

Hemoglobinopatías en niños**Fabio D. Pereira, M.D.¹, Isabel Sáenz, T.M.²****RESUMEN**

Las enfermedades hereditarias por hemoglobinas anormales afectan a millones de personas en todo el mundo. Las más importantes son las que comprometen las cadenas β de la hemoglobina (HGB) y, por supuesto, la más común es la drepanocitosis o anemia de células falciformes. Todas estas entidades son más frecuentes en personas de raza negra y su mestizaje. En este trabajo se pretende dar una información general sobre tales enfermedades con su comportamiento clínico en niños.

Palabras claves: Hemoglobinopatías. Drepanocitosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor concentración del gen para la drepanocitosis ocurre en la población negra de África Ecuatorial, donde hay grupos en los que el gen afecta hasta 40% de la población; el rasgo falciforme es muy común en los negros americanos traídos de África como esclavos, en los que alcanza hasta 8% de prevalencia¹; en Brasil, en poblaciones con mezcla racial, el gen alcanza entre 5% y 6% de prevalencia².

En una población homogénea de raza negra, el riesgo de tener un niño con enfermedad homocigota es de 1 en 600 recién nacidos vivos. En Colombia no hay estudios sistemáticos sino parciales en algunas poblaciones a riesgo en los departamentos de Chocó, Antioquia y Valle del Cauca, pero estos datos se pueden extrapolar para entender por lo menos la magnitud del problema^{3,4}. En un estudio de una población de raza negra en Salahonda (cerca de Tumaco) se encontraron 10% de rasgo falciforme y 1% de hemoglobinopatías mayores⁵.

En el Cuadro 1 se describe el registro del Laboratorio de Hematología de la Universidad del Valle, sobre las electroforesis de HGB realizadas en personas remitidas con sospecha de

hemoglobinopatías. Si bien no se trata de una muestra representativa de la población, por lo menos permite tener una idea de la distribución de las diferentes entidades. Hay que tener en cuenta que en poblaciones de alta mezcla racial, como sucede en algunas áreas de Colombia, hay muchos pacientes aparentemente «mestizos» y aun blancos con estas enfermedades.

Cuadro 1
Distribución de Electroforesis de HGB en Personas con Sospecha de Hemoglobinopatías.

Hemoglobina	Nº	%
AA	739	54.7
AS	333	24.7
SS	117	8.7
SC	63	4.7
AC	51	3.8
S-TAL	22	1.6
CC	19	1.4
AD	6	0.4
Total	1,350	100.0

GENÉTICA

El gen para la producción de cadenas β se localiza en el cromosoma 11, donde ha ocurrido un cambio en el codón GAG a GTG, que da por resultado la sustitución de un aminoácido, valina, por ácido glutámico en la po-

sición 6 de la cadena β , lo que origina una HGB anormal llamada S' en lugar de la HGB A normal. El estudio de los padres de un niño con drepanocitosis revela que hasta 40% de su hemoglobina es anormal; el resto sigue siendo HGB A. Los padres, por tanto, poseen un gen normal para HGB A y otro responsable de la síntesis de S (AS).

Este gen es autosómico y su herencia sigue un patrón mendeliano común y corriente; sin embargo, el hecho que el paciente heterocigoto (AS) tenga niveles importantes de HGB S, indica que el gen se comporta como codominante^{1,6}.

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La sustitución de un aminoácido genera cambios profundos en la solubilidad molecular de la HGB. Las soluciones de HGB S, cuando la oxigenación es completa, son iguales a las normales; sin embargo, cuando se deoxigenan se produce un aumento marcado en la viscosidad con disminución de la solubilidad, lo que indica polimerización de la HGB; el cambio físico depende de la formación de fibras polarizadas o tactoides largas y rígidas que se organizan en paralelo, y esto se refleja en el aspecto de los eritrocitos que adoptan el tipo falciforme (en hoz). Estas células pueden cambiar de forma, según el grado de oxigenación (reversibles), hasta que

1. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Tecnóloga Médica, Laboratorio de Hematología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

llegan a ser irreversibles, muy densas, como las que se ven en los casos típicos de la enfermedad homocigota. Tales eritrocitos tienen contenido bajo de K, concentraciones altas de Na y Ca, agotamiento de ATP y del agua con HGB concentrada^{1,6}.

