



LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORME (SICKLEMIA) COMO ENFERMEDAD GENÉTICA

Autores: Irma Isabel Ballester Tornés¹, Ennis Yanet Quincoses Nápoles², Bertha Báez Pérez³, Katrina Frías Gómez³, Alexis Luis Tornés Reyes⁴.

¹ Estudiante de 2do año de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Medicina Legal.

² Especialista en 1er grado en Medicina General Integral. Especialista en 1er grado en Fisiología. Profesora de Fisiología del Departamento de Ciencias Morfofisiológicas de la

³ Estudiante de 2do año de Medicina.

⁴ Estudiante de 1er año de Medicina.

Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma

E-mail: irma00@nauta.cu

Resumen

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno genético autosómico recesivo. Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en todo el mundo y se produce por alteración en los genes de la cadena de globina. La incidencia de esta enfermedad ha venido aumentando debido a la migración de personas de áreas con mayor prevalencia de ECF. Por esta razón resulta importante conocer y considerar este diagnóstico en un grupo seleccionado de pacientes con anemia, para prevenir y tratar las diferentes complicaciones de la enfermedad. **Objetivo:** Describir las características fundamentales de la anemia falciforme, haciendo especial énfasis en su genética. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica empleándose para ello 19 artículos, en inglés 17 y en español 2. **Resultados:** la literatura reportó predominio de los estudios cuasiexperimentales (65,43 %), y 7 guías de manejo, diagnóstico y tratamiento. Se diagnosticó fundamentalmente en niños, con predominio en raza negra. La mayor parte de la bibliografía empleada reportó los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad. **Conclusiones:** la anemia es la manifestación primaria de la ECF. Los niveles de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos pueden ser normales y la resistencia globular está disminuida.

Palabras clave: Anemia; Célula Falciforme; Hemoglobinopatías; Hemoglobina



INTRODUCCIÓN

La anemia falciforme es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, asociada con episodios de dolor agudo y daños progresivos en diferentes órganos. ⁽¹⁾ Fue la primera enfermedad de origen molecular reportada en el mundo, y en la actualidad es la hemoglobinopatía más frecuente, con más de 250 millones de portadores a nivel mundial. ⁽²⁾

En Cuba, la frecuencia de portadores para esta enfermedad oscila entre el 3 % y el 10 % en las diferentes regiones, siendo mayor en algunas provincias orientales como Santiago de Cuba. Desde la década de los 80 se estableció el Programa de prevención de anemia falciforme en el país, que permite la pesquisa de todas las gestantes mediante la realización de electroforesis de hemoglobina a la captación del embarazo, con el objetivo de identificar las parejas con riesgo de tener descendencia afectada por esta hemoglobinopatía y brindarles, como parte del asesoramiento genético, la opción del diagnóstico prenatal de la anemia falciforme. ⁽³⁾

Las manifestaciones de esta enfermedad se producen debido a las alteraciones estructurales de la hemoglobina que conlleva a fragilidad y la inflexibilidad de los glóbulos rojos drepanocíticos cuando son expuestos a deshidratación, infección o suministro deficiente de oxígeno, que causan oclusión vascular y aumento de la viscosidad sanguínea. ^(2,3)

Desde 1983 Cuba posee un programa de diagnóstico prenatal, que cubre a todas las embarazadas y permite a las parejas portadoras conocer el estudio de su hijo antes del nacimiento y, previo consejo genético, puede decidir continuar o no el embarazo. Ello ha permitido disminuir la incidencia de la drepanocitosis al nacer, como promedio, a 10 personas cada año, respecto al centenar que se reportaría según los portadores actuales y el número de habitantes, afirmó el doctor Machín, también jefe del Servicio de Pediatría del IHI. ⁽⁴⁾

Debido a que la anemia falciforme constituye un problema de salud a nivel mundial, principalmente en los países con ascendencia africana, entre los cuales se encuentra Cuba, esta investigación tiene el propósito de explicar las características fundamentales de la anemia falciforme, haciendo especial énfasis en su genética

Objetivo general: describir las características fundamentales de la anemia falciforme, haciendo especial énfasis en su genética .



Materiales y métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica y para ello se emplearon 19 artículos, en inglés 17 y en español 2. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares.

