donde se produce un cambio de aminoácidos de acido glutámico por valina en la porción 6 de la cadena de β -globina, generándose Hemoglobina S (Hb S).

En la Hb S se produce un cambio de su carga eléctrica, en estado desoxigenado forma polímeros los cuales se tornan insolubles, llevando a hemolisis temprana de Glóbulo Rojo.

Births with
sickle cell anaemia
per 100,000 births
(2015)



Epidemiología

- Aproximadamente entre un 5% a 7% de la población mundial es portadora de genes de hemoglobinopatías, naciendo 300.000 afectados a nivel mundial por año.
- La ACF se distribuye a nivel mundial mediante los procesos migratorios; siendo más frecuente en África, Subsahariana, India, Arabia Saudita y el Mediterráneo.
- Nigeria es el país con más prevalencia (20 casos/1000 nacidos vivos)
- En América la ACF afecta a 1/365 nacidos afroamericanos y 1/16300 hispanosamericanos.

- 
- La ACF se considera un problema global de salud pública por la morbimortalidad asociada y deterioro de la calidad de vida.
 - En África causa el 5% de las muertes en la población de 5 años.
 - La supervivencia a mejorado en los últimos años gracias a la detección temprana y el tratamiento adecuado de los pacientes.
 - La mortalidad por ACF a disminuido en estas poblaciones en un 42% debido a la introducción de la vacuna antineumocócica.
 - En USA se estima una media de vida en 42 años en hombres y 48 en mujeres.
 - Sin embargo en poblaciones de África hasta el 50% de niños menos de 5 años mueren por sepsis y complicaciones.

Fisiopatología

- El evento primordial de la clínica y complicaciones en el paciente con ACF son producidas por la vaso-oclusión y la isquemia tisular secundaria.
- Durante el paso de los glóbulos rojos en la microcirculación se produce la desoxigenación de la Hb.
- La Hb S es menos soluble en un medio desoxigenado por lo que se polimeriza modificando y cambiando la forma de los Eritrocitos (forma de hoz o media luna) disminuyendo su flexibilidad. Este proceso inicial es el responsable de los grandes procesos fisiopatológicos que explican la clínica de esta patología (hemólisis intra y extravascular y la vaso-oclusión).