Las pruebas de filtro (tamizaje) para buscar las células falciformes son muy sencillas, especialmente la preparación de drepanocitos con metabisulfito; el diagnóstico se debe confirmar por electroforesis de HGB en pH alcalino; ocasionalmente se requerirá electroforesis en pH ácido para combinaciones con otras HGB, o cuantificación de HGB fetal y A² cuando hay talasemia asociada. Siempre que se encuentra un caso índice (de hecho se debería hacer prueba de drepanocitos a todo niño de raza negra) es conveniente practicar electroforesis de HGB a toda la familia o por lo menos prueba de drepanocitos, para la consejería genética apropiada.

RASGO FALCIFORME

Estos pacientes siempre tienen concentraciones de HGB S por debajo de 45% en sus células rojas (el resto es HGB A); por tanto, en condiciones usuales, el rasgo falciforme no tiene consecuencias fisiológicas o hematólogicas importantes. El único hallazgo constante es un nivel de HGB un poco menor que lo normal para la edad. Puede haber cierto grado de hipostenuria, episodios muy raros de hematuria y casos de crisis vasooclusivas en situaciones extremas de hipoxia. La importancia de esta condición radica en la presencia del gen y la posibilidad de transmitirlo a la mitad de la descendencia, además del riesgo de encontrarse con otra pareja igual o con otras hemoglobinopatías o talasemias que se pueden combinar con HGB S. Aquí radica la importancia del descubrimiento del gen^{1,6}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anemia de células falciformes.

En los Cuadros 2, 3 y 4 se detallan las características de los síndromes de hemoglobinopatías S más comunes, en un estudio realizado en la Clínica de Hematología Infantil del Hospital Universitario del Valle, Cali. El más severo es siempre el SS, el más leve es el SC y el S-Tal es intermedio, aunque algunos de estos últimos son bastante sintomáticos. Llama la atención que un número importante de niños son blancos o mestizos aunque, por supuesto, casi todos son negros; esto es importante en el medio de Cali por la mezcla racial.

Cuadro 2
Hemoglobinopatías en niños (n = 63)

Hemoglobinopatía	Nº	%
SS	43	68.2
SC	11	7.4
S-Tal	9	14.3

Nota. Estos datos se extrajeron de las historias clínicas de los niños, pero también se incluyen en el Cuadro anterior.

Cuadro 3
Distribución de Hemoglobinopatías en Niños por Raza (n = 63)

Raza	Nº	%
Blanco	4	6.3
Negro	49	77.7
Mestizo	10	16.0

En los primeros 6 meses de la vida, es raro tener síntomas por la persistencia de la HGB fetal hasta esta edad⁷⁻⁹. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se caracterizan por sus extremas variaciones de un paciente a otro, y aun en la misma persona en diferente época, puede haber períodos de crisis repetidas o ausencia de síntomas por mucho tiempo. La variabilidad puede ser espectacular en una misma familia, p.e., hermanos.

Cuadro 4
Hemoglobinopatías en Niños.
Severidad según Hemograma.

Hemoglobinopatía	SS	SC	S-Tal
HGB	7.2	10.2	8.2
Reticulocitos	18.6	5.1	15.5
Nº	30	7.0	7.0

Nota. Sólo están los asistentes regulares a la clínica. Se excluyeron los que abandonaron el seguimiento (n = 19).

Aunque la enfermedad puede afectar cualquier órgano o sistema, en los niños se caracteriza por crisis repetitivas e infecciones, mientras los adultos empiezan a sufrir los efectos crónicos de los sucesos precedentes con daño estructural u orgánico. Un efecto notable en los niños es el retardo marcado en el crecimiento corporal y en el desarrollo puberal. La expectativa de vida de todos modos se afecta en forma notable y se correlaciona claramente con la frecuencia de las crisis vasooclusivas⁷⁻⁹.

Crisis vasooclusivas. Son las más comunes, muy dolorosas, afectan sobre todo los huesos y los músculos y se pueden iniciar muy temprano en la vida (síndrome mano-pie) por compromiso de los huesos de estas extremidades. En el caso de huesos, a veces es muy difícil distinguir de la osteomielitis. Si hay compromiso abdominal se puede confundir con una catástrofe intraabdominal y terminar en cirugía. Puede haber compromiso pulmonar que se confunde con infecciones. Los fenómenos oclusivos del sistema nervioso central son muy graves, pueden dar secuelas permanentes y ser repetitivos, por lo que se deben tratar de modo muy activo. Un evento oclusivo, por fortuna poco común, es el priapismo. Vale la pena destacar que las crisis vasooclusivas, en especial las de huesos y músculos, son muy dolorosas y en ellas se debe tratar en forma intensa el dolor⁷⁻⁹.