Se incluyeron aquellos estudios en idioma español e inglés, publicados hasta el 2019, que incluyeran la fitopatología o la base genética de la Sicklemia,

La fase de elegibilidad fue ejecutada por tres revisores, quienes analizaron los 19 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

DESARROLLO

La anemia drepanocítica (Sicklemia) es causada por mutaciones puntuales en el gen HBB, localizado en el brazo corto del cromosoma 11, locus 15.5. La variante alélica β S, originada por una sustitución de adenina por timina en el sexto codón del gen de β globina, es la causa más común de anemia falciforme, resultando la más frecuente en los africanos y su descendencia.⁽⁵⁾

El resultado de esa sustitución provoca la aparición de un residuo de valina en lugar de ácido glutámico, por lo que al ser este un aminoácido apolar, surge un "parche" hidrofóbico en la superficie de la molécula. Esta alteración tiene poco efecto sobre la solubilidad de la hemoglobina S oxigenada, pero sí se reduce significativamente en la molécula desoxigenada. Por otra parte, la variante alélica β C (HbC), es producto de la sustitución de guanina por adenina, lo que genera que en el ARNm se encuentre codificado el aminoácido lisina en lugar de ácido glutámico. Aunque la frecuencia de esta mutación es menor, el número de adultos afectados con la variante alélica β C en doble dosis es casi igual que el de los adultos SS, debido a que los pacientes con genotipo CC tienen una supervivencia cercana a la normal, ya que la anemia hemolítica característica de esta hemoglobinopatía es ligera.⁽⁶⁾

Fisiopatología

En el adulto normal existen tres tipos de hemoglobina identificables en electroforesis. La hemoglobina A (Hb A) o adulta que es $\alpha_2\beta_2$ corresponde al 95 a 98%, la hemoglobina A2 formada por $\alpha_2\gamma_2$ que corresponde al 2 al 3%, y la hemoglobina F o fetal formada por $\alpha_2\sigma_2$ que está presente a nacer y va disminuyendo progresivamente hasta los seis meses de vida, correspondiendo aproximadamente al 1% de la Hb del adulto. La Enfermedad de Células Falciformes (ECF) se produce por alteración estructural en las cadenas β , resultando la denominada Hemoglobina S (Hb S) (1; la mutación más común es en el codón 6 de la β -globina se cambia un ácido glutámico por valina (cromosoma 11). Los pacientes homocigotos para esta mutación se



representan como Hb SS y corresponden al 60-65% de los pacientes sintomáticos ⁽⁷⁾. (ver foto 1)

Los pacientes con hemoglobina S pueden ser:

Heterocigoto para Hemoglobina S (Hb AS), por tan la enfermedad, pero no tienen manifestaciones clínicas.

Heterocigoto para Hemoglobina S y C (Hb SC, HBS- β) u otras variantes de p hemoglobina. Causan sintomatología intermedia.

Homocigoto para la Hemoglobina S (Hb SS) que corresponde a la ECF con las manifestaciones más severas.

Durante el paso de los glóbulos rojos en la micro-circulación se produce la desoxigenación de la Hb. La hemoglobina S se polimeriza en ausencia de oxígeno, esto aumenta la permeabilidad de la membrana a los cationes, lo que determina que varios sistemas de transporte se activen, causando salida de agua y deshidratación del glóbulo rojo. Los glóbulos rojos con hemoglobina polimerizada son rígidos, cambian su forma (forma de hoz o media luna), lo cual determina hemólisis, oclusión de la microcirculación e infartos que se manifiestan como crisis veno-oclusivas ⁽⁸⁾.

Los síntomas derivados de ECF son más evidentes en la medida que disminuye la hemoglobina fetal, a partir de los seis meses de edad. Se puede considerar que la vaso oclusión y la hemólisis son los dos síndromes que explican las manifestaciones clínicas de esta patología ^(8,9).

Las crisis vaso oclusivas son causadas por el atrapamiento de eritrocitos y leucocitos en la microcirculación, produciendo obstrucción vascular e isquemia tisular. A pesar de que este proceso requiere de la polimerización de la Hb S, el evento que gatilla la obstrucción vascular es de tipo inflamatorio y resulta de una interacción entre el eritrocito y el endotelio vascular, ocasionando episodios de obstrucción e isquemia que van seguidos de restitución del flujo vascular, lo que causa daño tisular mediado por la reperusión. Además, se desencadena un stress oxidativo que conlleva a la sobreexpresión de moléculas de adhesión con aumento de la síntesis de citokinas inflamatorias y leucocitosis. ⁽⁹⁾