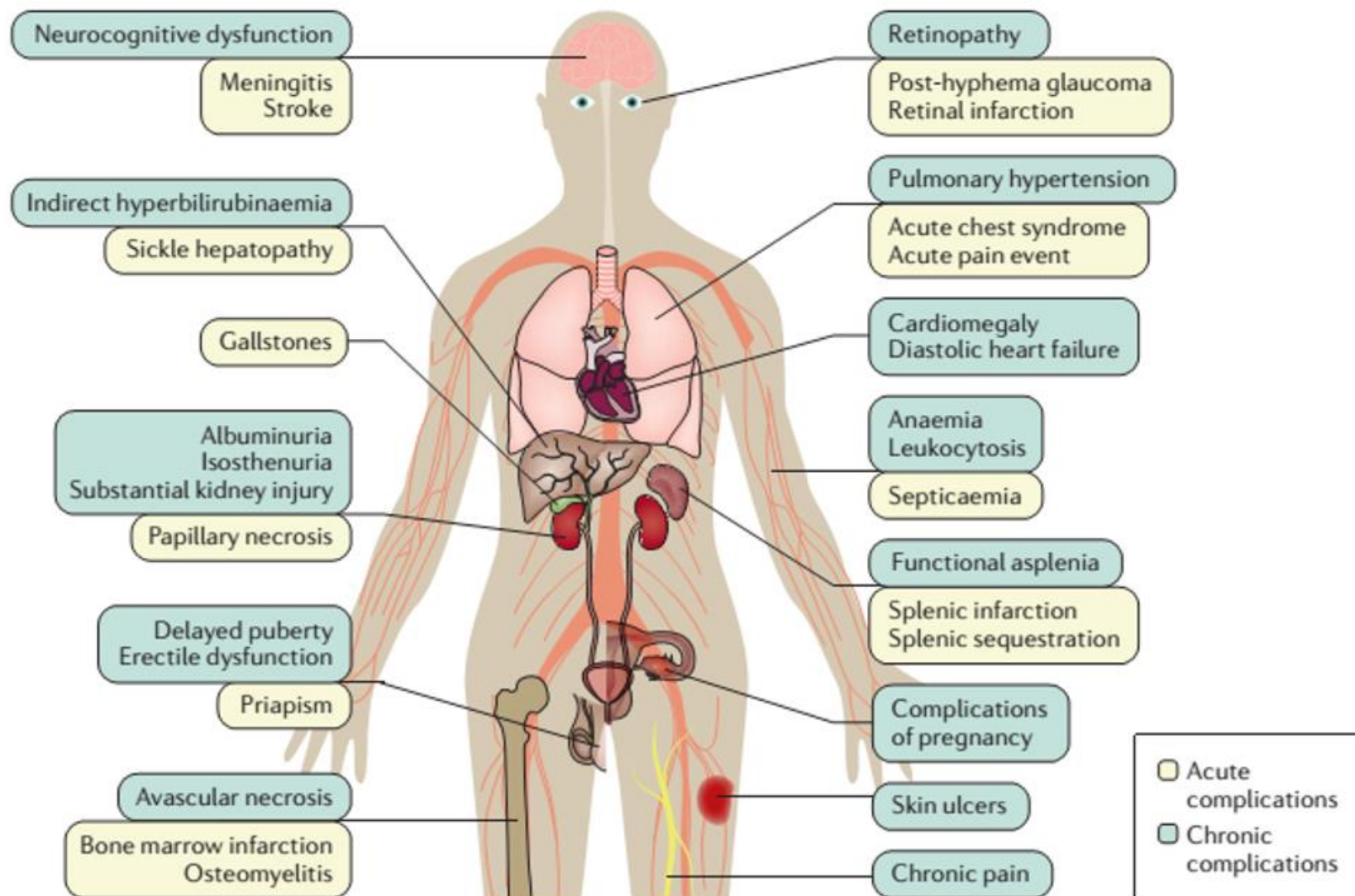


Figure 5 | **Sickle cell disease clinical complications.** Acute complications bring the individual with sickle cell disease (SCD) to immediate medical attention; pain is the most common acute complication. As individuals with SCD age, chronic complications produce organ dysfunction that can contribute to earlier death. Complications of pregnancy include pre-eclampsia, intrauterine growth restriction, preterm delivery and perinatal mortality.

Cuadro Clínico y Complicaciones

- La ACF muestra una considerable heterogeneidad fenotípica influida por factores genéticos y ambientales.
- La concentración de la HbF, la coexistencia de otras hemoglobinopatías, y determinados polimorfismos de nucleótidos simples modulan el riesgo de ciertas complicaciones.
- Existen factores ambientales (humedad, frío, polución) que influyen y aumentan los eventos vasooclusivos.
- Las manifestaciones clínicas aumentan con la edad y en lactantes la dactilitis (inflamación dolorosa de dedos de manos y pies), la anemia, la hiperbilirrubinemia, la esplenomegalia y las infecciones del tracto respiratorio son comunes.
- Usualmente el paciente sin crisis presenta palidez, ictericia, esplenomegalia, bajo peso y niveles de hemoglobina entre 6 y 8 gr/dl.

Complicaciones de la ACF

Dolor y Crisis vaso-oclusivas

Crisis Hemolíticas

Secuestro Esplénico

Síndrome Torácico Agudo

Dolor Abdominal

Priapismo

Enfermedad Cerebro Vascular

Complicaciones de la ACF

► Dolor y Crisis Vaso-oclusivas:

Son las que generan la principales manifestaciones y complicaciones de esta patología.

Entre las crisis óseas encontramos la dactilitis que es la primera manifestaciones en el lactante y se caracteriza por edema del dorso de manos y pies, dolor, derrame articular, fiebre, es mas común en las estaciones frías y asociadas a infecciones.

Los dolores óseos son 50 veces mas frecuente que la osteomielitis y la intensidad y duración del dolor son variables pudiendo comprometer múltiples sitios a la vez.

➤ Crisis Hiperhemolíticas:

A pesar de ser una anemia hemolítica, estas crisis han sido descritas asociadas a infecciones y ciertos medicamentos, o durante una crisis vaso-oclusiva severa, los cuales aumenta la destrucción de glóbulos rojos con una marcada disminución de la Hb, reticulocitosis y exacerbación de la ictericia.

➤ Aplasia pura transitoria Eritroide.

Se caracteriza por la disminución brusca de la Hb usualmente inferior a 5gr, con disminución de los reticulocitos (leucocitos y plaquetas normales) puede persistir por mas de dos semanas.

► Secuestro Esplénico:

Se presenta entre los 6 y 24 meses de edad usualmente puede ser fatal. Se caracteriza por esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el vaso, lo cual produce dolor abdominal, náuseas y vómitos. El nivel de Hb puede caer bruscamente seguido de shock hipovolémico y muerte.

En el hemograma hay anemia y trombocitopenia asociada.