Crisis de secuestación. En los niños pequeños con SS en quienes no ha ocurrido la autoesplenectomía o en niños con SC o S-Tal puede haber acumulación masiva de sangre en el bazo, con estados de hipovolemia aguda. Estos fenómenos pueden ser repetitivos, y dar origen a la necesidad paradójica de la esplenectomía. La acumulación de sangre se puede hacer en el hígado, pero por supuesto, el suceso es mucho menos dramático⁷⁻⁹.

Crisis aplásica. Consiste en una parálisis temoral de la producción eritroide, casi siempre asociada con infecciones, con una caída brusca y peligrosa de la HGB, que ya estaba baja de por sí. Se debe poner mucho cuidado al descenso de la cifra basal de reticulocitos, que siempre precede a la HGB, lo mismo la recuperación. El fenómeno se puede presentar con todo tipo de infecciones, pero se asocia más comúnmente con las producidas por parvovirus⁷⁻⁹.

Infecciones. Son la causa principal de muerte; el problema es más grave entre más pequeño es el niño, en especial por debajo de 5 años. Estos pacientes desarrollan muy rápido, durante el primer año de vida una asplenia funcional, atribuible a fenómenos vasooclusivos repetidos en el bazo; además, el suero es deficiente en la actividad opsónica relacionada con la vía de la properdina, que es específica para la fagocitosis de pneumococos. Por tanto, los problemas infecciosos se deben sobre todo a estos gérmenes y en segundo lugar a **Hemophilus influenzae**, con una característica especial de agresividad y progresión rápida de la infección, que se relaciona inversamente con la edad del niño.

En la actualidad se recomienda usar la vacuna contra **H. influenzae** desde el nacimiento; la de pneumococo desde los 2 años y el tratamiento

oportuno de los episodios infecciosos; la vacuna de hepatitis B es obligatoria en estos niños. Se debe hacer un esfuerzo para el diagnóstico muy temprano de la enfermedad (ojalá neonatal), para colocar al paciente con penicilina profiláctica, por lo menos hasta los 3 años (mejor hasta los 5 años). Existe una susceptibilidad particular a hacer infecciones óseas por **Salmonella**. La enfermedad da una protección relativa para la malaria, pero no es absoluta; es decir, puede haber malaria en estos niños⁶⁻⁸.

Daños orgánicos. Prácticamente todos los órganos y sistemas se afectarán con el tiempo. En el corazón se encuentran soplos de diversa magnitud, dilatación cardíaca y cardiomegalia. A pesar de los fenómenos vasooclusivos típicos de la enfermedad el infarto del miocardio es rarísimo.

En el sistema urinario hay hipostenuria con disminución de la capacidad de concentración de la orina desde muy temprano en la vida, con pérdidas obligatoria de agua, aun en presencia de deshidratación; la hematuria es relativamente común y recurrente; además, puede haber síndrome nefrótico y, al final insuficiencia renal.

En el sistema hepatobiliar hay cálculos de bilirrubina que progresan con la edad y se pueden descubrir en forma precoz con ultrasonido. Puede haber episodios oclusivos intrahepáticos, hepatitis transfusional y daño hepático. En los ojos se desarrolla la tortuosidad y oclusión de los vasos de la conjuntiva y la retina, y llegar hasta complicaciones muy serias como desprendimiento retiniano o hemorragia del vítreo.

Las úlceras de las piernas no se presentan en los niños, pero empiezan a ser un problema a partir de la adolescencia.

En los oídos hay una frecuencia notable de pérdida auditiva con carácter sensoineural.

Los cambios esqueléticos son muy comunes por expansión de la médula ósea, lo que puede causar deformidades en la cara y el cráneo; además, los episodios repetidos de infarto óseo pueden generar deformidades vertebrales; la necrosis aséptica es común, en especial de la cabeza femoral, lo que origina una enfermedad semejante a la de Perthes.

En los pulmones las infecciones y los infartos repetidos van a llevar a disminuir la capacidad pulmonar, pero el cor pulmonale como tal es relativamente raro.