La hemólisis también es producida por la polimerización de la Hb S. Cuando la hemólisis es intensa puede desencadenar colelitiasis, úlceras en las piernas, priapismo e hipertensión pulmonar. La liberación de hemoglobina libre en el plasma producto de la hemólisis intravascular genera radicales superóxido e hidroxilo, los cuales son potentes inhibidores de óxido nítrico (NO). Este compuesto se produce en condiciones normales en el endotelio y regula el tono vasodilatador basal, inhibe las plaquetas, la activación hemostática y la expresión de moléculas de adhesión dependientes del factor nuclear κ (FN κ). La liberación de Hb al plasma además produce disfunción endotelial y resistencia al óxido nítrico. La hemólisis también causa liberación de la arginasa 1 del eritrocito, que metaboliza la arginina en ornitina, causando depleción



del sustrato requerido para la síntesis del óxido nítrico. Todo esto contribuye a mantener el estado de hipercoagulabilidad, con aumento de la activación plaquetaria y de factores pro coagulantes en la sangre ^(6,9).

Manifestaciones clínicas

La anemia es la manifestación primaria de la ECF. Los niveles de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos pueden ser normales intercrisis. Los drepanocitos no siempre son evidentes, ya que aparecen en presencia de hipoxemia. La anemia se puede agravar por secuestro esplénico o hepático y por aplasia medular secundaria a infección por Parvovirus B19. Las crisis hemolíticas producen ictericia y determinan propensión a colelitiasis precoz. Es posible encontrar leucocitosis y trombocitosis reactiva. En caso de asplenia funcional encontramos corpúsculos de Howell Jolly ⁽¹⁰⁾.

El dolor óseo, causado por oclusión microvascular con isquemia tisular, es uno de los síntomas más frecuentes. En lactantes es característica la "dactilitis", que se refiere a edema doloroso en manos y pies. La intensidad del dolor requiere generalmente hospitalización para analgesia endovenosa con uso de opioides y pueden determinar un deterioro importante de la calidad de vida. Puede producir secuelas de infartos óseos. ⁽¹⁰⁾

El síndrome torácico agudo es la segunda causa de hospitalización y la primera causa de muerte en pacientes con ECF. Se presenta especialmente en niños entre 2 a 5 años, sus síntomas son dificultad respiratoria, dolor torácico asociado a hipoxia y fiebre. Sólo en 50% de los casos se logra aislar algún agente infeccioso ⁽¹¹⁾.

El accidente cerebrovascular en pacientes con anemia de células falciformes en el 90% de los casos son accidentes isquémicos, el 10% corresponden a hemorragia intracraneal. La mayor incidencia se presenta entre los 2 y 9 años de edad y de un 11% en menores de 20 años. La causa es la combinación de eritrocitos falciformes en la microvasculatura e hiperplasia de la íntima, secundaria a las propiedades procoagulantes de los eritrocitos. Su evolución suele ser recurrente hasta producir déficit neurológico, con especial compromiso de las funciones neurocognitivas de los sistemas frontales. ^(7,8)

Las crisis vasoclusivas del bazo pueden manifestar se inicialmente como esplenomegalia y finalmente llevan a asplenia funcional. Esto determina un aumento del riesgo de infecciones por organismos capsulados, principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. ⁽¹²⁾

Otro cuadro clínico característico es el secuestro esplénico agudo que se define como esplenomegalia en asociación con descenso de nivel de hemoglobina en al menos 20% del valor basal. El 75% de los casos ocurre en menores de 2 años, con una mortalidad de aproximadamente el 3%; con una recurrencia del 50- 75% ⁽¹¹⁾.



Priapismo: definido como erección prolongada (± 4 h) y dolorosa del pene. Puede ocurrir en niños desde los 3 años de edad y en general el 30% de los pacientes con ECF han presentado un episodio antes de los 15 años. ⁽¹³⁾

Otros problemas de la ECF incluyen la osteomielitis, necrosis avascular de cadera, retinopatía, necrosis papilar e insuficiencia renal ⁽¹²⁾.

Diagnóstico

La sospecha clínica es fundamental para poder hacer el diagnóstico, ya que el hemograma no siempre es característico. Se puede observar anemia normocítica normocrómica, con o sin reticulocitosis. En el frotis pueden no ser evidentes los glóbulos rojos en forma de hoz y para verlos será necesario someterlos a hipoxia en el "Test de Sickling", que consiste en exponer las células sanguíneas a un reductor de oxígeno (metabi-sulfito de sodio) para desoxigenar hemoglobina e inducir la formación de células falciformes. La prueba es positiva si se observan drepanocitos al microscopio después de 24 h ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de certeza se basa en el análisis de la hemoglobina por electroforesis en pH alcalino o cromatografía. También se han implementado técnicas de espectrometría de masa y análisis de ADN. ⁽¹¹⁾