► Síndrome Torácico agudo:

Es una de las complicaciones más comunes y puede poner en riesgo la vida. Su mayor incidencia es la adolescencia y con las infecciones son causas frecuentes de hospitalización y muerte. Debe sospecharse ante dolor torácico asociado a tos, disnea, fiebre y es indistinguible de una neumonía. Su etiología más frecuente en niños son las infecciones y otra causa son las embolización grasa secundaria a necrosis de la médula ósea, posterior a una crisis vaso-oclusiva por oclusión vascular pulmonar (trombosis).

► Dolor Abdominal:

Es una manifestación común que puede semejar a un abdomen agudo quirúrgico y puede producirse por obstrucción de vasos mesentéricos, por infartos hepáticos- esplénicos o de nódulos linfáticos.

Otras causas son la necrosis papilar renal, infarto vertebral y costal.

El dolor abdominal con fiebre, ictericia obstructiva y aumento de enzimas hepáticas, lleva al diagnóstico de colestasis intra hepática.

➤ **Priapismo:**

Se produce por obstrucción del flujo de salida venosa e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. La consulta a urgencia se estima en un 30%.

➤ **Enfermedad cerebro vascular**

Síndrome neurológico agudo por vaso-oclusión o secundaria a hemorragia.

De todos los episodios de ACV en pacientes con ACF el 90% de los casos son accidentes isquémicos y el 10% correspondes a hemorragias intracraneales.

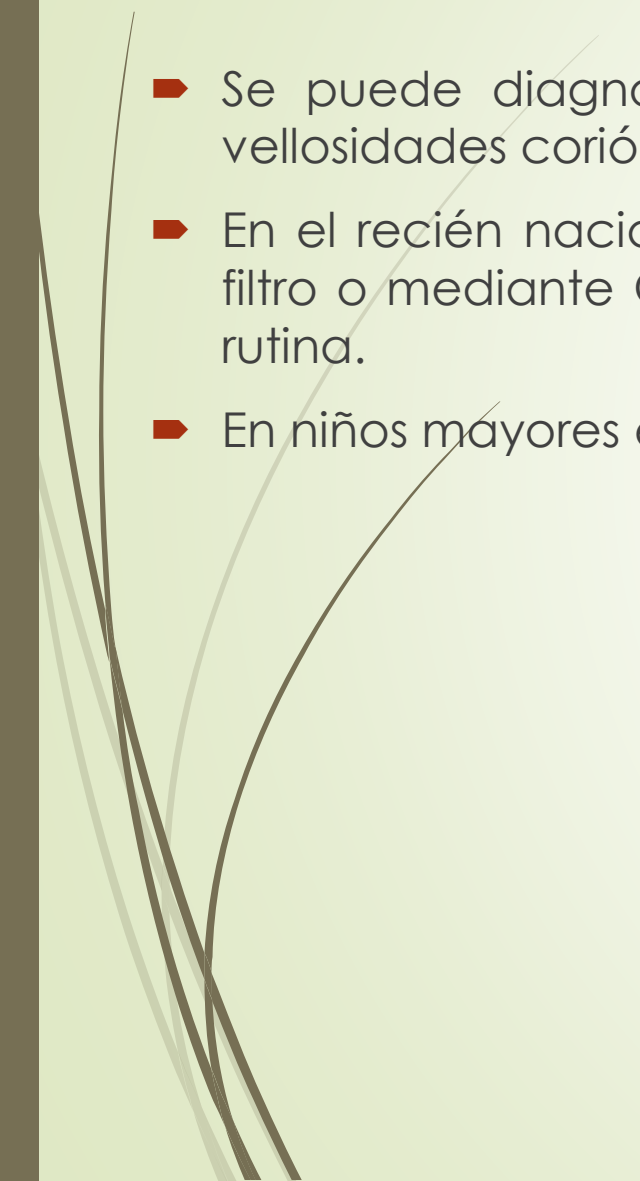
La mayor incidencia ocurre entre los 2 y 9 años disminuyendo con la edad.