Como las trombosis cerebrales son graves y repetitivas, necesitan un enfoque terapéutico especial.

El peso al nacer es normal, pero el crecimiento y desarrollo son retardados, con pubertad atrasada, aunque la talla final es alta por el cierre epifisiario tardío.

El número de crisis vasooclusivas por año guarda una relación inversa con la expectativa de vida⁷⁻⁹.

TRATAMIENTO

Medidas generales. Estos pacientes deben tener un seguimiento clínico estricto; durante las visitas regulares se deben hacer hemograma y recuento de reticulocitos para establecer los valores basales de cada caso; hay que dar mucha educación a la familia para prevenir y manejar las crisis e infecciones. Se debe insistir mucho en las inmunizaciones, incluyendo las de **H. influenzae**, pneumococo y hepatitis B; además, ante la sospecha de infección respiratoria el paciente se debe tratar en forma precoz con penicilina o ampicilina. La penicilina profiláctica se debe dar en todo niño pequeño por lo menos hasta los 3 años (mejor hasta los 5).

El suministro de ácido fólico es importante a la dosis de 1 mg/día; la deficiencia de hierro es rarísima.

Las crisis dolorosas se deben manejar con hidratación oral o parenteral según el caso; además, el manejo de analgésicos debe ser liberal porque las crisis son intensamente dolorosas pero de corta duración. Obviamente, el manejo individual también depende de la causa precipitante^{1,6,10}. La familia debe tener información para el manejo secuencial de analgésicos en casa.

Transfusiones. No se usan en forma rutinaria sino por indicaciones específicas: secuestación, priapismo, infarto del sistema nervioso central, embarazo, crisis aplásica, preparación para cirugía e hipoxia por neumonía.

Los programas de transfusiones prolongadas se usan para disminuir la producción de células falciformes en forma mensual y en los siguientes casos: trombosis cerebral, priapismo recurrente, úlceras rebeldes de las piernas, hematuria prolongada y embarazo^{1,6,10}.

Para terminar, de todo lo anterior se deduce que el manejo es sintomático en cada circunstancia clínica particular y que no hay medidas preventivas «antifalciformes» efectivas. Existe una perspectiva muy promisoriosa con la consejería genética y el diag-

nóstico prenatal^{1,6,11}. Más recientemente se investiga y trabaja con drogas que activan la producción de HGB fetal; hasta ahora sólo es útil la hidroxiurea con o sin eritropoyetina¹². Hay interrogantes muy grandes sobre el papel del trasplante de médula ósea en esta enfermedad¹³.

SUMMARY

The hereditary diseases caused by abnormal hemoglobins affect millions of persons worldwide, being of major importance the alterations of the β chain of hemoglobin and above all sickle cell disease. The sickle cell syndrome and related conditions are very common in black persons and people with racial mixture. In this article some up to date information about the disease in children with general guidelines of clinical approach and management of this complex illness are given.

REFERENCIAS

1. Miller DR. *Blood diseases of infancy and childhood*. 7th ed. St. Louis, Toronto. CV Mosby Co., capítulo 12, p. 415. 1995.
2. Salzano FM. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. *Am J Pediatr Hematol Oncol*

- 1985; 7: 240-44.
3. Pereira FD, Sardi A. Hemoglobinopatías en niños. *Acta Pediatr Col* 1985; número 3: 15-8.
4. Restrepo A. Hemoglobinas anormales y talasemia. *Antioquia Med* 1963; 13: 581-93.
5. Muñoz N, Pereira F, Sáenz I. Hemoglobinas anormales en Salahonda (Tumaco). *Acta Pediatr Col* 1994; número 1: 7-10.
6. Nathan DG, Oski, FA. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia, London, WB Saunders Co., capítulo 21, p. 732, 1993.
7. Honing GR. Sickling syndromes in children. *Adv Pediatr* 1976; 23: 271-313.
8. Bainbridge R, Higgs DR, Mande GH, Serjeant ER. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1995; 106: 881-85.
9. Powars DE. Natural history of sickle cell disease. The first ten years. *Sem Hematol* 1985; 12: 267-85.
10. Vichinsky E, Lubin BH. Suggested guidelines for the treatment of children with sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 483-501.
11. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81: 749-55.
12. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Miswicz V, Labotka LJ. Hydroxiurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr* 1996; 128: 820-28.
13. Walters MC, Patience M, Leisenring W. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 369-76.