Tratamiento

La detección precoz es fundamental para manejar en forma adecuada e idealmente prevenir las complicaciones. Es fundamental la educación a familiares para reconocer tempranamente las complicaciones y explicar los desencadenantes de crisis, de esta forma reducir la morbilidad, especialmente respecto al uso de profilaxis antibiótica con Penicilina (al menos hasta los 5 años). ^(7,9)

La mortalidad por ECF en afroamericanos menores de 4 años disminuyó en un 42%, entre 1999-2002, debido a la introducción de la vacuna antineumocócica. Es fundamental el uso de vacunas antineumococo, meningococo, H. Influenzae y hepatitis B según las recomendaciones de ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). ⁽¹⁴⁾

Evaluar compromiso de órganos: función pulmonar, hepática y renal, doppler transcraneal y evaluación del desarrollo cognitivo. En caso de transfusiones repetidas, medición de ferritina para planificar la quelación de hierro ⁽¹⁵⁾.

Hidroxiurea o hidroxycarbamida

La hidroxiurea ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la ECF. El mecanismo de acción se basa en aumentar la cantidad de hemoglobina fetal que inhibe la polimerización de Hb S. También se ha postulado que puede actuar a través de mielosupresión, por disminución de los neutrófilos circulantes, células que juegan



un importante papel en la patogénesis de algunas complicaciones de la ECF derivadas de la disfunción endotelial y la inflamación crónica. Está indicada en lactantes mayores de 9 meses, niños y adolescentes para reducir complicaciones relacionadas con la ECF. ^(13, 14)

Glutamina

Recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de la ECF en mayores de 5 años ⁽¹⁶⁾.

Transfusión

El manejo con transfusiones se empezó a usar des de antes de entender la fisiopatología de la enfermedad de células falciformes. El principio de esta terapia es recibir eritrocitos del donante que contienen concentración normal de Hb A. En todos los casos se busca disminuir la Hb S a menos de 30% del total de la hemoglobina. La decisión de transfundir se debe realizar haciendo un balance entre los riesgos y los beneficios ⁽¹⁵⁾.

Las transfusiones a largo plazo también buscan suprimir la producción medular de glóbulos rojos, en pacientes con síndrome pulmonar agudo recidivante, que no responden a hidroxiurea, para prevenir el accidente vascular cerebral o cuando hay daño orgánico progresivo ⁽¹⁷⁾.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El único tratamiento curativo disponible es el tras plante de precursores hematopoyéticos. La indicación de trasplante es: pacientes con afectación del SNC, episodios recurrentes de síndrome torácico agudo, crisis de dolor severo con afectación de la calidad de vida, anemia severa y/o requerimiento transfusional importante con sobrecarga de Fe ⁽¹⁸⁾.

Genética

La transmisión génica se debe a un gen de herencia autosómica recesiva; así pues Los individuos [homocigóticos recesivos](#) (ss) sólo producen globina beta conteniendo [valina](#). El número de hematíes falciformes alcanza todo el tracto venoso y cualquier esfuerzo podría provocarles la muerte. Afecta a 4 por cada mil individuos de la población afroamericana.

Los individuos heterocigóticos (AS) fabrican la mitad de globina beta con [ácido glutámico](#) y la otra mitad con valina, de tal manera que sólo una centésima parte de sus eritrocitos son células falciformes. Pueden llevar una vida bastante normal, aunque no les es muy recomendable hacer grandes esfuerzos. Padecen una leve anemia a veces incluso inapreciable. Afecta al 8% de la población afroamericana.



Los estudios muestran que en las zonas donde el paludismo o [malaria](#) era o es un problema, los individuos que heredan un solo [alelo](#) de la [hemoglobina S](#) -y que por tanto son portadores del rasgo de la célula falciforme- tienen una ventaja para sobrevivir; a diferencia de los individuos con genes de hemoglobina normales. A medida que las poblaciones iban migrando de un lugar a otro, la transformación de la célula falciforme se extendió a otras zonas del Mediterráneo y de allí al Oriente Medio, y finalmente al hemisferio occidental (a causa, entre otras cosas del mercado de esclavos negros).