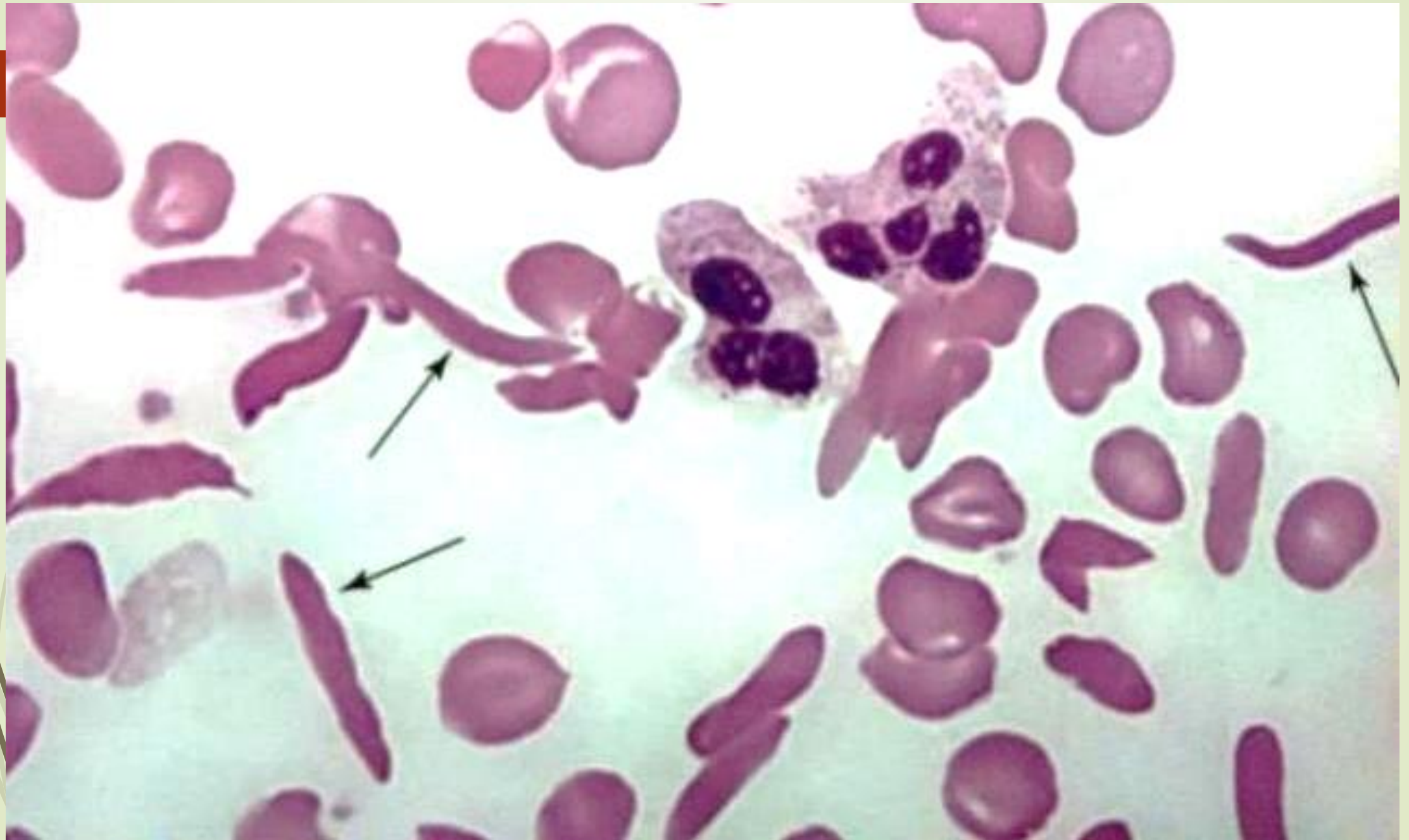
Se debe realizar seguimiento con Doppler transcraneal lo cual es un procedimiento no invasivo para identificar paciente que están en riesgo de ACV.

Diagnostico

Sospechar en:

1. Paciente de cualquier edad con antecedentes familiares de ACF.
2. Paciente de raza negra, y provenientes de zonas de gran incidencia con Anemia Normocítica Normocrómica.
3. Pacientes con características anteriores y signos de hemólisis con reticulocitos elevados.
4. Anemia acompañada de:
 - Sepsis.
 - ACV.
 - Dolor torácico agudo.
 - Priapismo.
 - Hiperesplenismo.
 - Úlceras en extremidades.

- 
- Se puede diagnosticar in útero mediante análisis de la mutación de ADN en biopsia de vellosidades coriónicas y fibroblasto fetales (antes de las 10 semanas de gestación).
 - En el recién nacido y lactantes con Electroforesis de Hb con muestra de sangre en papel de filtro o mediante Cromatografía líquida de alto rendimiento (HLPC) esta última no se hace de rutina.
 - En niños mayores el estudio de elección es la Electroforesis HB.
- 