En los Estados Unidos y otros países en los que el paludismo no es un problema, el gen de la hemoglobina falciforme no constituye ya una ventaja para sobrevivir. En cambio, puede ser una seria amenaza para los hijos del portador, ya que estos pueden heredar dos genes anormales de hemoglobina falciforme y entonces desarrollar anemia falciforme homocigótica.⁽¹⁹⁾ (ver foto 2)

CONCLUSIONES

- La anemia falciforme es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones puntuales en el gen HBB . Los pacientes con hemoglobina S pueden ser: heterocigoto para Hemoglobina S (Hb AS), heterocigoto para Hemoglobina S y C (Hb SC, HBS-β) u homocigoto para la Hemoglobina S (Hb SS), que corresponde a la ECF con las manifestaciones más severas. La anemia es la manifestación primaria de la ECF. Los niveles de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos pueden ser normales intercisas. Las drepanocitosis no siempre son evidentes, ya que aparecen en presencia de hipoxemia. El diagnóstico de certeza se basa en el análisis de la hemoglobina por electroforesis en pH alcalino o cromatografía. También se han implementado técnicas de espectrometría de masa y análisis de ADN.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pawl ski JR, Hess DT, Staler JS. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. Proco Natal Ajad Si USA. 2015; 102(7):2531-6.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle cell disease. Lancet. 2017; 376 (9757).
3. Granda H, Gásperi S, Corticos A, Martín MR, Cuadras Y, Calvo M, et al. A Cuban programme for prevention of sickle cell disease. Lancet. 2010 ;337(8734):152-3.
4. Iris de Armas Padrino. Mayor expectativa de vida de pacientes con Sicklemia en Cuba. Agencia Cubana de Noticias. 2015 [citado 10 Ab 2020]
5. Wood ET, Stover DA, Slatkin M, Nachman MW, Hammer MF. The beta-globin recombinational hotspot reduces the effects of strong selection around the HbC, a recently arisen mutation providing resistance to malaria. Am J Hum Genet. 2018; 77(4):637-42.
6. Trompeter S, Roberts I. Haemoglobin F modulation in childhood sickle cell disease. Br J Haematol. 2016; 144 (4):308-16.
7. Adekile AD. What's new in the Pathophysiology of Sickle Cell Disease?. Med Prin Prac 2015;22:311-2.
8. Lanzkowsky P. "Hemoglobinopathies". Manual of Pediatric Hematology and Oncology, ed 5 (2016):200-46.
9. Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle cell disease". The Lancet 376(9757) (2010):2018-31.
10. Yawn Barbara P, et al. "Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members". Jama 312(10), (2014):1033-48.
11. Simon, Erica, Brit Long, Alex Koyfman. "Emergency medicine management of sickle cell disease complications: an evidence-based update". The Journal of Emergency Medicine 51(4), (2016):370-81.
12. Meier E, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: past successes and future challenges. Pediatric research 2016.
13. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. British journal of hematology 2014;166:165-76.



14. Sociedad Española de Hematología. "Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica". Madrid: SEHOP (2010).
15. Ware Russell E, et al. "Sickle cell disease". The Lancet (2017).
16. Henney M, Ware R. Sickle cell disease. Chapter 20. En Nathan and Oski Pediatric Hematology and Oncology.
17. Wilmore DW. Food and Drug Administration Approval of Glutamine for Sickle Cell Disease: Success and Precautions in Glutamine Research. J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(6):912-7.
18. Josephson C, Su L, Hillyer K, Hillyer C. Transfusion in the Patient With Sickle Cell Disease: A Critical Review of the Literature and Transfusion Guidelines. Transfusion Med Rev 2017;21:118-33.
19. Matthew M. Hsieh, Courtney D. Fitzhugh and John F. Tisdale Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. Blood 2015; 118, 5:1197-207.



Anexos:



Foto 1

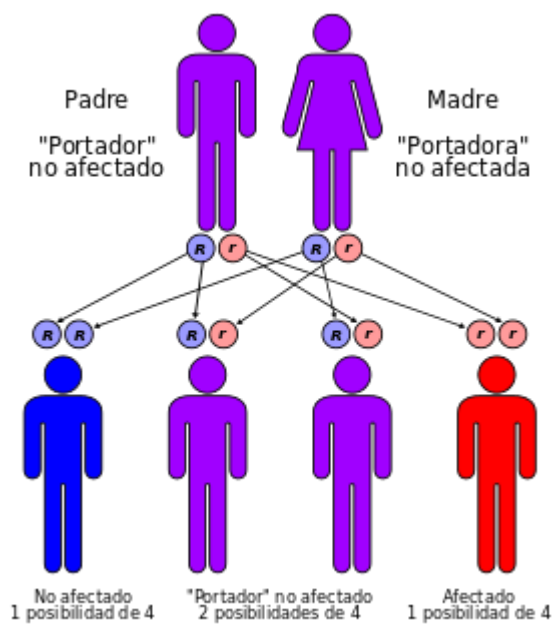


Foto 2