Genotipo	Abrev	Nombre/Fenotipo	Hemograma
β_A/β_s	HbAS	Rasgo "Sickle cell" heterocigoto Clínicamente Sano	Normal
β_s/β_s	HbSS	Anemia células Falciformes Fenotipo Severo	Hb: 6-9 VCM: Normal Reticulocitos: 10 – 25%
β_s/β_c	HbSC	Heterocigoto para HbS y HbC Fenotipo severidad intermedia	Hb: 9-12 VCM: Normal Reticulocitos: 5 – 10%
β_s/β^0	HbS/ β^0 - talasemia	Heterocigoto para HbS y talasemia Fenotipo severo, similar a HbSS	Hb: 6-9 VCM: Dismin Reticulocitos: 10 – 25%
β_s/β^+	HbS/ β^+ - talasemia	Heterocigoto para HbS/Rasgo Talasémico Fenotipo leve a moderado	Hb: 10-13 VCM: Dismin Reticulocitos: 2 – 10%

Tratamiento

- Diferentes guías clínicas y manejo específico según edad; Enfocado en complicaciones
- ***Evitar la polimerización de Hb → Inducir Hb fetal***
- Existen 3 opciones terapéuticas validadas:
 - Hidroxiurea / L-Glutamina
 - Transfusión / Quelación
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Manejo de Soporte
 - Evitar deshidratación, ejercicios violentos, trabajos de parto, grandes altitudes....
 - Ácido fólico. No hay evidencia de real utilidad de suplementación

Hidroxiurea

- Citotóxico de fase S
- Estándar de tratamiento
 - Induce regeneración eritroides
 - Induce HB fetal
 - Inhibidor de ribonucleótido reductasa
 - Incrementa producción de ON
 - Disminuye moléculas de adhesión
 - Disminuye recuento de GB
- Reduce Sd. V-O; STA; Tx y Mortalidad
- No disminuye incidencia de ACVA
- Pese a la gran cantidad de evidencia a favor del uso, el acceso a esta es dispar en el mundo

L-Glutamina.

- Mecanismo:
 - Sickle cell capta mayor glutamina que eritrocitos normales
 - Esto es explicado por la necesidad de Sickle de aumentar su NAD⁺ para equilibrar su estado Redox.
 - Trabajos previos mostraron que uso de L-Glut baja adhesividad de GR a endotelio
- Algunos autores dudan aun del real efecto de L-Glut por escasa evidencia

L-Glutamina
0,3 g/Kg/día

Logró disminuir Crisis hemolíticas, crisis de dolor y casos de Sd. Torácico Agudo

Transfusión de Glóbulos Rojos.

1. Mantener HbS < 30%
2. Tx según manejo clínico
3. Indicaciones:
 - Anemia severa*
 - Sd. torácico agudo
 - Secuestro esplénico
 - Crisis aplásica por parvovirus
 - Crisis hemolíticas
 - Perioperatorio
 - Embarazo

1. Transfusión Aguda
 - Exacerbación Anemia (Hb < 9 g/dL)
 - Síndrome Torácico Agudo
 - Sd. Vaso Oclusivo SNC agudo
 - FOM: HbS < 30% y Hb > 10
 - Preoperatorio
2. Indicaciones Largo Plazo
 - **Prevención de ACV 1° ó 2°**
 - Sd. Torácico Recurrente
 - Progresión Falla orgánica

Trasplante Precursores Hematopoyéticos

Table I. Indications for haematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease (Angelucci *et al*, 2014; Walters *et al*, 2016; Horan *et al*, 2015).

Children	Adults (age 15–40 years)
Stroke or central nervous system event lasting longer than 24 h	Clinically significant neurological event (stroke) or any neurological deficit lasting >24 h
Impaired neuropsychological function with abnormal cerebral magnetic resonance imaging and angiography	History of ≥ 2 episodes of acute chest syndrome for 2 years despite supportive care measures
Recurrent acute chest syndrome	History of ≥ 3 severe pain crises per year for 2 years despite supportive care measures
Stage I or II sickle lung disease	Red cell transfusion therapy, ≥ 8 transfusions per year for ≥ 1 year, to prevent vaso-occlusive complications
Recurrent vaso-occlusive painful episodes or recurrent priapism	Tricuspid valve regurgitant jet ≥ 2.7 m/s on echocardiogram
Sickle nephropathy (glomerular filtration rate 30%–50% of predicted normal)	

Conclusión

- Patología emergente en nuestro país
- Eventos Fisiopatológicos Fundamentales: Anemia Hemolítica Crónica y Fenómenos Vaso oclusivos
- Diagnóstico Precoz mediante Tamizaje Neonatal permite aumento de sobrevida
- Desafíos de salud publica:
 - Instaurar técnicas de diagnóstico y seguimiento para manejo de estos pacientes (Tamizaje Neonatal, Doppler Transcraneal)
 - Desarrollar centros de manejo de estos pacientes con enfoque multidisciplinario